

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

## Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Évaluation des effets sur la santé  
et des méthodes de mesure  
des niveaux d'exposition  
sur le lieu de travail  
pour **le cadmium et ses composés**

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Octobre 2018

Édition scientifique



**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Évaluation des effets sur la santé  
et des méthodes de mesure  
des niveaux d'exposition  
sur le lieu de travail  
pour le cadmium et ses composés

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Octobre 2018

Édition scientifique

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 26 octobre 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 effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail 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 circulaire<sup>1</sup> de 1992 d'une valeur moyenne d'exposition indicative sur 8 heures pour le cadmium et ses composés de 0,05 mg.m<sup>-3</sup>. Cette circulaire fixe, également pour l'oxyde de cadmium, une valeur limite d'exposition indicative sur 15 min de 0,05 mg.m<sup>-3</sup> 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 documentés) en vue de la recommandation de valeurs biologiques, avant de réévaluer les valeurs atmosphériques.

---

<sup>1</sup> 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

## 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 (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » (ou CES VLEP). L'Agence a également confié l'expertise au groupe de travail « métrologie » pour l'évaluation des méthodes de mesures atmosphériques dans les lieux de travail.

Les travaux ont été présentés régulièrement au CES VLEP tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport intitulé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le cadmium et ses composés » (mars 2016).

Le CES VLEP (mandat 2010-2013) a adopté la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 12 décembre 2013. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 12 mars 2015 au 12 juin 2015. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés à l'annexe 2 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 7 mars 2016.

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](http://www.anses.fr)).

## 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

### ■ Éléments de proposition pour fixer des VLEP

D'après les résultats des études de génotoxicité, en cohérence avec le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (IARC, 2012), le CES considère que l'action génotoxique du cadmium et de ses composés pourrait être indirecte et conclut à l'existence d'un seuil de concentration pour leur cancérogénicité chez l'Homme.

A partir des données épidémiologiques disponibles, il n'a pas été possible d'évaluer correctement la relation dose-réponse pour les effets cancérigènes dans la mesure où des co-expositions à d'autres substances cancérigènes ne peuvent être écartées. Si les études sur le rat montrent clairement un effet cancérigène du cadmium (sans facteur de confusion possible), les extrapolations pour l'Homme, notamment pour l'élaboration de VLEP, semblent peu légitimes, étant données les grandes différences observées entre les espèces animales (rat, souris, hamster par exemple) vis-à-vis de l'effet cancérigène du cadmium, ces différences s'expliquant par la capacité de synthèse de métallothionéines, protéines séquestrant le cadmium. Ainsi, faute de pouvoir identifier avec certitude de point de départ (ou seuil de concentration) pour le cancer du poumon (ou de la prostate), les experts du CES VLEP ont donc décidé de recommander une VLEP-8h pragmatique en considérant un autre effet critique sans pouvoir savoir si cette VLEP-8h pragmatique proposée pourrait éviter d'éventuels effets cancérigènes.

- Valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures (VLEP-8h) pragmatique

La toxicité chronique rénale chez les travailleurs exposés au cadmium a été établie. La plupart des études ne présentent pas de résultats sur les niveaux d'exposition atmosphérique en cadmium mais décrivent des concentrations en cadmium urinaire et/ou sanguin associés à des

biomarqueurs d'effet. Le signe précurseur qui accompagne la toxicité rénale lié au cadmium est une augmentation dans l'urine de protéines de faibles poids moléculaires.

Différentes études indiquent qu'une élévation des concentrations urinaires de béta-2-microglobuline ( $\beta 2M$ ) ou de protéine transporteuse de rétinol (RBP) au-dessus de  $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine marque une cytotoxicité tubulaire irréversible. Il est également admis que des concentrations urinaires supérieures à  $300\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine marquent les premiers signes d'une cytotoxicité tubulaire devant être prévenue (Prozialeck et Edwards, 2010 ; Hotz et al., 1999 ; Bernard, 2008 ; Järup 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  $\beta 2M$  est souvent retenue comme seuil de toxicité du cadmium pour investiguer le potentiel tubulotoxique du cadmium.

Le CES VLEP a donc décidé de retenir l'atteinte de la fonction rénale comme effet critique pour construire la VLEP-8h pragmatique du cadmium et de ses composés.

L'étude de Jarup et al. (1988) menée sur 440 travailleurs exposés au cadmium rapporte les prévalences de modifications des paramètres de la fonction rénale associée à un IEC (Indice d'Exposition Cumulé<sup>2</sup>). Cette étude a été retenue comme étude clé car elle présente, outre un effectif élevé, deux avantages majeurs. Elle rapporte une concentration seuil de  $\beta 2M$  urinaire de  $310\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine, généralement considérée comme seuil de toxicité du cadmium et également retenue par le CES VLEP pour la construction des valeurs limites biologiques pour le cadmium urinaire et sanguin. Elle a également fait l'objet de nombreuses publications détaillant notamment les mesures réalisées pour évaluer les niveaux d'exposition des travailleurs inclus dans cette étude (métrologies atmosphériques utilisées (prélèvements ambiance versus individuels), historique des expositions, dispositifs de prélèvements utilisés). Il faut néanmoins noter qu'elle comporte également quelques limites qui peuvent entraîner une sous-estimation des niveaux d'exposition.

A partir de cette étude, le CES VLEP propose donc de retenir comme NOAEL, l'IEC moyen pour la classe de travailleurs avec une prévalence de 1% de dépassement de la concentration seuil de  $\beta 2M$  ( $310\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine), soit un IEC de  $131\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}^{-1}$ . Rapporté à 40 ans d'exposition, la concentration atmosphérique extrapolée à partir de cet IEC est de  $3,275\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . L'application de facteurs d'ajustement pour la variabilité inter-individuelle n'a pas été jugée pertinente. En effet, le point de départ (POD) est déterminé à partir d'une étude réalisée avec un grand nombre de travailleurs et sur une longue durée. Par ailleurs, le choix du POD repose sur une approche relativement conservatrice en considérant la moyenne de la classe d'exposition et non la borne supérieure. Ainsi, le CES VLEP recommande une VLEP-8h pragmatique de  $3\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

Les particules prélevées dans cette étude correspondent essentiellement à la fraction alvéolaire. Dans la mesure où il faut cependant considérer les effets locaux liés au dépôt des particules au niveau du tractus respiratoire et que, dans le cadre d'un produit cancérigène pulmonaire, l'approche consistant à appliquer la même VLEP à la fraction alvéolaire des particules qu'à la fraction inhalable peut se justifier puisque plus protectrice, le CES VLEP recommande en conséquence de mesurer l'exposition en prélevant la fraction inhalable.

- Valeur limite d'exposition professionnelle sur 15 minutes (VLCT-15min) pragmatique

Les phénomènes d'irritation broncho-pulmonaire décrits pour le cadmium et ses composés pourraient justifier de limiter l'intensité des pics d'exposition.

Cependant les données disponibles, ne permettent pas de déterminer une concentration atmosphérique à ne pas dépasser pour prévenir des effets sur la fonction respiratoire induits par des pics d'exposition. De ce fait, le CES VLEP, conformément à la méthodologie qu'il a adoptée, recommande de ne pas dépasser une concentration atmosphérique équivalente à 5 fois la VLEP-

---

<sup>2</sup> Jarup utilise un indice d'exposition cumulé qui considère à la fois la concentration en cadmium et le temps d'exposition

8h recommandée, sur une durée de 15 minutes soit  $15 \mu\text{g.m}^{-3}$  (prélèvement de la fraction inhalable).

- Mention « peau »

L'absorption cutanée du cadmium apparaissant faible (Wester et al., 1992) et en l'absence de données quantitatives supplémentaires, l'attribution de la mention « peau » ne semble pas pertinente pour le cadmium.

- Mention « ototoxique »

Il n'a pas été identifié dans la littérature de données concernant les effets ototoxiques du cadmium avec ou sans co-exposition au bruit. Il ne semble donc pas pertinent de recommander la mention « ototoxique » pour le cadmium.

### ■ **Éléments de proposition pour fixer une méthode de mesure**

Le CES VLEP évalue les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la norme NF EN 482 et de leur niveau de validation. Suite à cette évaluation, les méthodes sont classées en différentes catégories :

- catégorie 1A : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante. La méthode est reconnue et validée (l'ensemble des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante sous conditions de préciser quelques points de la méthode (une grande majorité des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : méthode permettant la mesure d'une VLEP indicative. Il manque des données pour que la méthode puisse être validée ;
- catégorie 3 : la méthode n'est pas recommandée et ne doit pas être utilisée à des fins de comparaison aux VLEP.

Le CES VLEP a évalué, au regard des VLEP-8h et VLCT-15min pragmatiques recommandées, les cinq méthodes de mesure du cadmium dans l'air des lieux de travail recensées.

Il recommande la méthode mettant en œuvre un prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable puis une analyse par spectrométrie de masse à plasma. Cette méthode est validée et classée en catégorie 1A pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h, le contrôle des expositions court terme et le contrôle réglementaire de la VLCT-15min pragmatique. Le CES VLEP souligne néanmoins que cette méthode est sensible aux effets de matrice fonctions de la méthode de minéralisation des échantillons et du support de prélèvement.

D'autres méthodes d'analyses alternatives moins sensibles aux effets de matrice que l'ICP-MS ont été classées en catégorie 1B et peuvent être recommandées si le compromis nécessaire entre les modalités de minéralisation des échantillons et la nature du support de prélèvement ne peut pas être atteint :

- pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h :
  - analyse du cadmium par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation flamme
  - spectrométrie d'émission à plasma induit

- Pour le suivi des expositions court terme et le contrôle réglementaire de la VLCT-15min pragmatique<sup>3</sup> :
  - analyse du cadmium par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique
  - spectrométrie d'émission à plasma induit

Le tableau suivant présente de façon synthétique les méthodes recommandées pour la mesure du cadmium dans l'air des lieux de travail au regard des VLEP recommandées.

**Tableau 1 : Tableau de synthèse des méthodes de mesure recommandées pour la mesure du cadmium dans l'air des lieux de travail au regard des VLEP recommandées**

Méthode		Protocoles similaires	Catégorie		
			pour contrôle technique réglementaire de la		pour le suivi des expositions court terme
			VLEP-8h	VLCT-15min	
Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable	Analyse par spectrométrie de masse à plasma (ICP-MS)	OSHA 1006 (2005), ASTM D7439 (2008), ISO 15202 1&2 (2012) + ISO 30011 (2010), IRSST MA-362 (2010), Ashley et al. (2012) <sup>4</sup>	1A		
	Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation par flamme (SAA)	INRS MétroPol 003 (2008), NF X 43 257 (2007) + NF X 43-275 (2002), BGI ZH 1/120.54E (1994), HSE MDHS 10-2 (1994), NIOSH 7048 (1994), OSHA ID-189 (1992), [OSHA ID-121 (2002)], IRSST 19-2 (1990), ISO 11174 (1996), INSHT MA-025/A92 (1992)	<u>1</u> B		<u>2</u>
	Analyse par spectrométrie émission à plasma (ICP)	INRS MétroPol 003 (2008), INRS MétroPol 113 (2010), ISO 15202 3 parties (2012-2012-2005), OSHA ID-125G (2002), OSHA ID-206 (1991) (soudage), NIOSH 7300, 7301 et 7303 (2003)	1B		
	Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (four graphite) (SAA-ET)	INRS MétroPol 003 (2008), BGI ZH 1/120.54E (1994), HSE MDHS 10/2 (1994), OSHA ID-189 (1992), ISO 11174 (1996)	2		1B

<sup>3</sup> Les critères de validation et de performance pour les méthodes destinées au suivi des VLCT sont définis par la norme NF EN 482 sur un intervalle de 0,5 à 2 fois la VLCT, La réglementation française impose, dans le cas de contrôle technique de la valeur limite, que la méthode de mesure permette de mesurer le dixième de la VLCT-15min (Arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles techniques des valeurs limites d'exposition professionnelle sur les lieux de travail et aux conditions d'accréditation des organismes chargés des contrôles, publié au JO du 17 décembre 2009). De ce fait, lorsque la méthode ne permet pas de mesurer le dixième de la VLCT-15min, celle-ci ne peut pas être classée en catégorie 1A ni 1B à des fins de contrôle réglementaire de la VLCT-15min. Par contre, elle pourrait être classée en catégorie 1A ou 1B uniquement à des fins d'évaluation de l'exposition professionnelle.

<sup>4</sup> Ashley K, Shulman SA, Brisson MJ, Howe AM. 2012. Interlaboratory evaluation of trace element determination in workplace air filter samples by inductively coupled plasma mass spectrometry. J Environ Monit; 14(2): 360-367.

#### 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 la fixation d'une valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures pragmatique de  $3 \mu\text{g.m}^{-3}$  (prélèvement de la fraction inhalable) afin de limiter les niveaux d'exposition sur les lieux de travail pour le cadmium et ses composés. Elle tient à souligner que cette valeur limite dite « pragmatique » n'a pas été élaborée de façon à pouvoir apporter un niveau de protection défini vis à vis des effets cancérogènes. Elle vise à limiter les niveaux d'exposition sur les lieux de travail afin de protéger des effets toxiques du cadmium et de ses composés sur la fonction rénale.

Elle recommande également de ne pas dépasser sur 15 minutes une concentration correspondante à 5 fois la valeur de la VLEP-8h (soit  $15 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) afin de limiter l'importance des niveaux d'exposition sur de courtes durées.

Elle ne recommande, ni mention « peau », ni mention « bruit<sup>5</sup> » pour le cadmium et ses composés.

Au regard de l'évaluation des méthodes de mesure du cadmium et de ses composés (mesurés en Cd) dans l'air des lieux de travail, l'Anses recommande la méthode mettant en œuvre un prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable puis une analyse par spectrométrie de masse à plasma (ICP-MS). Cette méthode est validée et classée en catégorie 1A pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h, le contrôle des expositions court terme et le contrôle réglementaire de la VLCT-15min pragmatique. Elle précise néanmoins que cette méthode est sensible aux effets de matrice fonctions de la méthode de minéralisation des échantillons et du support de prélèvement et que d'autres méthodes d'analyses alternatives moins sensibles aux effets de matrice sont classées en catégorie 1B<sup>6</sup>.

Par ailleurs, l'ANSES tient à souligner que :

- Certains composés du cadmium étant classés cancérogène catégorie 1B, la substitution des substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) par des
- prévention du risque chimique doit être une démarche prioritaire dans la prévention du risque chimique ;
- Sur le site « substitution-cmr<sup>7</sup> », des démarches de substitutions sont disponibles<sup>8</sup> (pour plus de détails voir les annexes 2 et 3 du présent avis).
- Compte tenu de ce classement et de l'absence de seuil identifié à ce jour pour les effets cancérogènes, l'exposition, lorsqu'elle ne peut être évitée, doit être réduite au niveau le plus faible possible.

**Dr Roger GENET**

<sup>5</sup> Depuis la publication du rapport méthodologique Anses 2014, la mention « ototoxique » a été remplacée par la mention « bruit » dans la mesure où c'est la dénomination mention « bruit » qui a été retenue au niveau du comité scientifique européen et qui a été reprise dans la réglementation française pour le styrène.

<sup>6</sup> Il est à noter que depuis 2016, le protocole INSHT MTA/MA-025/A92 a fait l'objet d'une actualisation et que la base de données MétroPol de l'INRS a été mise à jour en mai 2016 occasionnant une modification dans le référencement des protocoles MétroPol (une liste de correspondance entre les anciennes et nouvelles références des fiches MétroPol est disponible sur le site <http://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).

<sup>7</sup> <http://www.substitution-cmr.fr/>

<sup>8</sup> 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.

**MOTS-CLÉS**

VLEP, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesures, lieux de travail, valeur de référence, cadmium.

**KEY WORDS**

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, health effects, metrology, measurement methods, workplaces, reference value, cadmium.

## ANNEXE 1

### 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 33 000<sup>9</sup>.

L'interrogation de la base de données du RNV3P<sup>10</sup> entre le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et le 31 décembre 2016, recense 208 pathologies en relation avec le travail (PRT), associées au moins à une exposition au « cadmium » et « cadmium et ses composés inorganiques ». Parmi ces 208 PRT, 47 cas sont des PRT sans autre co-exposition dont 37 cas avec une imputabilité jugée moyenne ou forte. Pour ces 37 cas, les pathologies diagnostiquées sont principalement l'effet toxique des métaux (35,1%), les tumeurs malignes des bronches et du poumon (13,5%), d'autres résultats anormaux des examens chimiques du sang (10,8%) et la néphrite tubulo-interstitielle chronique (8,1%). Les secteurs d'activité les plus représentés sont : « Fabrication d'équipements électriques » (24,3%), « Travail des métaux » (21,6%), « Métallurgie » (13,5%) et « Autres industries manufacturières » (10,8%). Seize postes de travail différents sont concernés, le plus souvent des « Soudeurs et oxycoupeurs » (24,3%), « Autres conducteurs de machines et ouvriers de l'assemblage » (16,2%) et « Conducteurs de chariots élévateurs » (8,1%).

Le cadmium et ses composés sont inscrits à l'annexe XVII de REACH relative aux restrictions d'usage de certaines substances<sup>11</sup>. 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 accumulateurs<sup>12</sup>.

Par ailleurs, le cadmium et huit de ses composés<sup>13</sup> 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 REACH<sup>14</sup>.

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

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (pour plus de détail <https://www.anses.fr/fr/content/r%C3%A9seau-national-de-vigilance-et-de-pr%C3%A9vention-des-pathologies-professionnelles-rmv3p>)

<sup>11</sup> 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

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> Oxyde de cadmium, sulfure de cadmium, sulfate de cadmium, chlorure de cadmium, fluorure de cadmium, carbonate de cadmium, hydroxyde de cadmium, nitrate de cadmium

<sup>14</sup> Site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table>) consulté le 15/03/2018

$\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour la fraction inhalable. En matière de surveillance biologique, il a recommandé une BLV (Biological Limit Value ou valeur limite biologique en français) de  $2 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine pour le cadmium urinaire<sup>15</sup>.

---

<sup>15</sup> SCOEL. (2017). SCOEL/OPIN/336 Opinion from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for cadmium and its inorganic compounds. European Commission. 52p.

## ANNEXE 2

**Etude de la substitution du chlorure de cadmium (n° CAS 10108-64-2)**

L'Anses a confié à **Sepia Santé** la réalisation d'une étude de filières pour le **chlorure de cadmium** (n° CAS 10108-64-2). Le rapport d'étude final<sup>16</sup> a été remis à l'Agence en septembre 2008. Les informations ci-dessous présentent les principaux résultats du rapport de 2008 et n'ont pas fait l'objet d'une actualisation.

L'étude de filière qui visait à identifier l'origine et l'utilisation du chlorure de cadmium s'est déroulée en deux temps, elle a consisté :

- dans un premier temps à recenser l'ensemble des informations disponibles à partir de sources purement bibliographiques et/ou publiques via la consultation de bases de données ou de site internet<sup>17</sup>.
- dans un second temps à questionner les producteurs, distributeurs et utilisateurs du chlorure de cadmium dans le but d'identifier le plus exhaustivement possible l'ensemble des secteurs utilisateurs de la substance, les entreprises françaises utilisant actuellement ou ayant utilisé dans le passé le chlorure de cadmium et les entreprises ayant réalisé des démarches de substitution, que ces démarches aient abouti ou non.

**1. Présentation de l'étude de filière du chlorure de cadmium**

Le cadmium métallique et l'hydroxyde de cadmium sont respectivement un sous-produit de la métallurgie du zinc ou issue du recyclage des piles et accumulateur Nickel-Cadmium.

Le chlorure de cadmium est obtenu par action de l'acide chlorhydrique soit sur le cadmium métallique en poudre, sur l'oxyde, sur l'hydroxyde, sur le sulfure ou sur le carbonate de cadmium. D'autres méthodes de synthèse sont citées par l'HSDB (2005) : traitement de l'hydrate de cadmium par du chlorure de thionyle ou par de l'acide chlorhydrique sec ; traitement de l'acétate de cadmium par de l'acide acétique et de l'acide chlorhydrique ; distillation de nitrate de cadmium dans l'acide chlorhydrique concentré et chaud.

En France, aucun site de production de chlorure de cadmium, en tant que produit fini, n'a été identifié dans l'étude de filière. D'après l'inventaire CMR 2005 de l'INRS, la consommation de chlorure de cadmium s'élève à moins d'une tonne par an alors que la consommation de cadmium en poudre est de 600 tonnes par an et celle d'oxyde de cadmium est de 300 tonnes par an.

Sept usages ont pu être identifiés pour le chlorure de cadmium, à savoir :

- **comme composant de certaines teintures** pour textiles dans le secteur de l'ennoblissement des textiles. En 2005, selon l'inventaire CMR de l'INRS, ce secteur consommait environ 200 kg par an de chlorure de cadmium, soit une part notable de la consommation totale en chlorure de cadmium. A noter toutefois que l'enquête en entreprises de 2008 n'a pas permis d'identifier d'utilisation du chlorure de cadmium dans ce secteur ;

<sup>16</sup> Rapport final, Etude sur la substitution d'agents chimiques cancérigènes, mutagènes et toxique pour la reproduction (CMR) de catégories 1 et 2, Sépia santé, septembre 2008

<sup>17</sup> Inventaire des agents chimiques CMR utilisés en France réalisé par l'INRS en 2005 ; des banques de données toxicologiques ou environnementales soit françaises (INRS, INERIS), soit étrangères ou internationales (HSDB, ATSDR, etc.) qui présentent dans leurs fiches, un paragraphe consacré aux usages de la substance étudiée ; des institutions économiques et industrielles en rapport avec l'agent CMR étudié (Association Internationale du Cadmium, etc.). Il faut noter que les sources non françaises peuvent indiquer des usages de l'agent CMR qui n'ont pas ou plus cours en France.

- **comme étalon de cadmium pour le dosage d'autres sels**, tels que le sulfure de cadmium, utilisé pour l'élaboration de pigments jaunes, rouges ou oranges pour les matières plastiques, le verre et la céramique. En 2005, selon l'inventaire CMR de l'INRS environ 2 kg par an de chlorure de cadmium étaient consommés pour cet usage analytique. Dans le cadre de l'enquête en entreprises en 2008, trois entreprises ont confirmé utiliser ou avoir utilisé du chlorure de cadmium dans un processus de fabrication de colorants et de pigments (étalon de dosage ou colorant de préparation pigmentaire). Une autre entreprise a précisé qu'elle commercialisait le chlorure de cadmium en France (rôle de distributeur) et que ses clients étaient des laboratoires d'analyse. Aucune de ces entreprises utilisant le chlorure de cadmium n'a engagé de démarche de substitution pour des raisons techniques. Les raisons évoquées sont les suivantes : soit l'usage de chlorure de cadmium est imposé par la norme analytique, soit la technique analytique n'est plus mise en œuvre ou le processus de fabrication a été modifié ;
- **pour le traitement et le revêtement des métaux** comme composant de bains de cadmiage électrolytique, c'est-à-dire dans le procédé utilisé pour déposer une fine couche de cadmium sur des pièces métalliques, en vue d'en améliorer certaines qualités, notamment la résistance à l'oxydation dans l'air et en milieu marin. Ce procédé est surtout utilisé dans l'aéronautique pour protéger les rivets d'assemblage. L'utilisation du cadmiage pour des applications moins nobles (ne mettant pas en jeu des contraintes de sécurité ou stratégiques) est en principe interdite en Europe. Aucune utilisation du chlorure de cadmium n'a été identifiée dans ce secteur dans le cadre de l'enquête en entreprises en 2008 (par contre, de l'oxyde de cadmium et du cadmium métallique étaient utilisés);
- **comme agent stabilisant des matières plastiques**. En Europe, l'emploi du cadmium est interdit dans les mélanges ou articles fabriqués à partir de certains polymères organiques synthétiques. Par ailleurs, depuis 2011, la teneur en cadmium dans les articles et mélanges mis sur le marché et fabriqués à partir de ces polymères doit rester inférieure à 0,01% en masse. Dans le cadre de l'enquête en entreprises en 2008, deux entreprises du secteur de la fabrication de matières plastiques ont confirmé utiliser le chlorure de cadmium pour colorer des matières plastiques. Une de ces deux entreprises a précisé que le chlorure de cadmium entrainait dans la composition de mélanges maîtres. Aucune n'avait engagé de démarche de substitution, soit pour des raisons économiques, soit parce que leurs fournisseurs avaient modifié la composition des mélanges maîtres ;
- **pour le dosage des sulfures dans différents milieux et substances** (norme NF M07-029 de décembre 1976 décrivant la recherche qualitative du soufre dans les hydrocarbures légers). Dans le cadre de l'enquête en entreprises en 2008, une entreprise a répondu utiliser le chlorure de cadmium pour des analyses mais elle n'a pas répondu à la demande d'information sur l'utilisation et la substitution du chlorure de cadmium ;
- **dans le secteur de la photographie** selon la recherche bibliographique. Toutefois, les sociétés Kodak et Fujifilm, contactées à ce sujet, indiquent que le chlorure de cadmium n'est pas et n'a pas été utilisé dans les consommables (produits chimiques, émulsions photographiques films ou papiers). Selon Fujifilm, si du chlorure de cadmium est utilisé en photographie, cela ne peut être qu'à très faibles traces dans des optiques scientifiques très spécifiques qui ne sont pas montés sur des appareils photographiques grand public. L'enquête en entreprises en 2008 n'a pas permis d'identifier d'utilisation du chlorure de cadmium dans le secteur de la photographie ;
- **utilisation du chlorure de cadmium** pour une technique analytique dans le secteur de la recherche-développement en autres sciences physiques et naturelles. Toutefois, l'entreprise n'a pas été en mesure de renseigner cet usage ancien.

## 2. Les informations relatives à la substitution en 2008

La présence du cadmium et de ses composés dans les produits ont fait l'objet de réduction ou d'interdiction dans de nombreux pays depuis les années 1990 [1]. Ces réglementations ont donc induit des recherches de substitution.

Pour certains usages, la littérature scientifique décrit des substitutions potentielles.

### - dans le secteur de la fabrication de colorants et de pigments :

Les pigments à base de cadmium sont de couleur jaune, orange ou rouge. Les pigments jaunes peuvent être substitués par du chromate de plomb (usage en forte diminution), des oxydes de fer (usage en forte croissance) ou des produits organiques azoïques. Pour les pigments rouges, les substituts sont des oxydes de fer et des produits organiques azoïques [2].

Selon les données du SRI consulting (service de recherche mondiale sur le commerce pour l'industrie chimique) [3], les consommations de pigments à base de cadmium sont en déclin dans le monde, à l'exception de certaines régions d'Asie et d'Océanie.

Dans certaines applications, aucun produit de substitution des pigments à base de cadmium ne serait satisfaisant. Elles concerneraient certaines teintes pour artistes et les colorations rouges ou jaunes pour les matières plastiques de haute technologie et pour les céramiques vitreuses [5,6]. Selon la Société Française de Chimie, pour les applications qui nécessitent des températures élevées, il n'existe pas actuellement de substituts pour les pigments à base de cadmium [2].

### - dans le secteur du traitement et revêtement des métaux :

L'utilisation du cadmium dans le traitement et le revêtement des métaux semblait concerner en 2008 quasi exclusivement l'industrie aérospatiale civile et militaire [5, 7, 9].

Les alternatives à l'utilisation du cadmium sont spécifiques des pièces à traiter. Selon le TURI (Massachusetts Toxics Use Reduction Institute), les différentes alternatives sont [7,9]:

- la modification du procédé de production afin que le revêtement ne soit plus une nécessité ;
- l'utilisation d'une technologie qui ne nécessite pas un bain de revêtement comme le dépôt aluminium sous forme de vapeur ionisée ;
- des bains (acide ou alcalin) à base de zinc-nickel ou zinc-cobalt peuvent aussi être utilisés dans de nombreuses applications ;
- des revêtements d'aluminium-molybdène ;
- des revêtements métal-céramique contenant du zinc, de l'aluminium ou des alliages de ces métaux (fiche substitution céramique).

Certains de ces procédés ont été testés par l'armée américaine ([10 à 15], et dans l'industrie ([17] à [19]). Selon le GARTEUR (Group for Aeronautical Research and Technology in Europe), aucun de ces revêtements ne présentait l'ensemble des propriétés du cadmium. S'ils peuvent être effectivement utilisés pour certaines applications, le remplacement du cadmium dans le revêtement des rivets et des parties exposées restait problématique en 2008 et nécessitait encore des travaux de recherche. Deux rapports d'institutions européennes mentionnent aussi des alternatives en fonction des applications : le zinc, l'aluminium, l'étain, l'argent, l'or [20, 21].

### - dans la stabilisation thermique des matières plastiques :

Selon le TURI, l'utilisation du cadmium a diminué depuis les années 1990 dans la formulation des PVC [7,9]. Les produits de substitution utilisés comprennent des sels de baryum-zinc, des sels calcium-zinc, des stabilisants organiques, de l'antimoine et des organo-étains. Des alternatives à base de sels de baryum/zinc ou de calcium/zinc ont aussi été notifiées [20, 22, 24]. Ces différentes alternatives ont été confirmées par l'ICDA (International cadmium association) [23] et le Nordic Council of Minister [20].

### 3. Références bibliographiques

- 1 – Cadmium. Background and National Experience with Reducing Risks N°.5, Environment Monograph.104, 1994, OCDE/GD(94)97
- 2 – Société Française de Chimie. <http://www.sfc.fr/>
- 3 – SRI. consulting (world's leading business research service for the global chemical industry), [WWW.sriconsulting.com/CEH/Public/Reports/575.3000/](http://WWW.sriconsulting.com/CEH/Public/Reports/575.3000/)
- 4 – SESSI (Service des études et des statistiques industrielles), Enquête annuelle d'entreprises 2006, <http://www.industrie.gouv.fr/sessi/index.php>.
- 5 – INERIS, Données technico-économiques sur les substances chimiques en France. Cadmium et ses dérivés (2005).
- 6 – The Fraunhofer-Gesellschaft, <http://www.fraunhofer.de/EN/>
- 7 – The Massachusetts Toxics Use Reduction Institute, SUMMARY OF POLICY ANALYSIS, Higher Hazard Substance Designation Recommendation: Cadmium (CAS # 7440-43-9) and Cadmium compounds, 2007. [www.turi.org](http://www.turi.org)
- 8 – LIFE94 ENV/F/763, Substitution des pigments à base de cadmium. <http://www.envinnovation.com/documents/LifeWEB.pdf>
- 9 – The Massachusetts Toxics Use Reduction Institute : Cadmium and cadmium compounds, 2008. [www.turi.org](http://www.turi.org)
- 10- Holmes VL, Muehlberger DE, Reilly JJ. The substitution of IVD (Ion Vapor Deposition) aluminium for cadmium. Final report, 1989.
- 11 – Holmes VL, Reilly JJ. The Substitution of Ion Vapor Deposited (IVD) Aluminium for Cadmium. Final report A984672, 1990.
- 12 - V. L. Holmes; J. J. Reilly; MCDONNELL AIRCRAFT CO ST LOUIS MO. The Substitution of IVD Aluminium for Cadmium, Phase 3. Final report A640803, 1996.
- 13 - Peterson S, Wechsler G, Pepi M. Performance of three alternatives coatings to electroplated cadmium for corrosion protection in fastener applications. Report A467463, 1999.
- 14 – Kane M, Matzdorf C, Green J et al. Evaluation of aluminium-manganese as a cadmium replacement. Report A757573, 2000
- 15- Boeing, A&M Environmental Technote, 2002, vol7, n03.
- 16- Hadley JS. Replacements for cadmium. [http://www.enthone.com/de/resources\\_detail.aspx?Page=cad.ascx](http://www.enthone.com/de/resources_detail.aspx?Page=cad.ascx)
- 17 – Dimpres S, Philippe M (directeur de thèse). Mise au point et caractérisation d'un nouvel alliage or-cuivre-gallium obtenu par voie électrolytique en vue du remplacement du cadmium dans les alliages or-cuivre-cadmium. Université Paris VI, France. Thèse de nouveau doctorat, 1999 (N°99 PA06 6684).
- 18- EPA (Environmental Protection Agency), technical fact sheet for cadmium, 2000.
- 19 – Cadmium substitution in aircraft, 1994- 2001 [http://www.garteur.org/AGs/Summaries/sm\\_ag-17\\_exec.htm](http://www.garteur.org/AGs/Summaries/sm_ag-17_exec.htm)
- 20 - Nordic council of ministers. Cadmium review, January 2003. [http://www.who.int/ifcs/documents/forums/forum5/nmr\\_cadmium.pdf](http://www.who.int/ifcs/documents/forums/forum5/nmr_cadmium.pdf)
- 21 - European Commission DG ENV. E3.Project ENV.E.3/ETU/2000/0058. Heavy Metals in Waste. Final Report February 2002. [http://www.pb-free.com/pdf/weee-rohs\\_info/heavymetals.pdf](http://www.pb-free.com/pdf/weee-rohs_info/heavymetals.pdf)
- 22 – Scania. STD4186. Substitutes for hazardous chemical substances- Scania White list. 2002.
- 23 – ICDA (International cadmium association), cadmium Markets and trends, septembre 2005, [www.http://www.ecologie.gouv.fr/IMG/pdf/Fiches\\_des\\_projets\\_technologies\\_propres.pdf](http://www.ecologie.gouv.fr/IMG/pdf/Fiches_des_projets_technologies_propres.pdf)

24 – Böhm E, Tötsch W. Status of and prospects for cadmium substitution. Product-related protection against emissions. (Fraunhofer-Institut für Systemtechnik und Innovationsforschung -ISI-, Karlsruhe), Karlsruhe, 1989, 156 pp. Bericht - Fraunhofer-Institut für Systemtechnik und Innovationsforschung, ISI-B-20-89  
(<http://publica.fraunhofer.de/starweb/servlet.starweb?path=pub.web&search=PX-57025>)

ANNEXE 3

**Etude de la substitution du sulfure de cadmium (CAS n° 1306-23-6), de l'oxyde de cadmium en poudre (CAS n° 1306-19-0) et du cadmium (CAS n° 7440-43-9)**

L'Anses a confié à **ALCIMED** la réalisation d'une étude de filières pour **le sulfure de cadmium** (CAS n° 1306-23-6), l'oxyde de cadmium en poudre (CAS n° 1306-19-0) et le cadmium (CAS n° 7440-43-9). Le rapport d'étude final<sup>18</sup> a été remis à l'Agence en 2010. Les informations ci-dessous présentent les principaux résultats du rapport de 2010 et n'ont pas fait l'objet d'une actualisation.

L'étude des filières d'utilisation a consisté en un recensement des différents secteurs d'activité concernés par les substances étudiées, une caractérisation des applications dans ces secteurs d'activité et une identification des procédés industriels associés.

Les recherches ont été effectuées à l'aide des numéros CAS des substances étudiées, ainsi que de leurs noms en français et en anglais. Ces mots-clés ont ensuite été utilisés sur différentes sources de données pour collecter l'ensemble des informations recherchées. Cinq types de sources de données ont été analysés : bases de données en ligne, organismes publics, dictionnaires des substances et procédés chimiques, communication des producteurs, communication des associations professionnelles.

Des entretiens téléphoniques ont ensuite été menés afin de valider et de compléter, si nécessaire, les utilisations et la structure des filières identifiées par la recherche bibliographique. Les entretiens ont également permis d'obtenir plus de détails techniques sur les procédés utilisant les substances. Le choix des personnes interrogées pour compléter la phase « bibliographie » dépendait de la nature des dernières informations à récupérer. Les personnes ciblées dans les entreprises interrogées étaient des directeurs HSE, des responsables commerciaux, des dirigeants et des directeurs techniques.

**1. Présentation de l'étude de filières du sulfure de cadmium**

L'étude bibliographique en 2010 a révélé que **le sulfure de cadmium** était ou avait été utilisé dans 10 secteurs d'activité (voir tableau récapitulatif ci-dessous).

*Tableau récapitulatif des secteurs d'activité potentiellement utilisateurs de sulfure de cadmium*

Code NAF	Secteur d'activité	Applications
26.11Z	Fabrication de composants électroniques	Fabrication de cellules photovoltaïques (plus spécifiquement dans les filières chalcogénures polycristallins)
20.12Z	Fabrication de colorants et de pigments	Agent colorant
23.12Z	Façonnage et transformation du verre plat	Coloration de verres
20.17Z	Fabrication de caoutchouc synthétique	Coloration de caoutchouc
17.12Z	Fabrication de papier et de carton	Coloration de papier

<sup>18</sup> Rapport final, Caractérisation des filières des 53 substances chimiques CMR Lots n°1 et 5, Alcimед, février 2010

20.41Z	Fabrication de savons, détergents et produits d'entretien	Coloration de savon
20.30Z	Fabrication de peintures, vernis et encres	Coloration des encres
20.51Z	Fabrication de produits explosifs	Colorant pour feux d'artifices
13.30Z	Ennoblement des textiles	Agent de formulation pour les teintures et impressions textiles
20.16Z	Fabrication de matières plastiques de base	Production de polyéthylène à haute densité

Une recherche approfondie en 2010 n'a pas permis d'identifier d'utilisation du sulfure de cadmium au niveau industriel pour les applications « ennoblement textile » et « fabrication de matières plastiques de base ». Ces deux applications revendiquées relevaient vraisemblablement d'utilisations ponctuelles et/ou limitées (utilisation au cas par cas).

## 2. Présentation de l'étude de filières de l'oxyde de cadmium

L'étude bibliographique en 2010 a permis de recenser 9 secteurs d'activité et 9 applications utilisant l'oxyde de cadmium (voir tableau récapitulatif ci-dessous).

*Tableau récapitulatif des secteurs d'activité potentiellement utilisateurs d'oxyde de cadmium*

Code NAF	Secteur d'activité	Applications
27.20Z	Fabrication d'accumulateurs et de piles électriques	Fabrication d'accumulateurs Nickel-Cadmium (NiCd) (plus spécifiquement en tant que composant de l'anode de l'accumulateur)
25.61Z	Traitement et revêtement des métaux	Cadmiage des métaux
20.12Z et 20.30Z	Fabrication de colorants et de pigments	Pigment pour la coloration de verres Pigment pour la coloration pour peintures
20.16Z	Fabrication de matières plastiques de base	Stabilisant pour la production de PVC et de plastiques nitrilés
20.17Z	Fabrication de caoutchouc synthétique	Stabilisant pour la production de caoutchouc synthétique
20.14Z <sup>19</sup>	Fabrication d'autres produits chimiques organiques de base	Catalyseur pour la déshydrogénation des alcools
20.13Z <sup>18</sup>	Fabrication d'autres produits chimiques inorganiques de base n.c.a.	Synthèse de dérivés cadmiés
23.12Z <sup>18</sup>	Façonnage et transformation du verre plat	Utilisation dans la fabrication de certains verres

<sup>19</sup> Une recherche approfondie n'a pas permis d'identifier d'utilisation au niveau industriel. Ces applications revendiquées relèvent vraisemblablement d'utilisations ponctuelles et/ou limitées (utilisations au cas par cas).

26.11Z <sup>18</sup>	Fabrication de composants électroniques	Fabrication de détecteurs et utilisation dans les joints de soudure pour hauts parleurs
----------------------	---	---

L'usage de stabilisants dérivés du cadmium pour le PVC a cessé dans les pays de l'Union Européenne en mars 2001<sup>20</sup>. L'utilisation de composés cadmiés stabilisant pour plastiques est en déclin, compte tenu notamment des dispositions réglementaires de la directive 91/338/CEE.

### 3. Présentation de l'étude de filières du cadmium

L'étude bibliographique en 2010 a permis de recenser 7 secteurs d'activité et 7 applications utilisant **le cadmium** (voir tableau récapitulatif ci-dessous).

*Tableau récapitulatif des secteurs d'activité potentiellement utilisateurs de cadmium*

Code NAF	Secteur d'activité	Propriété recherchée
27.20Z	Fabrication d'accumulateurs et de piles électriques	Fabrication d'accumulateurs Nickel-Cadmium (NiCd) (plus spécifiquement en tant que composant de l'anode de l'accumulateur)
24.41Z	Production de métaux précieux	Dépôt d'or décoratif
20.59Z	Fabrication d'autres produits chimiques	Fabrication de lubrifiants solides
24.43Z	Métallurgie du plomb, du zinc et de l'étain	Fabrication d'alliages à bas point de fusion
20.13B <sup>18</sup>	Fabrication d'autres produits chimiques inorganiques de base n.c.a.	Fabrication de catalyseurs de synthèse
20.20Z <sup>18</sup>	Fabrication de pesticides et d'autres produits agrochimiques	Fabrication de fongicides
20.59Z <sup>18</sup>	Fabrication d'autres produits chimiques n.c.a.	Utilisation en lithographie et photographie

<sup>18</sup> Une recherche approfondie n'a pas permis d'identifier d'utilisation au niveau industriel. Ces applications revendiquées relèvent vraisemblablement d'utilisations ponctuelles et/ou limitées (utilisations au cas par cas).

<sup>20</sup> « Poly(chlorure de vinyle) ou PVC », par Z. HRUSKA, P. GUESNET, C. SALIN et J.-J. COUCHOUD, Techniques de l'Ingénieur, Dossier AM 3325 v2.

#### 4. Les informations relatives à la substitution en 2010

Seule la substitution du sulfure de cadmium a été abordée dans le rapport d'étude final<sup>21</sup> confié au prestataire ALCIMED pour son utilisation dans le secteur de la fabrication de composants électroniques. Certains laboratoires ont démontré la possibilité de substituer le sulfure de cadmium (CdS) dans les cellules photovoltaïques, tout en conservant de hauts rendements. Le groupe français LECA/ENSCP a démontré que le remplacement de CdS par du sulfure d'indium ( $\text{In}_2\text{S}_3$ ) présentait l'avantage de s'affranchir du cadmium toxique. L'université d'Aoyama Gakuin de Tokyo a procédé à la substitution de CdS par du sulfure de zinc (ZnS), permettant ainsi d'obtenir des densités de courant plus fortes.

---

<sup>21</sup> Rapport final, Caractérisation des filières des 53 substances chimiques CMR Lots n°1 et 5, Alcimed, février 2010

---

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

**Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux  
d'exposition sur le lieu de travail pour le  
cadmium et ses composés**

---

**Mission permanente VLEP  
Saisine n°2007-SA-00425**

### **RAPPORT d'expertise collective**

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

**7 mars 2016**

**Mots clés**

---

VLEP, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieux de travail, valeur de référence, cadmium

**Key words**

---

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, health effects, metrology, measurement methods, workplaces, reference value, cadmium.

## Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE :** 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 « METROLOGIE » (2010 - 2013)**

---

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis pour la partie « évaluation des méthodes de mesures dans l'air des lieux de travail » par le GT métrologie dont la composition est la suivante :

#### **Président**

M. Raymond VINCENT : Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS)) – Compétences : hygiène industrielle, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail

#### **Membres**

Mme Ingrid ALLIO – Responsable du département air et du laboratoire de microbiologie au sein du laboratoire d'analyses de surveillance et d'expertise de la marine (LASEM) à Brest– Compétences : Analyse, Chimie, Métrologie atmosphérique air des lieux de travail

M. Olivier BARBE - Responsable adjoint du laboratoire de chimie (CARSAT Normandie) – Compétences : chimiste, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail

M. Eddie FAURE – Responsable technique dans le domaine de la qualité de l'air au Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP) – Compétences : Analyse, Chimie, Métrologie atmosphérique air des lieux de travail

M. Roger GROSJEAN – Chef du laboratoire de toxicologie industrielle du Ministère du travail Belge – Compétences : Hygiène industrielle, Chimie, Expologie, Métrologie atmosphérique air des lieux de travail

M. Pierre Louis LAMBERT - Responsable du laboratoire de chimie (CARSAT Aquitaine) : Compétences : chimiste, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail

M. Benoît OURY - Responsable d'études (laboratoire de chimie analytique organique, INRS) – Compétences : chimiste, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie organique

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. Michel SLOIM - Ingénieur chimiste (Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP)) – Compétences : analyse chimique, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail.

**ADOPTION DU RAPPORT POUR CONSULTATION PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISÉ « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITES A DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL » (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 ELGHISSASI – 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 (Université de Montréal) – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle

**ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISÉ « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITES À 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 ; a démissionné le 13/09/2016.

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.

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme Marie-Laure COINTOT<sup>1</sup>

Mme Mounia EL YAMANI<sup>2</sup>

Mme Dominique BRUNET

### **Contribution scientifique**

Mr Laurent BODIN

Mme Marie-Laure COINTOT

Mme Amandine PAILLAT

### **Secrétariat administratif**

Mme Séverine BOIX

---

<sup>1</sup> Départ de l'Anses en janvier 2015

<sup>2</sup> Départ de l'Anses en février 2013

## SOMMAIRE

<b>Présentation des intervenants</b> .....	<b>3</b>
<b>Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions</b> .....	<b>10</b>
Rapport d'expertise collective .....	27
<b>Sigles et abréviations</b> .....	<b>28</b>
<b>Préambule</b> .....	<b>30</b>
1 Informations générales.....	33
<b>1.1 Identification</b> .....	<b>33</b>
<b>1.2 Propriétés physico-chimiques</b> .....	<b>33</b>
<b>1.3 Classification et tableaux des maladies professionnelles</b> .....	<b>34</b>
2 VLEP existantes .....	36
3 Résumé de la synthèse du SCOEL.....	38
4 Cinétique et métabolisme .....	39
<b>4.1 Absorption</b> .....	<b>39</b>
4.1.1 Inhalation.....	39
4.1.2 Ingestion.....	39
4.1.3 Contact cutané.....	40
<b>4.2 Distribution</b> .....	<b>40</b>
4.2.1 Inhalation.....	40
4.2.2 Ingestion.....	41
4.2.3 Contact cutané.....	41
4.2.4 Passage de la barrière placentaire .....	42
<b>4.3 Métabolisation</b> .....	<b>42</b>
<b>4.4 Excrétion</b> .....	<b>42</b>
4.4.1 Inhalation.....	42
4.4.2 Ingestion.....	43
4.4.3 Contact cutané.....	43
5 Toxicité générale.....	44
<b>5.1 Toxicité chez l'homme</b> .....	<b>44</b>
5.1.1 Toxicité aiguë.....	44
5.1.1.1 Exposition par inhalation .....	44
5.1.1.2 Exposition par ingestion .....	45
5.1.1.3 Exposition par contact cutané .....	45
5.1.2 Irritation .....	45
5.1.2.1 Exposition par inhalation .....	45
5.1.2.2 Exposition par ingestion .....	45
5.1.2.3 Exposition par contact cutané .....	45

5.1.3	Sensibilisation .....	45
5.1.4	Toxicité chronique .....	45
5.1.4.1	Effets respiratoires .....	45
5.1.4.2	Effets rénaux .....	48
5.1.4.3	Effets cardio-vasculaires .....	54
5.1.4.4	Effets digestifs .....	55
5.1.4.5	Effets musculo-squelettiques.....	55
5.1.4.6	Effets hématologiques.....	56
5.1.4.7	Effets hépatiques.....	56
5.1.4.8	Effets neurologiques.....	56
5.1.4.9	Effets cutanés et oculaires .....	57
5.1.4.10	Effets immunologiques.....	57
5.1.4.11	Effets endocriniens.....	57
5.1.4.12	Autres effets systémiques .....	58
5.1.5	Cancérogénicité .....	58
5.1.6	Toxicité sur la reproduction.....	59
5.1.7	Toxicité sur le développement .....	59
<b>5.2</b>	<b>Toxicité chez l'animal .....</b>	<b>59</b>
5.2.1	Toxicité aiguë .....	59
5.2.2	Irritation .....	60
5.2.3	Sensibilisation .....	60
5.2.4	Toxicité à dose répétées.....	60
5.2.5	Génotoxicité .....	62
5.2.6	Cancérogénicité .....	64
5.2.7	Reprotoxicité .....	65
5.2.7.1	Effets sur la fertilité.....	65
5.2.7.2	Effets sur le développement.....	65
6	Construction des VLEP et recommandations.....	67
<b>6.1</b>	<b>Identification de l'effet critique et du point de départ.....</b>	<b>67</b>
<b>6.2</b>	<b>Construction de la VLEP pragmatique .....</b>	<b>69</b>
<b>6.3</b>	<b>Construction de la VLCT.....</b>	<b>70</b>
<b>6.4</b>	<b>Mention « peau » .....</b>	<b>70</b>
<b>6.5</b>	<b>Mention « ototoxique » .....</b>	<b>71</b>
7	Conclusions .....	72
8	Bibliographie.....	73
1	Utilisations professionnelles.....	79
2	Présentation et discussion des méthodes de mesure de du cadmium dans l'air des lieux de travail .....	80
<b>2.1</b>	<b>Recensement et classement des méthodes de mesure .....</b>	<b>80</b>
<b>2.2</b>	<b>Evaluation des méthodes de mesure.....</b>	<b>84</b>
2.2.1	Méthode 1 : Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire prélèvement - Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation par flamme (SAA).....	84

2.2.2	Méthode 2 : Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire prélèvement - Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (SAA-ET).....	86
2.2.3	Méthode 3 : Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire prélèvement - Analyse par spectrométrie émission à plasma (ICP) .....	88
2.2.4	Méthode 4 : Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire prélèvement - Analyse par spectrométrie de fluorescence au rayon-X (SFX).....	91
2.2.5	Méthode 5 : Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire prélèvement - Analyse par spectrométrie de masse à plasma (ICP-MS).....	91
3	Conclusions et recommandations.....	94
	ANNEXES .....	96
	<b>Annexe 1: partie B - Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail .....</b>	<b>97</b>
	<b>Annexe 2 – Consultation publique.....</b>	<b>112</b>
	<b>Annexe 3 - Suivi des actualisations du rapport.....</b>	<b>113</b>

## 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 »**

**Portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail 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 « métrologie ».

---

### 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 actuellement d'une valeur moyenne d'exposition sur 8 heures (VME) pour le cadmium et ses composés de 0,05 mg.m<sup>-3</sup>. Elle a été fixée par une circulaire du Ministère du Travail<sup>3</sup> (non parue au Journal Officiel). A noter que cette circulaire fixe également, pour l'oxyde de cadmium, une valeur limite d'exposition indicative sur 15 minutes de 0,05 mg.m<sup>-3</sup> en cadmium mais pas de VME sur 8 heures.

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

### Contexte scientifique

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, en fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

---

<sup>3</sup> 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

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.

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques, de toxicologie animale, etc. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs d'ajustement aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

- Valeur limite d'exposition 8 heures : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie, etc.), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré ;
- Valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleurs sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition ;
- Valeur plafond : il s'agit de la limite de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur, qui ne doit être dépassée à aucun moment de la période de travail. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme.

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en  $\text{mg.m}^{-3}$ , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en  $\text{mg.m}^{-3}$  uniquement, pour les aérosols liquides et solides ;
- soit en  $\text{f.cm}^{-3}$ , c'est-à-dire en fibres par  $\text{cm}^3$  pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée ;
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée (Anses, 2014). Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). En effet, la pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également la nécessité d'attribuer ou non une mention « ototoxique » signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale) (Anses, 2014).

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF-EN 482 et de leur niveau de validation.

## Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (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 « métrologie » pour l'évaluation des méthodes de mesures atmosphériques dans les lieux de travail.

Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le rapport produit 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](http://www.anses.fr)).

## Description de la méthode

### Pour l'évaluation des effets sur la santé :

Un rapport de synthèse sur les effets sanitaires du cadmium a été élaboré par des agents de l'Anses et soumis au CES VLEP qui l'a commenté et complété.

Le rapport de synthèse est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2013. La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : Medline, Toxline, HSDB, ToxNet (CCRIS, GENE-TOX, IRIS), ScienceDirect. Les articles source cités en référence ont réévalué à chaque fois que le CES lui en a fait la demande.

### Pour l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail :

Un rapport de synthèse a été élaboré par le GT « métrologie » et soumis au CES VLEP qui l'a commenté.

Le rapport de synthèse présente les différents protocoles de mesure du cadmium et de ses composés dans l'air des lieux de travail recensés et regroupés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières ont ensuite été évaluées et classées au regard des exigences de performances indiquées notamment dans la norme NF EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques » et des critères de décision détaillés dans le rapport méthodologie (Anses, 2014).

La liste des principales sources consultées est précisée dans le rapport méthodologie (Anses, 2014).

Le classement de ces méthodes est réalisé selon la manière suivante :

- catégorie 1A : la méthode est reconnue et validée (l'ensemble des critères de performance de la norme NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : la méthode est partiellement validée (les critères essentiels de performance de la norme NF EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : la méthode est indicative (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités) ;
- catégorie 3 : la méthode n'est pas recommandée (des critères essentiels de validation sont absents ou inappropriés).

Une étude comparative et détaillée des méthodes classées en catégorie 1A, 1B et 2 est réalisée au regard des différentes données de validation et de la faisabilité technique, de manière à recommander la ou les méthodes les plus appropriées pour la mesure des concentrations aux fins de comparaison aux VLEP.

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 » le 12 décembre 2013.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 12/03/2015 au 12/06/2015. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP qui a adopté cette version finalisée le 7 mars 2016.

## **Résultat de l'expertise collective concernant les effets sur la santé**

### Données de toxicocinétique

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 cadmium-métallothionéine (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.

Données de toxicité

### ***Toxicité générale chez l'Homme***

Des altérations (réversibles ou non) de la fonction pulmonaire ont pu être observées lors d'expositions aiguës, uniques, à de fortes concentrations atmosphériques de cadmium, au-delà de  $5 \text{ mg.m}^{-3}$  (inflammation du tractus bronchopulmonaire, nécrose des cellules épithéliales des poumons et œdème pulmonaire). Des expositions de moindre intensité mais répétées dans le temps pourraient également être responsables des mêmes effets, sans que les concentrations atmosphériques aient pu être identifiées. Le rapport de l'ASTDR<sup>4</sup> (2012) cite un phénomène de tolérance à l'irritation broncho-pulmonaire induite par des expositions répétées au cadmium.

La plupart des études issues de la littérature scientifique rapportent des effets respiratoires et/ou rénaux pour le cadmium. En effet, le poumon et le rein sont les deux organes cibles pour lesquels on dispose de données quantitatives et robustes suite à une exposition par inhalation au cadmium en milieu professionnel.

Les études de terrain montrent des modifications de la fonction respiratoire chez les travailleurs exposés au cadmium. Les résultats de ces études montrent que les effets observés sont assez dépendant des niveaux d'exposition. Jakubowsky et al. (2004) ont montré une diminution significative du débit expiratoire à 50% de la capacité vitale forcée (DEM50) chez des travailleurs dont l'indice d'exposition cumulée (IEC) était supérieur à  $4000 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}\cdot\text{an}$  (ce qui correspond à un niveau d'exposition de  $100 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$  pendant 40 ans) par rapport au groupe de travailleurs non-exposé et une diminution non significative du volume expiratoire maximum sur une seconde (VEMS) mais pas de diminution de la capacité vitale forcée (CVF) notamment (ou des autres paramètres investigués). Smith et al. (1976) ont rapporté une diminution de la capacité vitale forcée chez des travailleurs exposés à plus de  $200 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$  (en moyenne) par rapport aux travailleurs non-exposés mais n'ont pas mis en évidence de modification des autres paramètres investigués pour la fonction respiratoire.

---

<sup>4</sup> Agency for Toxic Substances and Disease Registry

Davison et al. (1988) ont rapporté des modifications biologiques compatibles avec un emphysème chez des travailleurs exposés au cadmium (production d'alliage) par rapport aux travailleurs non-exposés (captation et transfert pulmonaire du monoxyde de carbone significativement diminués pour les travailleurs dont l'IEC était respectivement inférieur à  $400 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}^{-1}$  et compris entre 400 et  $1600 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}^{-1}$ ). Ils n'ont pas mis en évidence de baisse de la capacité vitale forcée chez ces travailleurs.

Cortona et al. (1992) ont rapporté une augmentation significative du volume résiduel chez les travailleurs exposés au cadmium (production d'alliage) par rapport au groupe de professionnels non-exposés, augmentation qui atteignait 10% chez les travailleurs dont l'IEC dépassait  $500 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  (soit  $12,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 40 ans d'exposition). Ils n'ont pas mis en évidence de modification des autres paramètres (CVF, VEMS, captation et facteur de transfert pulmonaire du monoxyde de carbone).

Plusieurs études de terrain mettent en relation des concentrations atmosphériques de cadmium (mesurées individuellement et/ou en ambiance) ou des indices d'exposition cumulée et des altérations de la fonction rénale. Plusieurs études de terrain montrent des résultats exploitables avec des résultats de mesures atmosphériques et de marqueurs précoces de cytotoxicité tubulaire (Tableau 1).

**Tableau 1 : synthèse des résultats des études de terrain mettant en relation des concentrations atmosphériques de cadmium ou des IEC (ici tous les résultats sont rapportés en  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 40 ans d'exposition lorsqu'il s'agissait d'IEC) et des résultats de paramètres de la fonction rénale<sup>5</sup>.**

Référence	n	pertinence	LOAEL	NOAEL	
<b>Filtration glomérulaire</b>					
Friberg (1950)	58	oui/non uniquement LOAEL	3000 à 15000		
<b>Marqueurs précoces de tubulopathie</b>					
Edling et al. (1986)	11	non Faible effectif	90 à 2000 90 à 200		[ $\beta$ 2M]u 300 $\mu\text{g}/\text{g}$ créatinine (cr) (34 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ cr)
Jakubowsky et al. (1987)	102	non Uniquement mesures d'ambiance sur 15 min			[ $\beta$ 2M]u 380 $\mu\text{g}/\text{g}$ cr [RBP]u 130 $\mu\text{g}/\text{g}$ cr
Kjellstrom et al. (1977)	240	non seuil [ $\beta$ 2M]u faible	50		[ $\beta$ 2M]u 210 $\mu\text{g}/\text{L}$
Ellis et al. (1984)	82	non seuil [ $\beta$ 2M]u faible	10	2,5	[ $\beta$ 2M]u 200 $\mu\text{g}/\text{g}$ cr Et autre
Falck et al. (1983)	33	non seuil [ $\beta$ 2M]u élevé	30	11,5	[ $\beta$ 2M]u 629 $\mu\text{g}/\text{g}$ cr Et autres
Järup et al. (1988)	440	oui	17	3,3	[ $\beta$ 2M]u 310 $\mu\text{g}/\text{g}$ cr (35 $\mu\text{g}\cdot\text{mmol}$ cr)
Mason et al. (1988)	75	non seuil [ $\beta$ 2M]u et [RBP]u inconnu		12,7 15,9	[ $\beta$ 2M]u [RBP]u
Thun et al. (1989)	45	non seuil [ $\beta$ 2M]u élevé		20	[ $\beta$ 2M]u 500 $\mu\text{g}/\text{g}$ cr

<sup>5</sup> [ $\beta$ 2M]u: concentration urinaire de beta-2-microglobuline ; LOAEL : dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais) ; NOAEL : dose maximale sans effet néfaste observé (no observed adverse effect level en anglais) ; [RBP]u : Concentration urinaire de protéine transporteuse de rétinol (retinol binding protein en anglais).

Même si le cadmium s'accumule dans le foie au même titre que dans le rein, qui est un organe cible pour la toxicité du cadmium, les études menées chez des ouvriers exposés au cadmium, n'ont pas rapporté d'effets délétères sur le foie. La résistance du foie aux effets toxiques du cadmium pourrait être liée à une capacité plus élevée du foie à produire des métallothionéines qui se lient au cadmium et abaisserait ainsi les concentrations des ions libres de cadmium (ATSDR, 2012).

Des études de cas indiquent que des déficits en calcium, des ostéoporoses et ostéomalacie se sont développés chez des ouvriers exposés professionnellement et à long terme à des niveaux élevés du cadmium.

En revanche, les études cherchant à évaluer les liens entre les expositions au cadmium et l'hypertension (pouvant être également consécutive à une altération de la fonction rénale) ont montré des résultats contradictoires.

Une publication récente de Lei et al., 2007 rapporte des anomalies pancréatiques observées dans des populations exposées au cadmium par contamination de l'alimentation. Cette étude suggère que ces anomalies peuvent survenir à des niveaux d'exposition au cadmium proches de ceux entraînant des altérations de la fonction rénale. Aucune étude de terrain pour des expositions par inhalation n'a investigué ce type d'effet.

### **Toxicité générale chez l'animal**

Seules quelques études d'exposition à long terme ont été réalisées chez les animaux (rats). Le LOAEL le plus bas est de  $0,0134 \text{ mg.m}^{-3}$  pour l'apparition d'hyperplasie adénomateuse dans la région broncho-alvéolaire par exposition au chlorure de cadmium ( $\text{CdCl}_2$ ) pendant 18 mois, 23 h/j, 7 j/semaine (Takenaka et al., 1983).

En dehors des effets respiratoires, les études d'exposition par inhalations répétées de Cd chez l'animal ont montré l'apparition des effets systémiques suivants (ATSDR, 2012) :

- diminutions de poids corporel, avec pour l'exposition intermédiaire au  $\text{CdCl}_2$ , un NOAEL de  $0,394 \text{ mg.m}^{-3}$  chez le rat femelle et  $0,0508 \text{ mg.m}^{-3}$  chez le rat mâle ;
- effets hépatiques : augmentation de l'activité de l'alanine aminotransférase du sérum, indicateur de dommages hépatiques, chez des rats exposés 30 jours à  $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$  (forme non précisée), augmentation du poids du foie chez les rats exposés à  $1,06 \text{ mg.m}^{-3}$  de  $\text{CdCl}_2$ , 6 h/j pendant 62 jours. De manière générale, la modération des effets constatés sur le foie où le cadmium s'accumule pourtant, s'explique par la haute capacité de cet organe à produire des métallothionéines ;
- effets rénaux : protéinurie chez des lapins exposés 4 mois à  $4 \text{ mg.m}^{-3}$  de cadmium métal, 3 h/j et 21 j/mois, avec apparition de lésions rénales si l'exposition se prolonge 3 à 4 mois de plus ;
- effets immunologiques : augmentation du poids de la rate et hyperplasie des tissus lymphoïdes chez des rats exposés à  $1,06 \text{ mg.m}^{-3}$  de  $\text{CdCl}_2$ , 6 h/j pendant 62 jours et chez des rats femelles gestantes exposées à  $0,394 \text{ mg.m}^{-3}$  24 h/j pendant les 21 jours de gestation.

Il faut noter que les études portant sur les effets hématologiques ont donné des résultats contradictoires et la seule étude menée sur les effets neurologiques n'a pas donné de résultats.

### **Cancérogénicité et génotoxicité**

Les effets cancérogènes des composés du cadmium ont été réévalués par le CIRC<sup>6</sup> en 2012 (IARC, 2012). Les experts du CIRC ont conclu que :

- les preuves de cancérogénicité du cadmium et de ses composés étaient suffisantes chez l'humain (poumon mais aussi rein et prostate), même s'ils ont souligné de nombreuses limites aux études épidémiologiques ;
- les preuves de cancérogénicité des composés du cadmium étaient suffisantes chez l'animal ;
- les preuves de cancérogénicité du cadmium (sous sa forme élémentaire) étaient limitées chez l'animal.

### **Toxicité pour la reproduction**

Le rapport de l'ATSDR (2012) indique que les preuves d'une toxicité sur la reproduction sont faibles dans le cas du cadmium. Deux études en milieu professionnel sont rapportées mais les mesures d'exposition n'incluaient pas les mesures de concentration atmosphériques (uniquement les dosages de cadmium dans le sang et/ou l'urine).

Construction des VLEP

### **Valeur limite d'exposition professionnelle sur 8h**

D'après le résultat des études de génotoxicité, le cadmium est considéré comme un agent génotoxique indirect (IARC, 1993). Ainsi il semble qu'il existe un seuil pour la cancérogénicité du cadmium.

L'étude épidémiologique la plus adaptée à la construction de la VLEP cancérogène semble être celle de Thun et al., 1985. Dans cette étude, la mortalité par cancer du poumon est significativement augmentée chez les travailleurs d'une usine utilisant le cadmium, une relation dose-réponse statistiquement significative est observée entre la mortalité par cancer du poumon et l'exposition cumulée au cadmium. Cette étude porte sur des salariés d'une usine de fabrication d'oxyde de cadmium, de sulfure de cadmium et de cadmium métal. Les niveaux d'exposition estimés sont de 1,16 mg.m<sup>-3</sup> avant 1950, de 0,50 mg.m<sup>-3</sup> entre 1950 et 1959, de 0,34 mg.m<sup>-3</sup> entre 1960 et 1964 et de 0,26 mg.m<sup>-3</sup> entre 1965 et 1976 (Smith et al., 1980). Plusieurs facteurs de confusion ont été pris en compte dans l'analyse (consommation de cigarettes, exposition à l'arsenic).

Des revues récentes (ATSDR, 2012 ; Verougstraete et al., 2003) et de nouvelles études (Järup et al., 1998 ; Sorahan et al., 2004) attribuent une part de l'augmentation des cancers du poumon et de la prostate observés, au tabagisme et/ou à des expositions à d'autres substances cancérigènes connues, comme l'arsenic ou le nickel. Le CIRC en 1993 avait par ailleurs rapporté des études de terrain montrant une augmentation des cancers du poumon chez des travailleurs non exposés à l'arsenic ou au nickel (IARC, 1993).

Dans tous les cas, il ne semble pas possible d'évaluer correctement la relation dose-réponse dans la mesure où des co-expositions à d'autres substances cancérigènes ne peuvent être écartées.

Si les études sur le rat montrent clairement un effet cancérigène du cadmium (sans facteur de confusion possible), les extrapolations à l'Homme, notamment pour l'élaboration de VLEP, semblent peu légitimes étant données les grandes différences observées entre les espèces

---

<sup>6</sup> Centre International de Recherche sur le Cancer (IARC en anglais)

animales (rat, souris, hamster par exemple) vis-à-vis de l'effet cancérigène du cadmium. Ces différences s'expliquent par la capacité de synthèse de métallothionéines, protéines séquestrant le cadmium.

Le CES indique que les preuves de cancérogénicité du cadmium et de ses composés sont suffisantes. Le CES considère également que l'action génotoxique du cadmium pourrait être indirecte et conclu à l'existence d'un seuil de concentration pour sa cancérogénicité mais devant les incertitudes évoquées sur l'identification d'un point de départ (ou dose critique) sur la base du cancer du poumon (ou de la prostate), le CES VLEP a décidé de construire une VLEP-8h basée sur un autre effet critique (VLEP-8h pragmatique).

Il n'est pas possible de savoir si la VLEP-8h pragmatique proposée pourrait éviter d'éventuels effets cancérogènes. Ainsi son objectif premier est de limiter les expositions.

### Choix de l'effet critique

La toxicité chronique rénale chez les travailleurs exposés au cadmium a été établie. La plupart des études ne présentent pas de résultats sur les niveaux d'exposition atmosphérique en cadmium, mais décrivent des concentrations en cadmium urinaire et ou sanguin associés à des biomarqueurs d'effet.

Le signe précurseur qui accompagne la toxicité rénale lié au cadmium est une augmentation dans l'urine de protéines de faibles poids moléculaires.

Il est accepté dans les différentes études qu'une élévation des concentrations urinaires de  $\beta 2M$  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 que des concentrations urinaires supérieures à  $300\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine marquent les premiers signes d'une cytotoxicité tubulaire devant être prévenue (Prozialeck et Edwards, 2010 ; Hotz et al., 1999 ; Bernard, 2008 ; Järup 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  $\beta 2M$  est souvent retenue comme seuil de toxicité du cadmium pour investiguer le potentiel tubulotoxique du cadmium.

Le CES VLEP décide donc de retenir l'atteinte de la fonction rénale comme effet critique pour construire la VLEP-8h pragmatique du cadmium et de ses composés.

### Choix de l'étude clé

Les critères de qualification d'une altération de la fonction rénale sont différents selon les études identifiées dans la littérature (élévation de marqueurs précoces d'une cytotoxicité tubulaire au dessus d'un seuil qui diffère d'une étude à l'autre, voire mesures biologiques qui reflète une pathologie irréversible comme la diminution de la filtration glomérulaire).

L'étude de Järup et al. (1988) a été retenue comme étude clé car elle présente deux avantages majeurs par rapport aux autres études :

- la concentration seuil de  $\beta 2M$  urinaire dans cette étude est de  $310\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine. Il s'agit de la concentration généralement considérée comme seuil de toxicité du cadmium sur la fonction rénale et de la concentration qui a également été retenue par le CES VLEP pour la construction de valeur limite biologique du cadmium urinaire et sanguin ;
- l'étude comprend un grand nombre de travailleurs (440 travailleurs) et fait l'objet de plusieurs publications qui détaillent notamment les mesures d'exposition réalisées pour évaluer les niveaux d'exposition des travailleurs inclus dans cette étude (métrologies atmosphériques utilisées (prélèvement en ambiance versus individuel), historique des expositions, dispositifs de prélèvements utilisés).

Certaines limites sont à évoquer pour cette étude, notamment :

- pour la période antérieure à 1945 les concentrations atmosphériques ont été évaluées à partir de données historiques de l'entreprise avec des systèmes de prélèvements différents en fonction de la période ;
- l'évaluation des expositions prend en compte des prélèvements d'ambiance et des prélèvements individuels ;
- la fraction prélevée n'est pas toujours connue.

Ces limites peuvent entraîner une sous-estimation des niveaux d'exposition.

#### Identification de la dose repère

Le CES VLEP propose de retenir comme NOAEL l'indice d'exposition cumulé moyen, identifié dans l'étude de Järup et al. (1988), pour la classe de travailleurs avec une prévalence de 1% de dépassement de la concentration seuil de  $\beta 2\text{Mu}$  ( $310 \mu\text{g.g}^{-1}$  de créatinine), soit un IEC de  $131 \mu\text{g.m}^{-3}.\text{an}$ . Rapporté à 40 ans d'exposition, la concentration atmosphérique extrapolée à partir de cet IEC est de  $3,275 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

#### Construction de la VLEP-8h – Application des facteurs d'ajustement

Le CES ne considère pas que l'application de facteurs d'ajustement soit justifiée. En effet, le point de départ (POD) est déterminé à partir d'une étude réalisée avec un grand nombre de travailleurs et sur une longue durée il ne semble pas pertinent de retenir un facteur d'ajustement pour tenir compte de la variabilité inter-individuelle. Ce qui est conforté par le choix du POD qui repose sur une approche relativement conservatrice en considérant la moyenne de la classe d'exposition et non la borne supérieure.

**Ainsi le CES VLEP recommande une VLEP-8h pragmatique de  $3 \mu\text{g.m}^{-3}$ .**

Dans cette étude, les auteurs ont précisé que les particules prélevées correspondaient essentiellement à la fraction alvéolaire (information rapportée dans la publication d'Adamsson, 1979). La VLEP-8h calculée à partir de cette étude devrait donc être mesurée via un prélèvement de la fraction alvéolaire. Il faut cependant considérer les effets locaux liés au dépôt des particules au niveau du tractus respiratoire. Dans le cadre d'un produit cancérigène pulmonaire, une approche qui consiste à appliquer la même VLEP à la fraction alvéolaire des particules et à la fraction inhalable peut se justifier puisque plus protectrice : le CES recommande en conséquence de mesurer l'exposition en prélevant la fraction inhalable.

Cette valeur est cohérente avec celle recommandée par le SCOEL<sup>7</sup> ( $4 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour la fraction alvéolaire) qui a considéré une concentration atmosphérique de  $12,5 \mu\text{g.m}^{-3}$  (extrapolée d'un IEC de  $500 \mu\text{g.m}^{-3}.\text{an}$  pour 40 ans d'exposition) comme un LOAEL sur la base d'une prévalence de 10% des travailleurs qui présentaient une diminution du volume résiduel observée dans l'étude de Cortona et al. (1992).

Par ailleurs, l'étude d'Alesio et al. (1993) qui compare les concentrations sanguines en cadmium (qui sont le reflet des expositions récentes) aux concentrations atmosphériques est également

---

<sup>7</sup> Scientific Committee for Occupational Exposure Limits ; SCOEL. 2010. SCOEL/SUM/138 Cadmium and its inorganic compounds. Recommendation from the SCOEL. (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Luxembourg, France). 26 p.

intéressante à noter. En effet, la concentration sanguine rapportée dans cette étude, la plus proche, tout en restant inférieure, à la VLB recommandée par le CES (de  $4 \mu\text{g.L}^{-1}$ ), correspond à une concentration atmosphérique comprise entre 1 et  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ , ce qui est également cohérent avec la VLEP ici proposée par le CES.

### **Valeur limite court terme sur 15 minutes**

Les phénomènes d'irritation broncho-pulmonaire décrits précédemment pourraient justifier de limiter l'intensité des pics d'exposition.

Cependant les données disponibles, ne permettent pas de déterminer une concentration atmosphérique à ne pas dépasser pour prévenir des effets sur la fonction respiratoire induits par des pics d'exposition. De ce fait, le CES VLEP, conformément à la méthodologie qu'il a adoptée (Afsset, 2009), recommande de ne pas dépasser une concentration atmosphérique équivalente à 5 fois la VLEP-8h recommandée, sur une durée de 15 minutes soit  $15 \mu\text{g.m}^{-3}$  (prélèvement de la fraction inhalable).

### **Mention « peau »**

Le cadmium est responsable d'effets systémiques mais il n'a pas été possible, en l'absence de données suffisantes pour calculer un flux de perméation cutanée, de réaliser le calcul de l'ECETOC<sup>8</sup>. Cependant, l'étude menée par Wester et al., 1992 *in vitro* sur de la peau humaine a montré que moins de 1 % de la dose de chlorure de cadmium marqué pouvait être absorbé par voie cutanée en 16 heures. Il ne semble donc pas pertinent de recommander la mention « peau » pour le cadmium.

### **Mention « ototoxique »**

Il n'a pas été identifié dans la littérature de données concernant les effets ototoxiques du cadmium avec ou sans co-exposition au bruit. Il ne semble donc pas pertinent de recommander la mention « ototoxique » pour le cadmium.

---

<sup>8</sup> European Center for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals

## Résultat de l'expertise collective concernant les méthodes de mesure atmosphériques dans les lieux de travail

### Évaluation des méthodes de mesure du cadmium et de ses composés dans l'air des lieux de travail.

Le tableau suivant présente les méthodes de mesure recensées et évaluées.

N°	Méthode	Protocoles similaires <sup>9</sup>
Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire		
1	Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation par flamme (SAA) <b>N.B.</b> Les méthodes BIA, HSE, ISO et INHST utilisent un échantillonneur de poussière inhalable	INRS MétroPol 003 (2008), NF X 43 257 (2007) + NF X 43-275 (2002), BGI ZH 1/120.54E (1994), HSE MDHS 10-2 (1994), NIOSH 7048 (1994), OSHA ID-189 (1992), [OSHA ID-121 (2002)], IRSST 19-2 (1990), ISO 11174 (1996), INSHT MA-025/A92 (1992)
2	Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (four graphite) (SAA-ET) <b>N.B.</b> Les méthodes BGI, HSE et ISO utilisent un échantillonneur de poussière inhalable	INRS MétroPol 003 (2008), BGI ZH 1/120.54E (1994), HSE MDHS 10/2 (1994), OSHA ID-189 (1992), ISO 11174 (1996)
3	Analyse par spectrométrie émission à plasma (ICP) <b>N.B.</b> La méthode ISO utilise un échantillonneur de poussière inhalable	INRS MétroPol 003 (2008), INRS MétroPol 113 (2010), ISO 15202 3 parties (2012-2012-2005), OSHA ID-125G (2002), OSHA ID-206 (1991) (soudage), NIOSH 7300, 7301 et 7303 (2003)
4	Analyse par spectrométrie de fluorescence au rayon-X (SFX)	HSE MDHS-91 (1998)
5	Analyse par spectrométrie de masse à plasma (ICP-MS)	OSHA 1006 (2005), ASTM D7439 (2008), ISO 15202 1&2 (2012) + ISO 30011 (2010), IRSST MA-362 (2010), Ashley et al. (2012)

Les deux graphiques ci-dessous présentent le domaine pour lesquelles les différentes méthodes ont été testées, ainsi que leur limite de quantification au regard de la VLEP-8h et de la VLCT-15 min pragmatiques recommandées par le CES VLEP.

**Figure 1 : Domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 VLEP-8h recommandée par le CES VLEP pour le cadmium et ses composés**

<sup>9</sup> ASTM : American Society for Testing and Material, HSE : Health and Safety Executive, IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, INSHT : Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité, MDHS : Methods for the Determination of Hazardous Substances, NIOSH : National Institut for Occupational Safety and Health, OSHA : Occupational Safety and Health Administration.

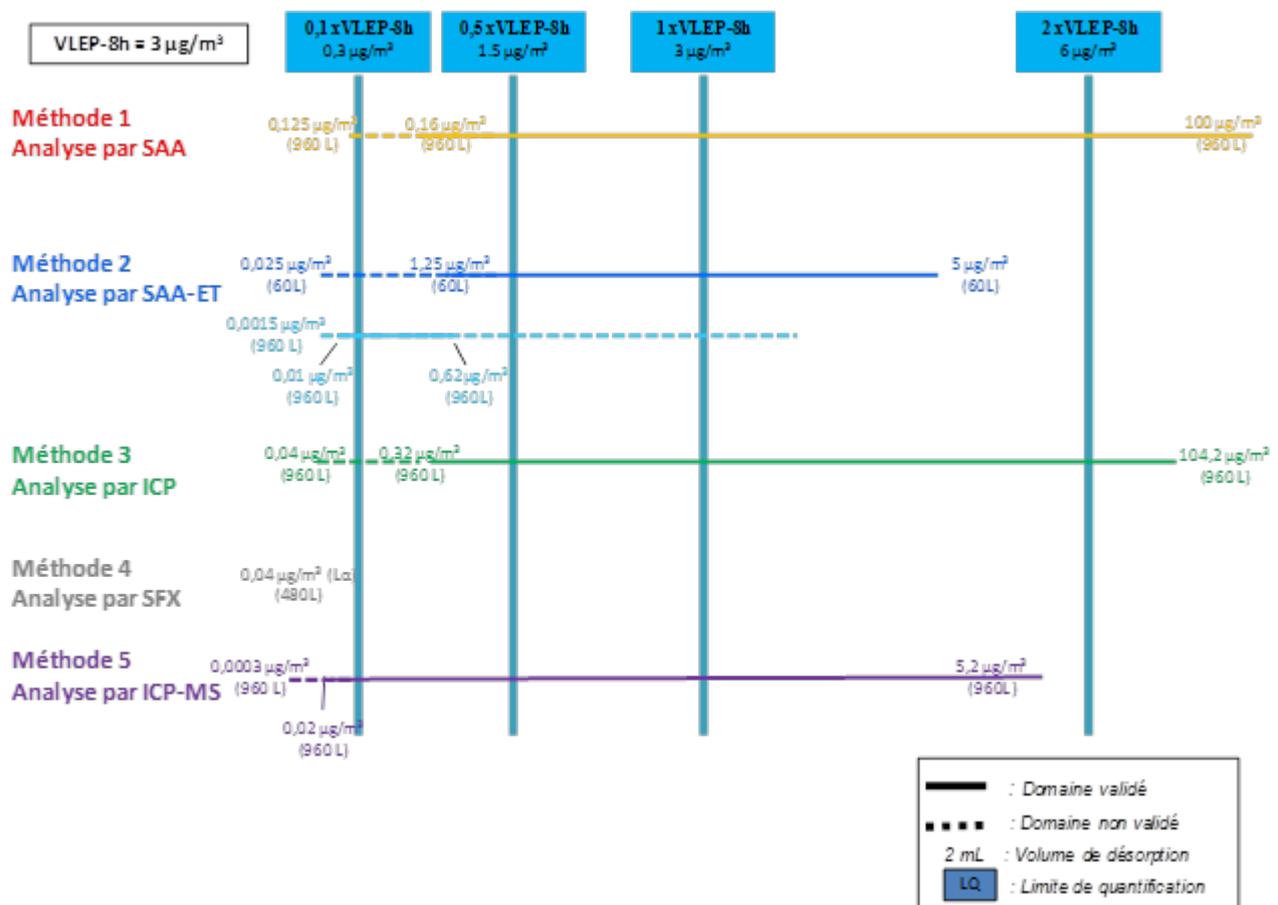
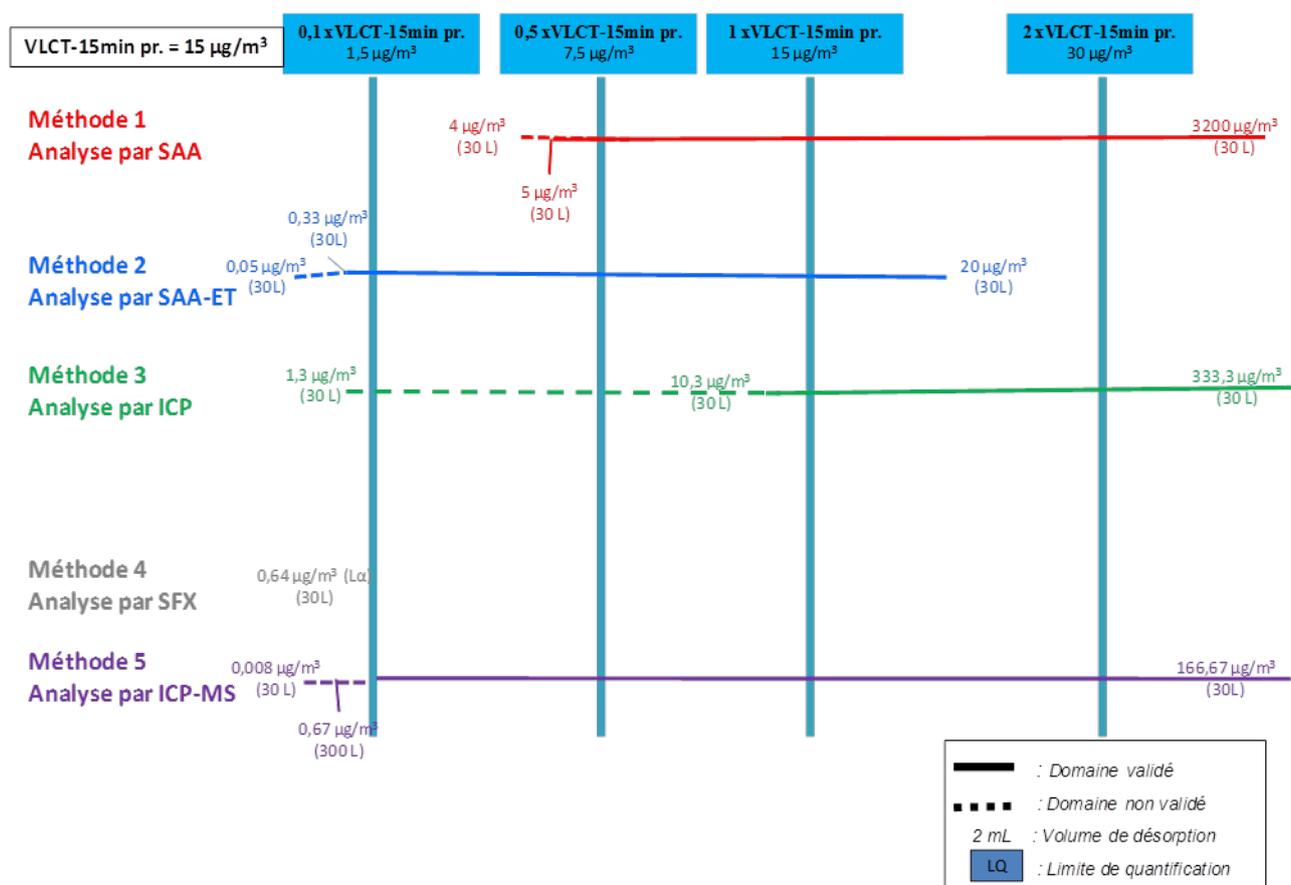


Figure 2 : Domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 VLCT-15min pragmatique recommandée par le CES VLEP pour le cadmium et ses composés



## Conclusions et recommandations

Pour l'ensemble des méthodes recensées, le prélèvement peut être effectué à l'aide d'un système de prélèvement de la fraction inhalable ou de la fraction alvéolaire. Dans la mesure où le CES VLEP recommande de considérer la fraction inhalable, il convient d'utiliser un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable. En France le dispositif utilisé à un débit de 2 L.min<sup>-1</sup> est constitué d'une cassette de diamètre 37 mm, ouverture de 4mm.

Une méthode recensée répond parfaitement aux exigences de la norme NF EN 482 pour être classée en catégorie 1A. Cette méthode est basée sur l'analyse du cadmium et de ses composés par ICP-MS. La sensibilité analytique (limite de détection) de cette technique est cependant fortement dépendante de la matrice de l'échantillon en solution, fonction de la méthode de minéralisation des échantillons et du support de prélèvement. Ainsi, les supports en esters de cellulose ou en PVC apparaissent les mieux adaptés à une analyse par ICP-MS (niveaux de blanc plus faibles). De la même manière, la charge en acide des solutions avant analyse doit être réduite au maximum pour garantir les limites de quantification les plus basses. Si ce compromis ne peut être atteint, deux méthodes alternatives classées en catégorie 1B sont adaptables pour la mesure de la VLEP-8h de 3 µg.m<sup>-3</sup> recommandée par le CES VLEP. Ces deux méthodes sont basées sur l'analyse du cadmium par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation flamme et spectrométrie d'émission à plasma induit, techniques moins sensibles aux effets de matrice que l'ICP-MS.

Pour les laboratoires ne disposant pas de ce type de matériel, deux méthodes alternatives classées en catégorie 1B sont adaptables pour la mesure de la VLEP-8h pragmatique de 3 µg.m<sup>-3</sup> recommandée par le CES VLEP. Ces deux méthodes sont basées sur l'analyse du cadmium par

spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation flamme et spectrométrie d'émission à plasma induit.

Le CES VLEP recommande par ailleurs de ne pas dépasser sur 15 minutes 5 fois la valeur de la VLEP-8h (soit  $15 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ). Pour cela, la méthode basée sur l'analyse par spectrométrie de masse reste adaptée (1A) et la méthode basée sur l'analyse par spectrométrie d'émission demeure partiellement adaptée (1B). La méthode basée sur l'analyse du cadmium par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation flamme n'est pas assez sensible mais une alternative est possible avec un appareil à atomisation électrothermique, plus sensible et classée en catégorie 1B pour le suivi et /ou le contrôle réglementaire d'une éventuelle VLCT-15min pragmatique.

Toutes ces méthodes sont sensibles et sélectives, et font appel à des techniques et des matériels courants dans les laboratoires concernés.

Le groupe recommande donc les méthodes suivantes :

- Pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h :

N°	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie
Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable			
1	Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation par flamme (SAA)	INRS MétroPol 003 (2008), NF X 43 257 (2007) + NF X 43-275 (2002), BGI ZH 1/120.54E (1994), HSE MDHS 10-2 (1994), NIOSH 7048 (1994), OSHA ID-189 (1992), [OSHA ID-121 (2002)], IRSST 19-2 (1990), ISO 11174 (1996), INSHT MA-025/A92 (1992)	1B
3	Analyse par spectrométrie émission à plasma (ICP)	INRS MétroPol 003 (2008), INRS MétroPol 113 (2010), ISO 15202 3 parties (2012-2012-2005), OSHA ID-125G (2002), OSHA ID-206 (1991) (soudage), NIOSH 7300, 7301 et 7303 (2003)	1B
5	Analyse par spectrométrie de masse à plasma (ICP-MS)	OSHA 1006 (2005), ASTM D7439 (2008), ISO 15202 1&2 (2012) + ISO 30011 (2010), IRSST MA-362 (2010)	1A

- Pour le suivi des expositions court terme et pour le contrôle réglementaire de la VLCT-15min pragmatique :

N°	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie
Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable			
2	Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (four graphite) (SAA-ET)	INRS MétroPol 003 (2008), BGI ZH 1/120.54E (1994), HSE MDHS 10/2 (1994), OSHA ID-189 (1992), ISO 11174 (1996)	1B
3	Analyse par spectrométrie émission à plasma (ICP)	INRS MétroPol 003 (2008), INRS MétroPol 113 (2010), ISO 15202 3 parties (2012-2012-2005), OSHA ID-125G (2002), OSHA ID-206 (1991) (soudage), NIOSH 7300, 7301 et 7303 (2003)	1B
5	Analyse par spectrométrie de masse à plasma (ICP-MS)	OSHA 1006 (2005), ASTM D7439 (2008), ISO 15202 1&2 (2012) + ISO 30011 (2010), IRSST MA-362 (2010)	1A

## Conclusions de l'expertise collective

Sur la base des données actuellement disponibles, le CES recommande de fixer une VLEP-8h pragmatique de  $3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (prélèvement de la fraction inhalable) pour le cadmium et ses composés et une VLCT-15min pragmatique de  $15 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (prélèvement de la fraction inhalable).

Le CES ne recommande pas de mention « peau » et pas de mention « ototoxique ».

Au regard de l'évaluation des méthodes de mesure du cadmium et de ses composés dans l'air des lieux de travail, le CES recommande la méthode mettant en œuvre un prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable puis analyse par spectrométrie de masse à plasma. Cette méthode est validée et classée en catégorie 1A pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h, le contrôle des expositions court terme et le contrôle réglementaire de la VLCT-15min pragmatique. Le CES VLEP souligne néanmoins que cette méthode est sensible aux effets de matrice fonctions de la méthode de minéralisation des échantillons et du support de prélèvement.

D'autres méthodes d'analyses alternatives moins sensibles aux effets de matrice que l'ICP-MS ont été classées en catégorie 1B :

- pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h :
  - o analyse du cadmium par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation flamme
  - o spectrométrie d'émission à plasma induit
- Pour le suivi des expositions court terme et le contrôle réglementaire de la VLCT-15min pragmatique<sup>10</sup> :
  - o analyse du cadmium par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique
  - o spectrométrie d'émission à plasma induit

---

<sup>10</sup> Les critères de validation et de performance pour les méthodes destinées au suivi des VLCT sont définis par la norme NF EN 482 sur un intervalle de 0,5 à 2 fois la VLCT, La réglementation française impose, dans le cas de contrôle technique de la valeur limite, que la méthode de mesure permette de mesurer le dixième de la VLCT-15min (Arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles techniques des valeurs limites d'exposition professionnelle sur les lieux de travail et aux conditions d'accréditation des organismes chargés des contrôles, publié au JO du 17 décembre 2009). De ce fait, lorsque la méthode ne permet pas de mesurer le dixième de la VLCT-15min, celle-ci ne peut pas être classée en catégorie 1A ni 1B à des fins de contrôle réglementaire de la VLCT-15min. Par contre, elle pourrait être classée en catégorie 1A ou 1B uniquement à des fins d'évaluation de l'exposition professionnelle.

---

# Rapport d'expertise collective

---

## Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists  
ASTM : American Society for Testing and Materials  
ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry  
BMD : Benchmark dose  
 $\beta$ 2M : beta-2-microglobuline  
[ $\beta$ 2M]u : concentration urinaire de beta-2-microglobuline  
Cd : cadmium  
[Cd]a : concentration atmosphérique de cadmium  
[Cd]sg : concentration sanguine de cadmium  
[Cd]u : concentration urinaire de cadmium  
CES : Comité d'Experts Spécialisés  
CIRC : Center International de Recherche sur le Cancer (IARC en anglais)  
CL50 : Concentration létale 50  
CLP : désigne le règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges  
COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail  
CV : capacité vitale  
CVF : capacité vitale forcée  
DEM25 : débit expiratoire à 25% de la capacité vitale forcée  
DEM50 : débit expiratoire à 50% de la capacité vitale forcée  
DEM75 : débit expiratoire à 75% de la capacité vitale forcée  
DEP : débit expiratoire de pointe)  
DL<sub>50</sub> : dose létale 50  
DLCO : facteur de transfert pulmonaire du monoxyde de carbone  
ECETOC : European Center for Ecotoxicology and Toxicology for Chemicals  
HSE : Health and Safety Executive  
ICP : spectrométrie émission à plasma  
ICP-MS : spectrométrie de masse à plasma  
INSHT : Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo  
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité  
IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail  
KCO : captation du CO pulmonaire  
LOAEL : dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais)  
LOQ : limite de quantification (limit of quantification)  
MA : moyenne arithmétique  
MDHS : Methods for the Determination of Hazardous Substances  
MT : métallothionéines  
NAG : N-acétyl glucosaminidase  
NIOSH : National Institut for Occupational Safety and Health  
NMAM : NIOSH Manual of Analytical Methods  
NOAEL : dose maximale sans effet néfaste observé (no observed adverse effect level en anglais)  
NR : non renseigné  
OEHHA : Office of the Environmental Health Hazard Assessment  
OSHA : Occupational Safety and Health Administration  
Pa : Pascal (unité)  
PC : poids corporel  
ppm : parties par millions  
POD : point de départ (point of departure en anglais)  
PST : Plan Santé au Travail  
RBP : protéine transporteuse de rétinol (retinol binding protein en anglais)  
[RBP]u : concentration urinaire de protéine transporteuse de rétinol

SAA : spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation par flamme

SAA- ET : spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique

SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (ou CSLEP en français)

SFX : spectrométrie de fluorescence au rayon-X

UV : detection ultraviolet

VEMS : volume expiratoire maximum sur une seconde

VLCT : Valeur Limite Court Terme

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

VME : Valeur Moyenne d'Exposition

## 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, en 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.

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques, de toxicologie animale, etc. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs d'ajustement aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

- Valeur limite d'exposition 8 heures : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie, etc.), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré ;
- Valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleurs sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition ;
- Valeur plafond : il s'agit de la limite de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur, qui ne doit être dépassée à aucun moment de la période de travail. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme.

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en  $\text{mg.m}^{-3}$ , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en  $\text{mg.m}^{-3}$  uniquement, pour les aérosols liquides et solides ;
- soit en  $\text{f.cm}^{-3}$ , c'est-à-dire en fibres par  $\text{cm}^3$  pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée ;
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée (Anses, 2014). Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). En effet, la pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également la nécessité d'attribuer ou non une mention « ototoxique » signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale) (Anses, 2014).

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF-EN 482 et de leur niveau de validation. Suite à cette évaluation, les méthodes peuvent être classées en différentes catégories :

- catégorie 1A : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante ; la méthode est reconnue et validée (l'ensemble des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante sous conditions de préciser quelques points de la méthode (une grande majorité des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : méthode permettant la mesure d'une VLEP indicative ; il manque des données pour que la méthode puisse être validée ;
- catégorie 3 : la méthode n'est pas recommandée et ne doit pas être utilisée à des fins de comparaison aux VLEP.

## Partie A – Rapport dévaluation des effets sur la santé

# 1 Informations générales

Le cadmium (Cd) est un métal du groupe IIb de la table périodique des éléments. A l'état pur, il s'agit d'un métal mou, ductile et de couleur blanc-bleuâtre. Ce métal peut se sublimer à des températures relativement basses. La forme de cadmium la plus fréquemment rencontrée est l'état d'oxydoréduction +2, en particulier l'ion  $\text{Cd}^{2+}$ . Ce cation peut s'associer à de nombreux anions pour former des sels de propriétés physiques et chimiques différentes.

L'oxyde de cadmium (CdO) peut être présent dans l'atmosphère sous forme de poussières ou de fumées. Ce dernier terme s'applique à des particules issues principalement de l'oxydation de Cd et présente donc une granulométrie plus fine que les poussières issues de la mise en suspension de poudre d'oxyde de cadmium.

Le cadmium utilisé dans l'industrie se retrouve principalement sous forme métallique, d'oxyde, de chlorure, de sulfate, de nitrate ou de sulfure (Tableau 2).

## 1.1 Identification

Tableau 2 : Formes principales de cadmium retrouvées dans l'industrie (CRC Handbook of Chemistry and Physics, 94<sup>th</sup> edition 2013/2014 ; INRS FT 60, 1997)

Nom	Cadmium	Chlorure de cadmium	Bromure de cadmium	Fluorure de cadmium	Iodure de cadmium	Oxyde de cadmium
N° CAS	7440-43-9	10108-64-2	7789-42-6	7790-79-6	7790-80-9	1306-19-0
N° EINECS	231-152-8					
Formule semi-développée	Cd	$\text{CdCl}_2$	$\text{CdBr}_2$	$\text{CdF}_2$	$\text{CdI}_2$	$\text{CdO}$
Forme physique, aspect	Cadmium : solide. Métal gris-blanc et « doux » facile à découper avec un couteau. Très similaire au zinc					

## 1.2 Propriétés physico-chimiques

Tableau 3 : Propriétés physicochimiques du cadmium et composés (CRC Handbook of Chemistry and Physics, 94<sup>th</sup> edition 2013/2014 ; INRS FT 60, 1997)

	Cd	$\text{CdCl}_2$	$\text{CdBr}_2$	$\text{CdF}_2$	$\text{CdI}_2$	$\text{CdO}$
Poids moléculaire	112,41	183,32	272,22	150,41	366,22	128,41
Point de fusion (°C)	321,07	568	568	1075	388	-
Densité (g/cm <sup>3</sup> )	8,69	4,08	5,19	6,33	5,64	8,15
Point d'ébullition (°C) (à P <sub>atm</sub> )	767	964	863	1750	744	1559
Températures (°C) / tension de vapeur <sup>1</sup>	1 Pa	257s	412s		296s	770s
	10 Pa	310s	471s		344s	866s
	100 Pa	381	541s		406	983s
	1 kPa	472	634		1257	1128s
	10 kPa	594	768		1461	1314s

	100 kPa	767	959		1742	795	1558s
<b>Solubilité</b>	<b>Eau (g/100g H<sub>2</sub>O)</b>	insoluble	120 (25°C)	115 (25°C)	4,36 (25°C)	86,2 (25°C)	insoluble
	<b>Autres réactifs<sup>2</sup></b>	acide	acétone (éthanol)	(acétone, éthyl éther)	acide	éthanol, acétone, éthyl éther	acide dilué

<sup>1</sup> Température à laquelle la tension de vapeur atteint une pression donnée (1Pa à 100kPa). « s » indique que la substance est solide à cette température

<sup>2</sup> Soluble dans d'autres réactifs que l'eau. Entre parenthèse, légèrement soluble.

### 1.3 Classification et tableaux des maladies professionnelles

Paramètre	Cadmium
N° EC	231-152-8
N° CAS	7440-43-9
Classement CLP/GHS (JRC, 2012)	H350 / H341 / H361fd / H330 / H372 CARC 1B / MUTA 2 / REPRO 2
Classement CIRC <sup>11</sup> : cadmium et composés du cadmium (IARC, 2012)	groupe 1
Tableau des maladies professionnelles cadmium et composés du cadmium	RG 61 ; RA 42

Paramètre	Oxyde de cadmium
N° EC	215-146-2
N° CAS	1306-19-0
Classement CLP/GHS (JRC, 2012)	H350 / H341 / H361fd / H330 / H372 CARC 1B / MUTA 2 / REPRO 2
Classement CIRC : cadmium et composés du cadmium (IARC, 2012)	groupe 1
Tableau des maladies professionnelles cadmium et composés du cadmium	RG 61 ; RA 42

Paramètre	Chlorure de cadmium
N° EC	233-296-7
N° CAS	10108-64-2
Classement CLP/GHS (JRC, 2012)	H350 / H340 / H360fd / H330 / H301 / H372 CARC 1B / MUTA 1B / REPRO 1B
Classement CIRC : cadmium et composés du cadmium (IARC, 2012)	groupe 1
Tableau des maladies professionnelles cadmium et composés du cadmium	RG 61 ; RA 42

Paramètre	Sulfate de cadmium
-----------	--------------------

<sup>11</sup> Center International de Recherche sur le Cancer (IARC en anglais)

---

N° EC	233-331-6
N° CAS	10124-36-4
Classement CLP/GHS (JRC, 2012)	H350 / H340 / H360fd / H330 / H301 / H372 CARC 1B / MUTA 1B / REPRO 1B
Classement CIRC : cadmium et composés du cadmium (IARC, 2012)	groupe 1
Tableau des maladies professionnelles cadmium et composés du cadmium	RG 61 ; RA 42

---

---

<b>Paramètre</b>	<b>Sulfure de cadmium</b>
N° EC	215-147-8
N° CAS	1306-23-6
Classement CLP/GHS (JRC, 2012)	H350 / H341 / H361fd / H372 CARC 1B / MUTA 2 / REPRO 2
Classement CIRC : cadmium et composés du cadmium (IARC, 2012)	groupe 1
Tableau des maladies professionnelles cadmium et composés du cadmium	RG 61 ; RA 42

---

## 2 VLEP existantes

Paramètre	Cadmium et composés
N° EC	231-152-8
N° CAS	7440-43-9
VME – 8h	<u>Poussières totales de Cd (mg.m<sup>-3</sup>)</u> USA - OSHA : 0,005 (IFA, 2013) USA – ACGIH : 0,01 (ACGIH, 2001) France : 0,05* Royaume Uni : 0,025** (IFA, 2013)  <u>Fraction alvéolaire (mg.m<sup>-3</sup>)</u> USA – ACGIH : 0,01 (ACGIH, 2001)

VLCT – 15 mn

\* 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

\*\* valeur non applicable aux fumées d'oxydes de cadmium et au sulfure de cadmium utilisé comme pigments

Paramètre	Oxyde de cadmium
N° EC	215-146-2
N° CAS	1306-19-0
VME – 8h	<u>Fumée ou fraction alvéolaire (IFA, 2013)</u> (mg Cd.m <sup>-3</sup> ) Royaume Uni : 0,025 Pays-Bas : 0,005  <u>Fumée ou fraction alvéolaire (IFA, 2013)</u> (mg Cd.m <sup>-3</sup> ) Royaume Uni : 0,025** France : 0,05*
VLCT – 15 mn	

\* 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

\*\* valeur non applicable aux fumées d'oxydes de cadmium et au sulfure de cadmium utilisé comme pigments

Paramètre	Chlorure de cadmium
N° EC	233-296-7
N° CAS	10108-64-2
VME – 8h	Pays-Bas : 0,005 (mg.m <sup>-3</sup> ) (IFA, 2013)
VLCT – 15 mn	Non renseignée (NR)

Paramètre	Sulfate de cadmium
N° EC	233-331-6
N° CAS	10124-36-4
VME – 8h	Pays-Bas : 0,005 (mg.m <sup>-3</sup> ) (IFA, 2013)
VLCT – 15 mn	NR

<b>Paramètre</b>	<b>Sulfure de cadmium</b>
N° EC	215-147-8
N° CAS	1306-23-6
VME – 8h	NR
VLCT – 15 mn	NR

### 3 Résumé de la synthèse du SCOEL<sup>12</sup>

Après un rappel de la toxicocinétique du cadmium, le rapport passe en revue la toxicité chronique (pulmonaire, rénale, osseuse et sur la reproduction et le développement) (SCOEL, 2010). Concernant la génotoxicité, le SCOEL conclut à une action génotoxique indirecte du cadmium et à l'existence d'un seuil de concentration pour sa cancérogénicité.

Concernant la cancérogénicité, le SCOEL met en avant que les études épidémiologiques en milieu professionnel, qui avaient montré les effets cancérogènes du cadmium sont actuellement remises en cause. Les revues récentes et de nouvelles études attribuent l'augmentation des cancers du poumon et de la prostate observés au tabagisme et/ou à des expositions à d'autres substances cancérogènes connues, comme l'arsenic ou le nickel.

L'évaluation et les recommandations du SCOEL insistent sur l'effet délétère du cadmium sur le rein. En effet, de nombreuses études en milieu professionnel ont ainsi été réalisées, confirmant que parmi les effets systémiques, la tubulopathie proximale est l'effet le plus significatif et, pour la plupart des auteurs, l'effet le plus précoce.

Le SCOEL estime que les données épidémiologiques ne sont pas suffisantes pour établir une OEL basée sur le risque de cancer.

Il propose en revanche, une valeur limite (sur 8 heures) de  $4 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  basée sur des effets non cancérogènes à savoir une diminution du volume résiduel du poumon. Les experts du SCOEL ont considéré les études épidémiologiques pour lesquelles les expositions étaient rapportées en indices d'exposition cumulées (nombre d'années d'exposition multipliées par une concentration atmosphérique moyenne calculée à partir de mesures ou d'estimations). Ils ont retenu l'étude de Cortona et al. (1992), citée plus bas, qui rapporte cet effet à partir de  $500 \mu\text{g Cd}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$ , ce qui pour 40 années d'exposition correspondrait à  $12,5 \mu\text{g Cd}\cdot\text{m}^{-3}$ .

Les experts ont ainsi considéré cette concentration moyenne comme un LOAEL et l'ont divisé par 3 pour tenir compte du passage d'un LOAEL à un NOAEL et ont retenu une VLEP de  $4 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  sur 8 heures pour la fraction alvéolaire.

---

<sup>12</sup> Scientific Committee for Occupational Exposure Limits

## 4 Cinétique et métabolisme

### 4.1 Absorption

Si les populations professionnelles sont le plus souvent exposées par inhalation, les populations générales sont très majoritairement exposées par voie orale (alimentation et eau de boisson), à l'exception des fumeurs, qui peuvent absorber quotidiennement par inhalation une dose de cadmium équivalente à celle absorbée par voie orale (une cigarette contient en moyenne 2 µg de cadmium).

#### 4.1.1 Inhalation

Le cadmium n'étant pas volatil, l'absorption par inhalation se fait à partir de la phase particulaire et varie selon la taille des particules et la forme chimique du cadmium.

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 est présent dans la fumée de cigarette essentiellement sous forme de très fines particules d'oxyde de cadmium, se déposant principalement dans les alvéoles (Nordberg et al., 1985). Les particules retrouvées en milieu industriel sont de taille plus importante que les particules dans la fumée de cigarettes, mais resteraient d'un diamètre inférieur à 5 µm (Kjellström and Nordberg, 1978). Dans le cadre de modélisations, il est généralement admis que des particules de diamètre aérodynamique médian de 5 µm se déposent à 75 % dans le compartiment naso-pharyngien, à 20 % dans le compartiment alvéolaire et à 5 % dans le compartiment trachéo-bronchique, les particules de diamètre aérodynamique médian de 0,05 µm (fumées de cigarette, par exemple), se déposent par contre majoritairement dans les alvéoles (55 %) et dans le compartiment trachéo-bronchique (10 %), le reste étant exhalé (ECB, 2007). Bien que les formes solubles de cadmium puissent être absorbées partiellement au niveau de l'arbre bronchique, les alvéoles sont le lieu privilégié de l'absorption du Cd inhalé (ATSDR, 2012).

#### 4.1.2 Ingestion

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).

Chez des femmes suédoises non fumeuses, la quantité absorbée pour une alimentation classique est voisine de 10 µg par jour, mais peut monter jusqu'à 16 µg/j pour une alimentation végétarienne et 28 µg/j suite à un régime à base de coquillage (Järup et al., 1998).

L'absorption serait augmentée pour les individus à faible niveau de ferritine dans le sérum (Flanagan et al., 1978). Cependant, une étude récente a montré que l'âge, et non la carence en fer, était le facteur influençant l'absorption du cadmium chez les femmes, avec une absorption maximale (jusqu'à 44 %) chez les femmes jeunes (Horiguchi et al., 2004).

### 4.1.3 Contact cutané

Une expérience menée *in vitro* sur un fragment de peau prélevée sur cadavre humain (500 µm) et placé dans une cellule d'absorption percutanée de Franz (Wester et al., 1992) a montré que 0,1 ou 0,6 % (en fonction de l'application considérée) de la dose de chlorure de cadmium marqué ( $^{109}\text{CdCl}_2$ ) a été récupérée dans le perfusât au bout de 16 heures. 74 ou 93% (en fonction de l'application) du cadmium ont été retrouvés sur la peau au terme des 16 heures. Dans cette étude le chlorure de cadmium était dilué dans l'eau à  $116 \mu\text{g.L}^{-1}$  (ppb) et deux expositions ont été testées : 1 application à  $5 \mu\text{L.cm}^{-2}$  ou 2 applications à  $2,5 \mu\text{L.cm}^{-2}$ .

D'une manière générale, l'absorption du cadmium par contact cutané est négligeable à moins que ce contact ne soit prolongé durant de longues périodes et avec des produits à fortes concentrations de Cd (ATSDR, 2012).

## 4.2 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.

Les animaux et l'Homme semblent montrer des modes de distribution comparables, indépendants de la voie, mais liés à la durée d'exposition (ATSDR, 2012). L'accumulation de cadmium dans le foie et les reins a été montrée dans plusieurs publications relatant les résultats d'autopsies d'hommes et de femmes soudainement décédés (cause accidentelles ou autres) (OEHHA, 2006).

### 4.2.1 Inhalation

Des ouvriers morts d'une inhalation massive de cadmium, ont montré des teneurs en cadmium dans les poumons allant de  $1,5 \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  à  $4,7 \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  (poids frais). Chez les professionnels exposés par inhalation, la teneur en cadmium du foie augmente en fonction de l'intensité et de la durée d'exposition jusqu'à une valeur de  $100 \mu\text{g.g}^{-1}$ . La teneur en cadmium des reins augmente plus lentement après l'exposition puis décroît après l'apparition de dommages rénaux aux concentrations critiques de  $160$  à  $285 \mu\text{g.g}^{-1}$  (OEHHA, 2006).

Une étude basée sur des autopsies de cadavres d'individus non fumeurs âgés de plus ou moins 60 ans a montré des teneurs moyennes de (Lewis et al., 1972):

- $14,8 \text{ mg Cd.g}^{-1}$  (poids frais) dans les reins ( $13,2 \text{ mg}$  chez les hommes et  $18 \text{ mg}$  chez les femmes)
- $1,38 \text{ mg Cd.g}^{-1}$  dans le foie ( $1,06 \text{ mg}$  chez les hommes et  $2,06 \text{ mg}$  chez les femmes) et
- $0,33 \text{ mg Cd.g}^{-1}$  dans les poumons ( $0,30 \text{ mg}$  chez les hommes et  $0,41 \text{ mg}$  chez les femmes)

Chez des rats mâles exposés une seule fois pendant 2 heures à  $100 \text{ mg.m}^{-3}$  de cadmium sous forme de carbonate en aérosol, les teneurs suivantes en cadmium dans les organes ont été observées (Rusch et al., 1986) :

- dans les poumons : les teneurs sont passées de  $144 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  immédiatement après exposition à  $79 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  24 heures après exposition,  $53 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  une semaine après exposition, puis à  $30 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  30 jours après exposition.
- dans le foie : les teneurs sont passées de  $0,8 \text{ } \mu\text{g.g}^{-1}$  immédiatement après exposition à  $2 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  une semaine après exposition, puis à  $1,5 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  30 jours après exposition.
- dans les reins, les teneurs sont passées  $0,27 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  immédiatement après exposition à  $8 \text{ } \mu\text{g.g}^{-1}$  une semaine après exposition, puis à  $18 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  30 jours après l'exposition.

La même exposition avec du sulfure de cadmium (pigment « cadmium yellow » insoluble) a montré respectivement :

- dans les poumons :  $115 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  (immédiat),  $94 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  (24 heures),  $67 \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  (1 semaine) et  $52 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  (30 jours)
- dans le foie :  $0,04 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  (immédiat),  $0,01 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  (1 semaine) et  $< 0.04 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  (30 jours)
- dans les reins  $0,08 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  (immédiat),  $0,06 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  (7 jours) et  $0,20 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  (30 jours)

Des rats exposés durant 18 mois à une concentration de  $50 \text{ } \mu\text{g Cd/m}^3$  sous forme d'aérosol de chlorure de cadmium ont montré, 13 mois après la fin de l'exposition des teneurs moyennes (par g de poids frais) de  $10,4 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  dans les poumons,  $13,5 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  dans le foie et  $33,6 \text{ } \mu\text{g Cd.g}^{-1}$  dans les reins (Takenaka et al., 1983).

#### 4.2.2 Ingestion

Les teneurs en cadmium des reins et du foie sont quasi nulles à la naissance des humains. Au cours de la vie, les teneurs en cadmium des reins augmentent progressivement jusqu'à l'âge de 50 - 60 ans, avec un niveau moyen de  $40 \text{ à } 50 \text{ } \mu\text{g.g}^{-1}$ , puis se stabilisent ou diminuent légèrement. Les teneurs en cadmium du foie augmentent rapidement jusqu'à  $1 \text{ à } 2 \text{ } \mu\text{g.g}^{-1}$  atteint à l'âge de 20 – 25 ans, puis augmentent beaucoup plus lentement ensuite (ATSDR, 2012).

Chez l'animal, la rétention du cadmium par le foie et les reins est encore plus nette que chez l'Homme. Après exposition aiguë, les teneurs des reins et du foie sont comparables (rapport reins/foie proche de 1), mais si l'exposition se prolonge, les teneurs rénales deviennent supérieures, sauf si l'exposition est très forte (ATSDR, 2012).

#### 4.2.3 Contact cutané

Aucune donnée sur la distribution du cadmium n'a été identifiée chez l'Homme pour cette voie d'exposition (ATSDR, 2012).

La présence de cadmium a été trouvée dans le foie et les reins de rats exposés au cadmium par contact cutané, avec une plus grande accumulation dans le foie après 1 semaine d'exposition et une plus grande accumulation dans les reins après 3 semaines (Kimura et al., 1972).

#### 4.2.4 Passage de la barrière placentaire

Le placenta pourrait exercer un rôle barrière pour l'absorption du cadmium par le fœtus : dans plusieurs études menées sur des femmes enceintes fumeuses ou non, la teneur en cadmium du sang du cordon ombilical s'est avérée égale à la moitié de celle du sang maternel. Par contre, une étude belge a montré des teneurs en cadmium jusqu'à 10 fois plus élevées dans le placenta que dans le sang maternel (ATSDR, 2012).

### 4.3 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 faibles poids moléculaire (6000 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) (OEHHA, 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 cadmium-métallothionéine (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. Ainsi, le cadmium résiduel libre cause alors des dommages aux cellules tubulaires.

Les niveaux de cadmium diminuent alors dans les reins et augmentent dans les urines. Le cadmium urinaire devient le reflet d'une exposition récente (OEHHA, 2006).

### 4.4 Excrétion

En l'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.

#### 4.4.1 Inhalation

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

Dans une étude menée en milieu professionnel, les niveaux de cadmium urinaire se sont avérés proportionnels à la charge corporelle et à la teneur en cadmium des reins des travailleurs qui ne montraient pas de signes de toxicité rénale. La proportionnalité n'est par contre pas observée chez les travailleurs atteints de dysfonctionnements rénaux, indiqués par des taux élevés de protéines urinaires (Roels et al., 1981).

D'après Rusch et al. (1986), chez des rats mâles exposés (chambre d'inhalation, corps entier) une seule fois pendant 2 heures à  $100 \text{ mg.m}^{-3}$  de cadmium sous forme de carbonate en aérosol, les quantités de cadmium excrétées ont été<sup>13</sup> :

- dans les urines de 7,11  $\mu\text{g}$  (0 à 24 heures après expo), 1,47  $\mu\text{g}$  (24-48 h), 0,48 (6-7 jours) et 0,03 (29-30 jours) ;
- dans les fèces : de 455  $\mu\text{g}$  (0 à 24 heures après expo), 129  $\mu\text{g}$  (24-48 h), 33 (6-7 jours) et 2 (29-30 jours).

Dans la même étude, le même niveau d'exposition avec du sulfure de cadmium (pigment « cadmium yellow ») a montré les excrétions de cadmium suivantes :

- dans les urines 1,52  $\mu\text{g}$  (0 à 24 heures après expo), 0,46  $\mu\text{g}$  (24-48 h), 1,34 (6-7 jours) et 0,08 (29-30 jours) ;
- dans les fèces : 995  $\mu\text{g}$  (0 à 24 heures après expo), 117  $\mu\text{g}$  (24-48 h), 15 (6-7 jours) et 2  $\mu\text{g}$  (29-30 jours).

#### 4.4.2 Ingestion

Après ingestion orale de cadmium, une grande partie (90 % ou plus) est retrouvée dans les fèces eu égard au faible taux d'absorption du cadmium par cette voie. L'élimination intestinale de cadmium marqué ingéré s'étale sur plusieurs jours, voire plusieurs semaines mois indiquant une rétention du Cd dans les cellules de la muqueuse intestinale, évacuées graduellement par voie fécale (OEHHA, 2006).

#### 4.4.3 Contact cutané

Aucune donnée sur l'élimination et l'excrétion du cadmium n'existe chez l'Homme pour cette voie d'exposition.

---

<sup>13</sup> Un léchage post-exposition pourrait être à l'origine d'une ingestion et donc d'une excrétion fécale importante.

## 5 Toxicité générale

Les effets cancérogènes des composés du cadmium ont été réévalués par le CIRC en 2012 (IARC, 2012). Les experts du CIRC ont conclu que :

- les preuves de cancérogénicité du cadmium et de ses composés étaient suffisantes chez l'Homme (poumon mais aussi rein et prostate), même s'ils ont souligné de nombreuses limites aux études épidémiologiques ;
- les preuves de cancérogénicité des composés du cadmium étaient suffisantes chez l'animal ;
- les preuves de cancérogénicité du cadmium (sous sa forme élémentaire) étaient limitées chez l'animal.

### 5.1 Toxicité chez l'Homme

#### 5.1.1 Toxicité aiguë

##### 5.1.1.1 Exposition par inhalation

L'inhalation accidentelle de fortes concentrations de fumées de cadmium peut conduire à une irritation intense des voies respiratoires et occasionner des décès en milieu professionnel (ATSDR, 2012).

Les concentrations de cadmium dans l'air n'ont pas été mesurées durant ces accidents, mais les concentrations de cadmium dans le tissu pulmonaire étaient comprises entre 1,5 et 4,7  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de poids de poumon (ATSDR, 2012). Des auteurs ont tenté d'estimer les concentrations aériennes correspondantes. Beton et al. (1966), ont rapporté le cas de 5 travailleurs décédés suite à une exposition aiguë à l'oxyde de cadmium en milieu confiné. Les travailleurs présentaient initialement, pendant l'exposition des symptômes de type toux et irritation de la gorge. Puis sont apparus dans les heures qui ont suivi (10 heures après l'arrêt de l'exposition) des symptômes généraux de type grippal. Enfin, 7 à 8 jours après l'arrêt de l'exposition, un œdème pulmonaire et une pneumonie chimique conduisant à une insuffisance respiratoire sont survenus. Les auteurs ont également rapporté une nécrose corticale responsable d'une insuffisance rénale aiguë. Les auteurs ont extrapolé la concentration atmosphérique à 8,6  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$  (pendant 5 heures) à partir de la charge pulmonaire en particules d'oxyde de cadmium.

Dans une autre étude, Elinder (1986) à partir du même type d'extrapolation a estimé qu'une exposition au cadmium pendant 8 heures, à des concentrations atmosphériques de cadmium comprises entre 1 et 5  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$  pouvait être responsable d'effets irréversibles (non précisés).

Ce type d'extrapolation est, selon l'ATSDR (2012), très incertaine du fait des hypothèses des auteurs (durée d'exposition estimée, durée de rétention pulmonaire des particules de composés cadmiques).

Une publication plus récente décrit un cas de pneumonie chimique fatale chez un homme exposé à des vapeurs de cadmium (concentrations atmosphériques non mesurées), après avoir coupé au chalumeau un alliage contenant 10% de cadmium pour un période de 60 à 75 minutes (Fernandez et al., 1996). Il est à noter que les effets peuvent également être liés aux autres composés métalliques de l'alliage.

### 5.1.1.2 Exposition par ingestion

Des suicides, par ingestion intentionnelle de cadmium, ont été décrits dans le rapport de l'ATSDR (2012). Les décès étaient dus à une perte de liquide massive, un œdème. L'ATSDR a retenu deux doses létales par ingestion :  $25 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour l'iodure de cadmium et  $1\ 840 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour le chlorure de cadmium.

### 5.1.1.3 Exposition par contact cutané

Aucune étude relative à ce type d'effet et cette voie d'exposition n'a été identifiée dans la littérature.

## 5.1.2 Irritation

### 5.1.2.1 Exposition par inhalation

L'ATSDR (2012) rapporte certains cas de travailleurs exposés à d'importantes concentrations atmosphériques (non rapportées) de cadmium, ayant présenté des symptômes d'irritation pendant l'exposition qui ont par la suite présenté des altérations pulmonaires non réversibles.

### 5.1.2.2 Exposition par ingestion

Plusieurs études ont montré des irritations sévères de l'épithélium des voies digestives après ingestion de cadmium (ATSDR, 2012).

### 5.1.2.3 Exposition par contact cutané

L'ATSDR (2012) rapporte un LOAEL de 2% du chlorure de cadmium (2 g de chlorure de cadmium dans une solution de 100 mL) pour un effet de type irritation cutanée.

## 5.1.3 Sensibilisation

Aucune étude relative à ce type d'effet n'a été identifiée dans la littérature.

## 5.1.4 Toxicité chronique

### 5.1.4.1 Effets respiratoires

Des études de mortalité ont montré une augmentation des décès par maladies respiratoires (dyspnée, bronchite, emphysème) (ATSDR, 2012).

Plusieurs études en milieu professionnel ont mis en évidence une relation entre la baisse de la fonction pulmonaire et les concentrations atmosphériques de cadmium, après ajustement sur le tabagisme (ATSDR, 2012).

Dans une étude de terrain Friberg (1950) rapporte les données cliniques concernant 58 travailleurs (43 avec une moyenne d'âge de 44 ans et une durée moyenne d'emploi de 20 ans et 15 avec une moyenne d'âge de 35 ans et une durée moyenne d'emploi de 2 ans) de la fabrication de batteries

alcalines. L'auteur rapporte que les concentrations atmosphériques étaient comprises entre 3 et 15 mg.m<sup>-3</sup> (95% des particules avaient un diamètre aérodynamique moyen inférieur à 5 µm). Il rapporte également une co-exposition au nickel (10 à 150 mg.m<sup>-3</sup>) qui, selon lui ne serait pas responsable des effets respiratoires étudiés. Les plus jeunes employés ne présentaient pas de symptômes de détresse respiratoire. Les autres travailleurs présentaient des symptômes d'irritation respiratoire (51 %), une diminution de la capacité respiratoire (56 %) ou une toux chronique (26 %), une perte de l'olfaction (44 %) et une sensation de sécheresse de la bouche (23 %). Dans cette étude, Friberg attribue également 2 décès à l'exposition au cadmium. L'examen post-mortem de ces travailleurs a montré la présence d'emphysème pulmonaire.

Smith et al. (1976) ont évalué la fonction pulmonaire de 17 travailleurs « fortement » exposés au cadmium (concentrations atmosphériques > 200 µg.m<sup>-3</sup>; durée moyenne d'emploi 26,4 ans) et 12 travailleurs « faiblement » exposés au cadmium (travaillant hors des zones de fumées de cadmium; durée moyenne d'emploi 27,1 ans). Les auteurs ont rapporté que les travailleurs fortement exposés présentaient une diminution significative de la capacité vitale forcée en comparaison des travailleurs peu ou non-exposés. Ils ont également rapporté une fibrose interstitielle chez 29 % des travailleurs fortement exposés. Les auteurs ont montré une relation dose-réponse entre la réduction de la capacité vitale forcée (CVF) et la durée d'exposition au cadmium (prise en compte des facteurs de confusion).

**Tableau 4 : paramètres de la fonction pulmonaire pour les travailleurs exposés et non-exposés au cadmium (Smith et al., 1976)<sup>14</sup>**

	Non-exposés	Faiblement exposés	Fortement exposés
	Moyenne (écart-type)		
CVF (ml)	4 664 (681)	4 466 (694)	3 980 (680)
VEMS (ml)	3 618 (592)	3 553 (652)	3 114 (519)
VEMS/CVF (%)	77,6 (5,7)	76,4 (8,7)	78,1 (10,6)
DEP (ml.s <sup>-1</sup> )	3 478 (1 314)	3 325 (1 268)	2 988 (911)
Durée maximale à l'expiration (s)	5,5 (1,0)	6,1 (1,9)	5,5 (1,0)

Les auteurs ont comparé les résultats de cette étude à des valeurs empiriques, considérées comme valeurs normales et calculées à partir d'une équation. Les résultats sont rapportés dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : comparaison des valeurs obtenues dans cette étude aux valeurs empiriques calculées pour une population du même âge (Smith et al., 1976)<sup>15</sup>**

	Non-exposés (n = 12)	Faiblement exposés (n = 17)	Fortement exposés	
			Sans fibrose (n = 12)	Fibrose (n = 5)
Moyenne (écart-type)				
CVFm/CVFc (%)	96,7 (10,9)	100,3 (9,4)	91,8 (11,6)	84,0 (3,2)
VEMSm/VEMSc (%)	102,2 (13,3)	104,3 (14,4)	96,8 (12,6)	94,3 (5,3)
(VEMS/CVF)m/(VEMS/CVF)c (%)	97,9 (29,1)	95,1 (34,3)	78,2 (6,2)	81,6 (4,7)

<sup>14</sup> VEMS : volume expiratoire maximum sur une seconde ; DEP : débit expiratoire de pointe

<sup>15</sup> m : paramètre mesuré ; c : paramètre calculé

Une étude d'Edling et al. (1986) avait pour objectif d'explorer la fonction pulmonaire de 57 ouvriers suédois professionnellement exposés aux vapeurs d'oxyde de cadmium. Les concentrations atmosphériques (à partir de prélèvements individuels pour seulement 11 travailleurs) étaient comprises entre 0,09 et 1,9 mg.m<sup>-3</sup> (1<sup>ère</sup> campagne) puis 0,09 et 0,2 mg.m<sup>-3</sup> (2<sup>ème</sup> campagne). L'étude ne montre aucune différence significative pour les symptômes ou les paramètres fonctionnels entre les personnes exposées et le groupe témoin. En revanche, cette étude montre l'effet du tabac sur le système respiratoire dans les 2 groupes. Selon les auteurs, l'apparent « healthy workers effect » est lié au retrait des travailleurs des postes les plus exposés suite à des complications respiratoires.

Davison et al. (1988) ont évalué la fonction pulmonaire de 101 travailleurs d'une fabrique d'alliage (argent-cadmium-cuivre) exposés au cadmium. Entre 1951 et 1983, 236 prélèvements atmosphériques individuels ont été réalisés. La moyenne des concentrations atmosphériques a diminué entre 1926 et 1972 de 600 à 160 µg.m<sup>-3</sup> et les concentrations atmosphériques entre 1974 et 1983 étaient comprises entre 34 et 58 µg.m<sup>-3</sup>. Il n'est pas indiqué dans la publication comment ont été estimées les concentrations atmosphériques entre 1926 et 1951. En revanche, il est indiqué qu'entre 1951 et 1983, 933 prélèvements atmosphériques ont été réalisés, dont 637 de façon statique (ambiance) et 236 de façon individuelle. Les auteurs ont rapporté que 77 des travailleurs exposés présentaient des paramètres de la fonction pulmonaire significativement différents des travailleurs non-exposés (VEMS, VEMS/CVF, le volume résiduel, le facteur de transfert pulmonaire du monoxyde de carbone DLCO et la captation du CO pulmonaire KCO ; ces deux derniers paramètres représentant la capacité de diffusion alvéolo-capillaire). Ces résultats sont, selon les auteurs, compatibles avec un emphysème. Ils ne montrent en revanche, pas de baisse significative de la capacité vitale forcée chez les travailleurs exposés. Les auteurs ont montré une relation sans seuil d'exposition entre un des paramètres de la fonction pulmonaire (coefficient de transfert) et l'indice d'exposition cumulée du cadmium. Le tableau ci-dessous montre les résultats des différences des paramètres mesurés (valeurs observées moins valeurs attendues) pour la fonction pulmonaire en fonction des indices d'exposition cumulée. Les auteurs ont conclu que dans le groupe où l'indice d'exposition cumulée (IEC, durée d'exposition multipliée par une concentration atmosphérique moyenne de cadmium, pour chaque travailleur étudié) était inférieur à 400 µg.m<sup>-3</sup>.an<sup>-1</sup> la captation du CO était significativement diminuée et que pour les travailleurs dans le groupe avec l'IEC compris entre 400 et 1600 µg.m<sup>-3</sup>.an<sup>-1</sup>, le transfert pulmonaire du Co était significativement diminué. Ces symptômes seraient compatibles avec un emphysème.

**Tableau 6 : différences des paramètres mesurés (valeurs observées moins valeurs attendues) pour la fonction pulmonaire en fonction des indices d'exposition cumulés (Davison et al., 1988)**

Indice d'exposition cumulé (µg.m <sup>-3</sup> .an)	< 400	400 – 1600	> 1600
VEMS (ml)	-60 (n = 34)	-175 (n = 37)	-308 (n = 26)
VEMS/CVF (%)	-4,7 (n = 34)	-5,4 (n = 37)	-10,5 (n = 26)
DLCO (mmol.min <sup>-1</sup> .kPa <sup>-1</sup> )	0,07 (n = 21)	-1,11 (n = 27)	-1,58 (n = 27)
KCO (mmol.min <sup>-1</sup> .kPa <sup>-1</sup> .L <sup>-1</sup> )	-0,10 (n = 21)	-0,26 (n = 27)	-0,43 (n = 27)

Cortona et al. (1992) ont mesuré les paramètres de la fonction respiratoire chez 69 travailleurs exposés à des concentrations de fumées de composés cadmiques (alliage argent-cadmium-cuivre) allant de 8 à 1 530 µg.m<sup>-3</sup>. Les auteurs ont rapporté une augmentation significative (8 %) du volume résiduel chez les travailleurs exposés par rapport au groupe de professionnels non-exposés. En revanche, ils n'ont pas montré de modifications significatives des autres paramètres

(CVF, VEMS, DLCO et KCO). Cette augmentation atteint 10% chez les travailleurs pour lesquels l'indice d'exposition cumulé dépassait  $500 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  (soit  $12,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 40 ans d'exposition).

Jakubowski et al. (2004) ont mesuré les paramètres de la fonction respiratoire chez 79 travailleurs dans une fabrique de batteries. Dans cette étude, les concentrations atmosphériques provenaient de mesures réalisées entre 1981 et 1999. Les auteurs ont montré une diminution significative du débit expiratoire à 50% de la capacité vitale forcée (DEM50) dans le groupe le plus exposé ( $\text{IEC} > 4000 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  ; soit  $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 40 ans d'exposition) et une diminution non significative du VEMS. Par ailleurs, les autres paramètres (CVF, capacité vitale (CV), DEP, débit expiratoire à 25% de la capacité vitale forcée (DEM25) et à 75% (DEM75), le rapport du VEMS sur la CVF) n'étaient pas modifiés par rapport au groupe de travailleurs non-exposés. Dans les groupes moins exposés ( $< 10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  ;  $10$  à  $1\ 500 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  ;  $1\ 500$  à  $4\ 000 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$ )<sup>16</sup> les paramètres ne sont pas modifiés.

#### 5.1.4.2 Effets rénaux

##### Exposition par inhalation

Le rein est le principal organe cible, suite à l'exposition prolongée par inhalation de cadmium (ATSDR, 2012). La plupart des études ne rapportent pas de concentration du cadmium dans l'air, mais utilisent les niveaux sanguins et urinaires de cadmium comme biomarqueurs d'exposition. Les études retrouvées en milieu professionnel, rapportant des concentrations atmosphériques et des données d'altération rénale sont rapportées ici.

L'effet délétère du cadmium sur le rein a d'abord été identifié chez des ouvriers exposés aux poussières d'oxyde de cadmium et à la fumée de cadmium dans une usine produisant des batteries cadmium-nickel (Friberg 1950). Dans cette étude citée précédemment, l'auteur rapporte que les concentrations atmosphériques étaient comprises entre  $3$  et  $15 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$  (95% des particules avaient un diamètre aérodynamique moyen inférieur à  $5 \mu\text{m}$ ). L'auteur rapporte que la prévalence des modifications de la fonction rénale chez les travailleurs (filtration glomérulaire diminuée) est significativement supérieure à celle des travailleurs non-exposés.

L'étude d'Edling et al. (1986) citée précédemment montre que 42 % des travailleurs exposés présentaient des protéinuries anormales<sup>17</sup>. Les concentrations atmosphériques (à partir de prélèvements individuels pour seulement 11 travailleurs) étaient comprises entre  $0,09$  et  $1,9 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$  (1<sup>ère</sup> campagne) puis  $0,09$  et  $0,2 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$  (2<sup>ème</sup> campagne).

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. Selon les auteurs, 20% des travailleurs présentaient des concentrations urinaires de beta-2-microglobuline ( $\beta 2\text{M}$ ) et de la protéine transporteuse de rétinol (RBP) élevées (supérieures à  $380$  et  $130 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine respectivement<sup>18</sup>). Les travailleurs des laboratoires de chimie et

<sup>16</sup> Soit respectivement  $< 0,25 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  ;  $0,25$  à  $37,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  ;  $37,5$  à  $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 40 ans d'exposition

<sup>17</sup>  $\beta 2\text{M}$  excédant  $0,034 \text{ mg}\cdot\text{mmol}^{-1}$

<sup>18</sup> Ces concentrations limites ont été calculées à partir des concentrations dans le groupe non-exposé en ajoutant  $1,96\text{xGSD}$  à la concentration maximale mesurée

de la production présentait des concentrations urinaires de RBP,  $\beta$ 2M et d'acides aminés significativement augmentés par rapport au groupe de travailleurs non-exposés. Les travailleurs de l'assemblage et de la maintenance, moins exposés ne présentaient pas d'augmentation significative. Dans cette étude, les concentrations atmosphériques ont été moyennées à partir de mesures réalisées par des systèmes statiques (ambiance) sur 15 à 20 minutes dans 5 espaces de travail différents. Les moyennes géométriques des concentrations atmosphériques de cadmium et de concentrations urinaires de cadmium et de protéines sont indiquées dans le Tableau 7.

**Tableau 7 : données d'exposition et concentrations urinaires (moyenne géométrique, min et max  $\pm$  1,96 x écart type géométrique GSD) chez les travailleurs exposés (Jakubowski et al. 1987)<sup>19</sup>**

	N	[Cd]a mg.m <sup>-3</sup>	[Cd]u µg.g <sup>-1</sup> créat	[Cd]sg µg.L <sup>-1</sup>	[ $\beta$ 2M]u µg.g <sup>-1</sup> créat	[RBP]u µg.g <sup>-1</sup> 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)

Une étude de Järup 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<sup>-3</sup>, entre 1947 et 1963, à 300 µg.m<sup>-3</sup>, entre 1963 et 1974, à 50 µg.m<sup>-3</sup> et depuis 1974, à 20 µg.m<sup>-3</sup>. Les auteurs étudient plus particulièrement la relation dose-réponse entre les concentrations urinaires de cadmium et la prévalence des protéinuries anormales chez les travailleurs exposés. Une Benchmark dose (BMD) est déterminée sur la base d'une réponse définie par une concentration urinaire de  $\beta$ 2M dépassant 300 µg.g<sup>-1</sup> de créatinine (34 µg.mmol<sup>-1</sup> de créatinine) (selon les auteurs, il s'agit de la concentration communément utilisée dans les études évaluant les effets tubulaires du cadmium). La BMD<sub>10</sub> (10% des travailleurs dépassent cette concentration) calculée pour tous les travailleurs est égale à 3 µg.g<sup>-1</sup> de créatinine de cadmium urinaire (sans mesure d'incertitude disponible).

Kjellstrom et al. (1977) ont réalisé une étude portant sur 240 travailleurs suédois d'une fabrique de batteries nickel-cadmium. L'historique des expositions a été étudié à partir de 1968. Par ailleurs des prélèvements individuels ont été réalisés pour 7 travailleurs sur la durée du poste de travail et plusieurs campagnes de prélèvements ont été réalisées (tous les jours pendant 2 semaines en répétant ce scénario toutes les 2 semaines pendant 2 mois, puis 1 prélèvement par mois pendant 1 an). La moyenne (géométrique) des concentrations atmosphériques (103 prélèvements individuels) était autour de 53 µg.m<sup>-3</sup>. Les auteurs rapportent que la prévalence pour une protéinurie ( $\beta$ 2M > 209 µg.L<sup>-1</sup> ; ajusté sur la densité) était de 19 % chez les travailleurs exposés (6 à 12 ans d'ancienneté) et de 3 % chez les travailleurs non-exposés. Ils indiquent que l'excrétion de  $\beta$ 2M augmentait avec la durée d'emploi.

<sup>19</sup> [Cd]a : concentration atmosphérique de cadmium ; [Cd]u : concentration urinaire de cadmium ; [Cd]sg : concentration sanguine de cadmium ; [ $\beta$ 2M]u : concentration urinaire de  $\beta$ 2M ; [RBP]u : concentration urinaire de RBP.

Certaines évaluations quantitatives de la toxicité du cadmium sur le rein (basée sur la protéinurie) ont été réalisées par rapport à un indice d'exposition cumulée.

Ellis et al. (1984) ont réalisé une étude chez 82 travailleurs exposés au cadmium (fabrique de pigments) avec 40 actifs et 21 retraités de la production, 8 actifs et 4 retraités du laboratoire de chimie et 3 actifs et 6 retraités de secteurs divers (hors production). Les auteurs rapportent des concentrations de cadmium dans le foie (activation neutronique) et des concentrations atmosphériques estimées à partir des mesures (statiques et individuelles) réalisées au cours des années dans l'entreprise (présentées dans le Tableau 8). Selon les auteurs, les travailleurs présentaient des concentrations anormales de cadmium dans le foie (pas de précision du niveau de référence) lorsque l'indice d'exposition cumulé dépassait 80 voire 100  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$ . Les auteurs ont corrélé (régression linéaire la plus appropriées selon les auteurs) les concentrations de cadmium estimées dans le cortex rénal (à partir des concentrations mesurées dans le foie) et l'IEC. Ils ont conclu que les travailleurs présentaient des modifications de la fonction rénale ( $\beta 2\text{M} > 200 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  créat ou protéine totales  $> 250 \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$  créat) lorsque l'IEC dépassait 400 voire 500  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$ . Par ailleurs ils ont mis en relation (régression logistique) la probabilité d'une modification de la fonction rénale (tel que défini précédemment) et l'IEC<sup>20</sup>. Les auteurs associent ainsi une probabilité de 7 % de dépassement de la concentration cible de  $\beta 2\text{Mu}$  associée à un IEC de 100  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  (soit 2,5  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 40 ans d'exposition) et de 29 % associées à un IEC de 400  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  (soit 10  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 40 ans d'exposition).

**Tableau 8 : concentrations atmosphériques estimées ( $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ) (Ellis et al., 1984)**

Secteur	Avant 1950	1950 – 1954	1955 – 1959	1960 – 1964	1965 - 1979
Echantillonnage	1,0	0,6	0,6	0,6	0,6
Four	1,0	0,6	0,6	0,6	0,6
Mélange	1,5	0,4	0,4	0,4	0,4
Grillage	1,5	1,5	1,5	0,4	0,15
Solution	0,8	0,8	0,4	0,4	0,04
Réservoir	0,04	0,04	0,04	0,02	0,02
Fonderie	0,8	0,1	0,1	0,1	0,04
Cornue	1,5	0,2	0,2	0,2	0,2
Pigments (poudre)	0,2	0,2	0,04	0,04	0,04
Secteurs hors atelier de production (atelier mécanique, lingerie)	0,09	0,05	0,04	0,024	0,02
Bureaux	0,005	0,004	0,004	0,003	0,003
Secteurs hors usine (sécurité)	0,09	0,05	0,04	0,04	0,02

Falck et al. (1983) ont réalisé une étude avec 33 travailleurs exposés aux fumées d'oxydes de cadmium. Les auteurs ont rapporté que la prévalence de modifications des paramètres de la

<sup>20</sup>  $\text{Ln} [p / (1 - p)] = 1,24 \text{ ln IEC} - 8,34$  (avec p : prévalence de modification des paramètres de la fonction rénale)

fonction rénale<sup>21</sup> était significativement augmentée (21%) dans le groupe de travailleurs exposés au cadmium par rapport à la prévalence dans le groupe contrôle (7%). Les auteurs ont rapporté que l'IEC moyen chez les travailleurs présentant des modifications de paramètres de la fonction rénale était égale à 1 137  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  (soit 28  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 40 ans d'exposition). Ils ont également rapporté que l'IEC moyen des travailleurs exposés au cadmium mais ne présentant pas de modification des paramètres de la fonction rénale était égal à 460  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  (soit 11,5  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 40 ans d'exposition)<sup>22</sup>. Dans cette publication, les données brutes sont rapportées.

Mason et al. (1988) ont étudié la relation entre l'exposition au cadmium et les effets rénaux avec 75 travailleurs (moyenne d'âge 55 ans, 22 à 75 ans) d'une fabrique d'alliage cuivre-cadmium. L'exposition a été évaluée pour chaque travailleur à partir d'un indice d'exposition cumulée. Les auteurs ont rapporté l'historique des mesures dans l'entreprise qui sont présentées dans le **Tableau 9**.

**Tableau 9 : concentrations atmosphériques estimées ( $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ) (Mason et al., 1988)**

Année	Concentration atmo ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	Nombre de prélèvements	Année	Concentration atmo ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	Nombre de prélèvements
1926-1930	600	-	1975	43	37
1931-1935	480	-	1976	44	44
1936-1942	360	-	1977	48	31
1943-1946	270	-	1978	49	33
1947-1954	240	-	1979	58	48
1955-1962	210	-	1980	56	43
1963-1972	156	60	1981	49	43
1973	85	27	1982	34	36
1974	58	37	1983	36	43

Par ailleurs, des prélèvements urinaires et sanguins ont été réalisés chez les 75 travailleurs pour la mesure du cadmium. Les auteurs rapportent que la moyenne des concentrations urinaires de cadmium était égale à 7,1  $\text{nmol}\cdot\text{mmol}^{-1}$  de créatinine (7  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine) et la moyenne des concentrations sanguines étaient égale à 78,0  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  (8,7  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ). Les auteurs rapportent une augmentation significative des concentrations urinaires des protéines totales, de la RBP et de la  $\beta$ 2M, de l'activité de la N-acétyl glucosaminidase (NAG) dans les urines chez les travailleurs exposés par rapport au groupe de professionnels non-exposés. Ils rapportent une relation dose-réponse entre l'indice d'exposition cumulée et les concentrations urinaires de RBP ou de  $\beta$ 2M. Ils montrent que l'augmentation de la prévalence des protéinuries anormales<sup>23</sup> chez les travailleurs exposés présente un seuil en dessous duquel, l'augmentation de l'indice d'exposition n'entraîne pas d'effet. Selon les auteurs, le seuil d'exposition pour l'augmentation de la prévalence des

<sup>21</sup> Glucose urinaire > 130  $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$  cr ; protéines totales urinaires > 173  $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$  cr ;  $\beta$ 2M urinaire > 629  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  cr ; créatinine sanguine > 1,3  $\text{mg}\cdot 100\text{mL}^{-1}$  et  $\beta$ 2M sanguine > 3,9  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$

<sup>22</sup> Il est à noter que dans le rapport de l'ATSDR (2012) il est considéré un IEC moyen de 450  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  (et non 460  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$ ) ce qui selon leurs calculs correspond à 17  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , car cet organisme considère 30 ans d'exposition.

<sup>23</sup> RBP urinaire > 95<sup>ème</sup> percentile de la concentration déterminé dans la population de référence (professionnels non exposés mais travaillant dans la même usine ou retraités).

concentrations anormales de  $\beta 2M$  ou de RBP serait de  $1\,100\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  avec des valeurs de  $509\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  pour la  $\beta 2M$  et de  $636\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  pour la RBP pour la borne inférieure de l'intervalle à 95%. Ce qui, selon les calculs de l'ACGIH (à partir des valeurs de l'intervalle à 95%)<sup>24</sup> revient à une concentration atmosphérique moyenne pendant 40 ans comprise entre  $12,7$  et  $16\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  en fonction du paramètre retenu.

Le même type d'étude a été mené par Järup et al. (1988) avec 440 travailleurs exposés au cadmium (même usine que Friberg et al., 1950). Les auteurs ont rapporté les prévalences des modifications des paramètres de la fonction rénale<sup>25</sup> en lien avec les IEC (dans le **Tableau 10**). Les auteurs associent ainsi une prévalence de :

- 1 % de dépassement de la concentration cible de beta-2-microglobuline ( $[\beta 2M]u = 310\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine) à un IEC inférieur à  $359\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$ , avec un IEC moyen de  $131\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  (soit respectivement  $9,8$  et  $3,275\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 40 ans d'exposition) ;
- 9% à un IEC inférieur à  $1\,710\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$ , avec un IEC moyen de  $691\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  (soit respectivement  $42,75$  et  $17,3\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 40 ans d'exposition) ;
- 23 % à un IEC inférieur à  $4\,578\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$ , avec un IEC moyen de  $3\,460\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  (soit respectivement  $114,45$  et  $86,5\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 40 ans d'exposition).

Par ailleurs ils ont mis en relation (régression logistique) la probabilité d'une modification de la fonction rénale et l'IEC<sup>26</sup>.

**Tableau 10 : prévalence (%) des modifications des paramètres de la fonction rénale en fonction de l'IEC ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$ ) (Järup et al., 1988)**

n	IEC intervalle	IEC moyen	Prévalence
264	< 359	131	1,1
76	359 – 1 710	691	9,2
43	1 710 - < 4 578	3 460	23,3
31	4 578 - < 9 458	6 581	32,3
16	9 458 - < 15 000	12 156	31,2
10	>15 000	21 431	50,0

Les concentrations atmosphériques (mesurées<sup>27</sup> et estimées à partir des données historiques de l'usine) ont été rapportées dans une publication précédente d'Adamsson (1979) dans la même usine que Friberg et al. (1950). Les auteurs ont rapporté que la moyenne des concentrations atmosphériques était comprise entre  $15$  et  $35\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (majoritairement fraction alvéolaire). Les auteurs ont également estimé les concentrations atmosphériques suivantes à partir des données historiques de l'entreprise (systèmes de prélèvements n'étant pas les mêmes en fonction de la période) :

Période	Nbre prélèvements	Concentration atmosphérique (MA en $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	Intervalle de confiance

<sup>24</sup> Il est à noter que dans le rapport de l'ATSDR (2012) il est considéré que l'exposition de  $1\,110\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  correspond à un NOAEL, ce qui  $17\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , car cet organisme considère 30 ans d'exposition.

<sup>25</sup>  $\beta 2M$  urinaire >  $35\ \mu\text{g}\cdot\text{mmol}^{-1}$  de créatinine ( $300\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine)

<sup>26</sup>  $\text{Log } p = 1,09 \text{ Log IEC} + 0,33$  (avec p : prévalence de modification des paramètres de la fonction rénale)

<sup>27</sup> Supports de prélèvements (individuels) sur filtres membrane ( $0,45\ \mu\text{m}$ ) et durée des prélèvements comprise entre 3 et 4 heures.

1965 – 1973			
Groupe très exposé	68	135,8	121,6 – 180,0
Groupe peu exposé	6	98,7	65,6 – 215,9
1973 - 1975			
Groupe très exposé	147	56,3	52,8 – 64,7
Groupe peu exposé	44	39,9	34,8 – 55,0
1975 - 1976			
Groupe très exposé	161	13,1	12,2 – 16,3
Groupe peu exposé	33	7,3	6,3 – 10,0

MA : moyenne arithmétique

Une étude de Thun et al. (1989) porte sur 45 travailleurs exposés au cadmium (retraitement de déchets industriels) qui avaient déjà participé à une étude de mortalité (publiée en 1985). Les concentrations atmosphériques ont été évaluées à partir des données historiques de l'entreprise et des mesures de concentrations de cadmium dans le sang et les urines ont été réalisées. Les expositions ont été rapportées en indices d'exposition cumulée (concentrations atmosphériques rapportées individuellement x durée d'emploi du travailleur concerné en jours). Selon les auteurs, en dessous du seuil d'exposition de 300 mg.m<sup>-3</sup>.j (soit 20 µg.m<sup>-3</sup> pour 40 ans d'exposition), la prévalence des anomalies des paramètres de la fonction rénale<sup>28</sup> n'était pas significative chez les travailleurs exposés par rapport aux non-exposés.

L'ATSDR<sup>29</sup> présente les NOAEL relevés dans 5 publications relativement anciennes calculées pour une période standard d'exposition de 30 ans.

Niveaux rapportés dans l'étude (IEC)		Doses calculées par l'ATSDR		Référence
NOAEL (µg.m <sup>-3</sup> .an)	LOAEL (µg.m <sup>-3</sup> .an)	NOAEL (µg.m <sup>-3</sup> )	LOAEL (µg.m <sup>-3</sup> )	
	1137 µg.m <sup>-3</sup> .an (29% protéinurie)	15	38	Falck et al., 1983
500 µg.m <sup>-3</sup> .an protège, selon les auteurs, 90 % des travailleurs présentant une protéinurie	691 µg.m <sup>-3</sup> .an (9,2% protéinurie)	17	23	Järup et al., 1988
1 100 µg.m <sup>-3</sup> .an Point d'inflexion de la courbe de régression entre les concentrations de RBP ou B2M et l'indice d'exposition cumulé		37	-	Mason et al., 1988
300 mg.m <sup>-3</sup> .j		27	-	Thun et al., 1989

L'ATSDR n'a pas retenu ces études pour construire une VTR chronique pour l'effet sur le rein, mais a préféré utiliser des études faisant le lien entre l'altération rénale et les concentrations urinaires de cadmium puis reconstruire l'exposition à l'aide d'un modèle PBPK.

<sup>28</sup> B2M urinaire > 486 µg.g<sup>-1</sup> de créatinine ; créatinine dans le sang > 1,4 mg.dL<sup>-1</sup> ; RBP urinaire > 321 µg.g<sup>-1</sup> de créatinine ; capacité de réabsorption du phosphate < 69,4 % ; capacité de réabsorption du calcium < 97,6 %

<sup>29</sup> Agency for Toxic Substances and Disease Registry

L'excrétion urinaire de protéines de haut poids moléculaire telles que l'albumine a été également rapportée. Les dommages glomérulaires liés à l'exposition chronique au cadmium entraînent une diminution de la filtration glomérulaire. Les dommages glomérulaires peuvent aussi être responsables d'une hypercalciurie (parfois compliquée de calculs rénaux), d'une glycosurie et d'aminocidurie (Nzengue, 2008 ; ATSDR, 2012).

Järup et Elinder, 1993 ont mesuré un SIR (taux d'incidence standardisé) significatif de 3 (1,3 - 6,8) pour la survenue de calculs rénaux chez des ouvriers exposés à un niveau cumulé de 5 000 µg.m<sup>3</sup>.an.

#### Exposition par ingestion

De très nombreuses études, récemment revues par OEHHA<sup>30</sup> (2006) et ATSDR (2012) indiquent que le rein est l'organe cible après une exposition à long terme par ingestion de cadmium, avec des effets similaires à ceux provoqués par une exposition chronique par inhalation. Les études réalisées en population générale ont montré des augmentations de la mortalité en lien avec l'augmentation de biomarqueurs de dysfonctionnement rénal et des associations entre l'élévation de ces biomarqueurs et le niveau de contamination.

Plusieurs auteurs ont cherché à mettre en évidence la dose critique (benchmark dose) de cadmium urinaire ne produisant pas d'effet néfaste. Les doses critiques proposées varient fortement d'une étude à l'autre en fonction du choix du biomarqueur (albumine, N-acetyl-β-glucosaminidase et β2-microglobuline) et du seuil utilisé (ATSDR, 2012).

### 5.1.4.3 Effets cardio-vasculaires

#### Exposition par inhalation

L'ATSDR a conclu sur la base des études en milieu professionnel que l'exposition au cadmium par inhalation ne semble pas avoir d'effets importants sur le système cardiovasculaire (ATSDR, 2012).

En effet, des études ont montré que la mortalité par maladies cardiovasculaires pouvait être inférieure chez des ouvriers professionnellement exposés, à celle de la population générale (ATSDR, 2012).

Les études menées sur les liens entre les expositions au cadmium et l'hypertension ont eu des résultats contradictoires. Si une étude a mis en évidence une augmentation statistiquement significative de la tension artérielle chez des ouvriers exposés comparés à des témoins (Thun et al., 1989), d'autres études se sont révélées négatives (de Kort et al., 1987 ; Smith et al., 1980).

Les nouvelles connaissances dans ce domaine sont basées sur des études dans des populations générales faiblement exposées au cadmium.

#### Exposition par ingestion

Les résultats des études cherchant à mettre en évidence une relation entre des modifications de la tension artérielle et les expositions au cadmium (évalués par le cadmium urinaire et sanguin) restent contradictoires, avec de nombreuses études négatives dont l'étude Cadmibel (Staessen et al., 1993). Celle-ci, basée sur un échantillon aléatoire de la population issue de quatre régions

---

<sup>30</sup> Office of the Environmental Health Hazard Assessment

belges a montré que les niveaux de cadmium sanguin et urinaire sont sensiblement augmentés dans les régions de forte exposition, comparés aux régions de faible exposition ( $p < 0.001$ ). Mais la tension artérielle n'est pas corrélée aux niveaux de cadmium et la prévalence de l'hypertension et d'autres maladies cardiovasculaires est similaire dans les quatre zones.

L'étude de Navas-Acien et al., (2004) a montré une relation entre les niveaux de cadmium sanguin et urinaire et l'occurrence de la maladie artérielle périphérique (affection impliquant une obstruction des artères périphériques, le plus souvent celles des jambes et provoquée par une athérosclérose). Une seconde étude (Tellez-Plaza et al., 2008), a montré une relation entre la pression artérielle et le niveau sanguin de cadmium (plus forte chez les non-fumeurs), mais pas avec le niveau urinaire. Enfin une troisième étude (Everett et Frithsen, 2008), a montré une relation entre les niveaux urinaires de cadmium et l'infarctus du myocarde chez les femmes, mais pas chez les hommes.

#### 5.1.4.4 Effets digestifs

##### Exposition par inhalation

Une étude menée chez des ouvriers n'a trouvé aucune association entre l'exposition au cadmium par inhalation et des symptômes de toxicité gastro-intestinale (Friberg, 1950).

Aucune autre étude chez l'Homme étudiant les effets digestifs d'une exposition au cadmium par inhalation n'a été identifiée.

##### Exposition par ingestion

De nombreuses études ont montré que l'ingestion de quantité importante de cadmium était responsable d'irritations sévères de l'épithélium gastro-intestinal, entraînant nausées, vomissements, hypersalivation, douleurs abdominales et diarrhées (ATSDR, 2012).

En revanche, peu d'études sur les populations exposées de façon environnementale et décrites précédemment ont examiné de près les symptômes gastro-intestinaux.

#### 5.1.4.5 Effets musculo-squelettiques

##### Exposition par inhalation

Des études de cas indiquent que des déficits en calcium, des ostéoporoses et ostéomalacie se sont développés chez des ouvriers exposés professionnellement et à long terme à des niveaux élevés du cadmium.

Les études récentes sur ce thème ont été réalisées dans des groupes issus de la population générale, faiblement exposés au cadmium.

##### Exposition par ingestion

Les douleurs osseuses, l'ostéoporose, l'ostéomalacie et les fractures spontanées font partie du tableau clinique de la maladie décrite au Japon "Itai-Itai" chez des personnes dont la nourriture a été contaminée par du cadmium (Kagamimori et al., 1986).

Les effets osseux sont également observés dans des populations exposées au voisinage d'industries utilisant du cadmium, avec notamment diminution de la densité osseuse (ATSDR, 2012).

Ces effets sont une conséquence du dysfonctionnement rénal (anomalies des métabolismes de la vitamine D et du calcium).

#### 5.1.4.6 Effets hématologiques

##### Exposition par inhalation

L'existence d'effets hématologiques liés à l'exposition par inhalation de cadmium est controversée.

Dans certaines études, chez des ouvriers professionnellement exposés au cadmium, une baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite a été observée, souvent non significative. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans toutes les études (ATSDR, 2012).

L'examen de la moelle osseuse d'ouvriers exposés au cadmium et souffrant d'anémie n'a montré aucune anomalie (Friberg, 1950).

Aucune étude récente sur ce thème n'a été identifiée.

##### Exposition par ingestion

Chez l'Homme, les études visant à mettre en évidence une relation entre une exposition prolongée au cadmium et la survenue d'anémie ont présenté des résultats contradictoires (ATSDR, 2012).

On retrouve cependant dans les études dans lesquelles les animaux ont été traités sur le long terme (exposition orale) des anémies.

#### 5.1.4.7 Effets hépatiques

##### Exposition par inhalation

Friberg (1950) a rapporté quelques anomalies de la fonction hépatique (augmentation des  $\beta$ -globulines en particulier) chez des ouvriers exposés au cadmium pendant 20 ans. Les études suivantes, toujours menées chez des ouvriers exposés au cadmium, n'ont pas montré d'effets délétères sur le foie (ATSDR, 2012). Pourtant le cadmium s'accumule dans le foie au même titre que dans le rein, qui est l'organe de cible principal pour la toxicité du cadmium. La résistance du foie aux effets toxiques du cadmium pourrait être liée à une capacité plus élevée du foie de produire des métallothionéines (MT) qui se lient au cadmium et abaisserait ainsi les concentrations des ions libres de cadmium (ATSDR, 2012). Aucune étude récente sur ce thème n'a été identifiée.

##### Exposition par ingestion

Peu d'effets hépatiques sont décrits dans les populations exposées de façon environnementale. Des femmes japonaises (non fumeuses, ne consommant pas d'alcool), âgées de 19 à 78 ans, exposées par l'alimentation à de hautes teneurs en cadmium (moyenne géométrique de la quantité de cadmium ingéré =  $24,7 \mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$ ) ne présentent pas de détérioration du foie (Ikeda et al., 2000).

#### 5.1.4.8 Effets neurologiques

##### Exposition par inhalation

Peu d'études ont recherché ce type d'effets. Une seule étude, menée sur un nombre limité de sujets, a mis en évidence une relation entre l'exposition professionnelle au cadmium et une baisse de l'attention, des vitesses de réaction et de la mémoire (d'après ATSDR, 2012).

Une étude évoque une relation entre exposition professionnelle au cadmium et la survenue de sclérose latérale amyotrophique, mais cela ne concerne qu'un seul cas observé (Bar-Sela et al., 2001).

L'étude la plus récente (Mascagni et al., 2003) témoigne de troubles de l'odorat chez des ouvriers exposés à de faibles doses de cadmium, y compris chez ceux ne présentant pas de dysfonctionnement rénal. Dans cette étude, il semble que l'indice moyen d'exposition soit égal à 668,7  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$ .

#### Exposition par ingestion

Quelques études rapportent des associations entre exposition environnementale au cadmium et des troubles du comportement, mais ces études sont difficilement exploitables car elles utilisent comme mesure d'exposition, les concentrations de cadmium dans les cheveux et ne tiennent pas suffisamment compte des autres expositions et facteurs de confusion (ATSDR, 2012).

#### 5.1.4.9 Effets cutanés et oculaires

Par inhalation, le cadmium ne semble pas entraîner de toxicité cutanée. Les études en milieu professionnel n'ont pas spécifiquement examiné ces types d'effet (ATSDR, 2012).

#### 5.1.4.10 Effets immunologiques

L'existence d'effets immunologiques suite à une exposition par inhalation de cadmium n'est pas démontrée. Seules deux études en milieu professionnel sont citées par l'ATSDR (2012), montrant des effets (tels l'augmentation des monocytes) dont la signification toxicologique est peu claire (Guillard et al., 1989 ; Karakaya et al., 1994).

#### 5.1.4.11 Effets endocriniens

##### Exposition par inhalation

Bien que le cadmium s'accumule dans le pancréas, qu'un dysfonctionnement pancréatique soit une des caractéristiques de la maladie d'Itai-Itai (Lei et al., 2007) il y eu peu d'exploration chez l'Homme des effets du cadmium sur le pancréas jusqu'à l'étude récente de Lei et al., 2007 qui suggère que les anomalies pancréatiques pourraient être plus précoces ou survenir en même temps que les anomalies rénales. Aucune étude de terrain n'a investigué ce type d'effet.

##### Exposition par ingestion

L'augmentation de la prévalence du diabète de type II dans la population mondiale a conduit à chercher une cause environnementale: le cadmium a été suspecté du fait de son action sur le pancréas. Une étude transversale (Schwartz et al., 2003) a été menée sur 8 722 adultes aux Etats-Unis âgés de plus de 40 ans, de 1988 à 1994, pour vérifier l'hypothèse d'une association entre cadmium (par la mesure du cadmium urinaire) et diabète de type II. Après ajustement sur l'âge, l'appartenance ethnique, le sexe et l'IMC, une augmentation significative du diabète et du syndrome métabolique est associée à une augmentation de la concentration urinaire en cadmium. Ces résultats, qui restent à confirmer, suggèrent que le cadmium puisse intervenir dans la survenue de syndrome métabolique et diabète chez l'Homme.

#### 5.1.4.12 Autres effets systémiques

Deux études ont rapporté une coloration jaune des dents chez des ouvriers exposés à de fortes concentrations de cadmium (Friberg, 1950; Liu et al., 1985).

#### 5.1.5 Cancérogénicité

Les études épidémiologiques montrant un effet cancérogène du cadmium sont pour la plupart des études réalisées en milieu professionnel (exposition par inhalation). Dans le milieu professionnel, les travailleurs sont principalement exposés à l'oxyde de cadmium par inhalation mais les travailleurs sont également exposés à d'autres métaux cancérogènes tels le nickel et l'arsenic. De plus, le comportement tabagique des travailleurs n'est pas toujours pris en compte.

La relation entre l'exposition au cadmium et le cancer du poumon ou de la prostate a été étudiée dans 6 cohortes en Europe et aux USA (avec un chevauchement des populations) et dans une cohorte en Chine. Les cohortes sont généralement petites et particulièrement réduites aux travailleurs exposés de façon prolongée et à de fortes doses de cadmium. Des études récentes ont élargi le nombre de sujets en incluant les expositions à court terme et les faibles expositions au cadmium.

L'augmentation du cancer du poumon après exposition au cadmium est rapportée dans des cohortes américaines (employés d'usine de récupération de cadmium dans le Colorado) (Thun et al., 1985 ; Stayner et al., 1992). L'étude de Thun et al. (1985) met en évidence une relation dose réponse chez des employés d'une usine exposés au cadmium par inhalation.

Une estimation raisonnable de la dose associée à une augmentation du cancer du poumon serait nécessaire à l'étude de Thun (OEHHA, 2006). Ceci nécessite des connaissances sur le dépôt des particules, la clairance et le taux de cadmium absorbé au niveau pulmonaire mais, ces données ne sont pas disponibles (ATSDR, 2012). Les études menées chez l'animal ne suffisent pas à pallier ces lacunes.

Dans une étude de Sorahan et al. (2004), 926 travailleurs d'une industrie intervenant dans la fabrication de batteries nickel-cadmium en Angleterre ont été suivis entre 1947 et 2000 (fermeture de l'entreprise en 1992). Les résultats de l'étude montrent une augmentation significative de la mortalité par cancer du pharynx, maladies du tractus respiratoire et du tractus génito-urinaire par rapport aux données de mortalité régionales. En revanche l'étude ne montre pas d'augmentation significative du cancer du poumon et de la prostate. L'exposition cumulée au cadmium n'est pas associée à une augmentation du risque de cancer du poumon ou de pathologies pulmonaires chroniques obstructives.

Dans une étude de Jones et al. (2007), 1 462 travailleurs d'une fonderie, des mesures de concentrations atmosphériques de plomb, cadmium, polonium-210, antimoine et arsenic étaient disponibles dans cette industrie entre 1972 et 1991 et plusieurs scénarios d'exposition ont été réalisés pour extrapoler les données manquantes. Aucune augmentation significative de mortalité par cancer du poumon n'est retrouvée chez les travailleurs exposés au cadmium (par rapport aux données de mortalités régionales). Lorsque les expositions sont pondérées par le temps, des augmentations significatives de la mortalité par cancer du poumon sont retrouvées chez les travailleurs exposés à l'arsenic, au plomb et à l'antimoine.

Dans une étude de Marsh et al. (2009), comprenant 2 422 travailleurs d'une fonderie aux Etats-Unis entre 1946 et 1996, l'historique des expositions au plomb, au dioxyde de soufre, à l'arsenic, au cadmium, aux poussières et au cobalt a été retracé. Les expositions ne sont pas présentées pour le cadmium. Les résultats de l'étude ne montrent pas d'augmentation significative de mortalité (toutes causes confondues) chez les professionnels exposés (par rapport aux données de mortalité américaines et aux données régionales). Les résultats de l'étude ne montrent également pas d'augmentation significative de la mortalité par les différents cancers (31 sites étudiés) et les pathologies pulmonaires chroniques obstructives.

Une étude cas-témoin de Beveridge et al. (2010), comprenant 1598 cas et 1965 témoins a été menée entre 1979 et 1986 puis entre 1996 et 2001 au Canada. L'historique des expositions professionnelles a été retracé pour les travailleurs, en particulier pour les expositions aux composés du nickel, du chrome VI et du cadmium. Les résultats non ajustés ne montrent pas d'augmentation significative du cancer du poumon dans le groupe des travailleurs exposés au cadmium. Les résultats ajustés sur le statut tabagique montrent une augmentation significative du risque de cancer du poumon dans le groupe des travailleurs non-fumeurs exposés au cadmium ( $RR^{31} = 4,7$  et IC à 95% (1,5 - 14,3)). Ceci peut être expliqué, selon les auteurs, par une meilleure détection du risque chez les non-fumeurs, un biais de l'étude ou un manque de puissance de l'étude pour le groupe fumeurs.

### 5.1.6 Toxicité sur la reproduction

Le rapport de l'ATSDR (2012) indique que les preuves d'une toxicité sur la reproduction sont faibles dans le cas du cadmium. Deux études en milieu professionnel sont rapportées mais les mesures d'exposition n'incluaient pas les mesures de concentration atmosphériques (uniquement les dosages de cadmium dans le sang et/ou l'urine).

### 5.1.7 Toxicité sur le développement

Chez l'humain, l'ATSDR (2012) rapporte une étude menée en Russie avec des femmes exposées professionnellement au cadmium (0,02 à 35 mg.m<sup>-3</sup>) qui montre une augmentation de la prévalence de nouveaux-nés avec des poids diminués parmi les femmes exposées au cadmium par rapport à celles non-exposées professionnellement. L'ATSDR rapporte également une étude menée en France qui montre une diminution non significative du poids de naissance chez les nouveau-nés de femmes exposées professionnellement au cadmium sans mesure des concentrations atmosphériques.

## 5.2 Toxicité chez l'animal

### 5.2.1 Toxicité aiguë

#### Exposition par inhalation

De nombreuses études ont été réalisées, elles sont regroupées dans les tableaux suivants (ATSDR, 2012).

Substance chimique	Voie d'exposition	CL <sub>50</sub> g Cd/m <sup>3</sup>	Espèces	Durée d'exposition
CdO	Inhalation	0,8	lapin	4h
		0,7	souris	30 min
		1,3	rat	
		2,5	lapin	
		3,5	cobaye	
		4	chien	
		15	singe	

<sup>31</sup> Risque relatif

Lors de l'exposition par inhalation, les rongeurs apparaissent plus sensibles que le lapin et le chien, eux-mêmes beaucoup plus sensibles que le singe.

#### Exposition par ingestion

Substances chimiques	Voie d'exposition	DL <sub>50</sub> (g Cd/kg de pc)	Espèces
Cd poudre	Orale	2,33	rat
		0,89	souris
CdO		0,26	rat
		0,06	souris
CdSO <sub>4</sub>		0,19	rat
		0,05	souris
CdCl <sub>2</sub>		0,18	rat
		0,06	souris
CdS		3,89	rat
		0,91	souris

Lors de l'exposition par la voie orale, la souris est plus sensible que le rat. Le cadmium possède une toxicité aiguë qui varie en fonction de sa forme chimique. Les composés peuvent être classés par ordre croissant de toxicité : CdS, Cd poudre, CdO, CdSO<sub>4</sub> et CdCl<sub>2</sub>.

#### 5.2.2 Irritation

L'exposition unique de rats à une concentration de 100 mg.m<sup>-3</sup> sous forme de pigments à base de cadmium (nature non précisée) pendant 2 heures a provoqué un écoulement excessif de larmes 4 heures après l'exposition (ATSDR, 2012).

#### 5.2.3 Sensibilisation

Aucune étude relative à la sensibilisation chez l'animal n'a été identifiée.

#### 5.2.4 Toxicité à dose répétées

##### Exposition par inhalation

Des rats exposés à un aérosol d'oxyde de cadmium à raison de 6,2 heures par jour, 5 j/semaine pendant 2 semaines ont montré des infiltrations histiocytiques et inflammations focales des septums alvéolaires pour tous les rats à partir de 0,088 mg.m<sup>-3</sup>, des nécroses de l'épithélium des conduits alvéolaires pour tous les rats à partir de 0,26 mg Cd/m<sup>3</sup>, des inflammations des ganglions lymphatiques trachéo-bronchiques et des dégénération de l'épithélium nasal olfactif à partir de 0,88 mg.m<sup>-3</sup>, des inflammations et métaplasie de l'épithélium nasal respiratoire à partir de 2,6 mg.m<sup>-3</sup> (NTP, 1995). Le LOAEL de 0,088 mg.m<sup>-3</sup> a été dérivé par l'ATSDR pour élaborer une VTR aiguë (au sens de l'ATSDR) par inhalation (ATSDR, 2012).

Certains auteurs ont observé une certaine tolérance développée par les animaux avec arrêt du développement des lésions pulmonaires après quelques semaines d'exposition au cadmium, avec parfois une réversibilité des effets. Cette tolérance serait liée à plusieurs facteurs dont la sécrétion de métallothionéine par les poumons et la multiplication accrue des pneumocytes II. Cela expliquerait la réponse inflammatoire plus élevée chez le rat que chez la souris, suite à une exposition sub-chronique au cadmium par inhalation. En effet, la souris présente un taux de ventilation plus élevé, mais également un niveau de base plus élevé en MT et peut induire plus

facilement une synthèse pulmonaire de MT en présence de cadmium : elle montre ainsi une capacité plus élevée à séquestrer le cadmium, ce qui lui procurerait une protection contre les tumeurs du poumon, non observée chez les souris exposées au cadmium, mais observée chez le rat (ATSDR, 2012).

Des études menées sur le rat ont montré que des expositions répétées à faibles doses provoquaient dans les cellules de l'épithélium alvéolaire le développement de facteurs de résistance : épaissement des septums, agrégation de cellules mononucléaires et leucocytes polymorphonucéaires après 3 semaines, 3 h/j, 5 j/semaines et pendant 4 semaines d'exposition à  $1,6 \text{ mg.m}^{-3}$  sous forme d'acétate, augmentation de la MT, glutathion et gamma-glutamylcystéinesynthétase. Ces altérations cytologiques sont réversibles et ne sont plus observées après 4, 5 et 6 semaines. Cependant, ces facteurs de résistance entraîneraient une diminution de la capacité de ces cellules à réparer l'ADN endommagé et exposeraient donc les organes à un risque accru de formation de tumeurs (Hart et al., 2001).

Seules quelques études d'exposition à long terme ont été réalisées chez les animaux (rats). Le LOAEL le plus bas est de  $0,0134 \text{ mg.m}^{-3}$  pour l'apparition d'hyperplasie adénomateuse dans la région broncho-alvéolaire par exposition au  $\text{CdCl}_2$  pendant 18 mois, 23 h/j, 7 j/semaine (Takenaka et al., 1983).

En dehors des effets respiratoires, les études d'exposition par inhalations répétées de Cd chez l'animal ont montré l'apparition des effets systémiques suivants (ATSDR, 2012) :

- diminutions de poids corporel, avec pour l'exposition intermédiaire au  $\text{CdCl}_2$ , un NOAEL de  $0,394 \text{ mg.m}^{-3}$  chez le rat femelle et  $0,0508 \text{ mg.m}^{-3}$  chez le rat mâle.
- effets hépatiques : augmentation de l'activité de l'alanine aminotransférase du sérum, indicateur de dommages hépatiques, chez des rats exposés 30 jours à  $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$  (forme non précisée), augmentation du poids du foie chez les rats exposés à  $1,06 \text{ mg.m}^{-3}$  de  $\text{CdCl}_2$ , 6 h/j pendant 62 jours. De manière générale, la modération des effets constatés sur le foie où le cadmium s'accumule pourtant, s'explique par la haute capacité de cet organe à produire des métallothionéines
- effets rénaux : protéinurie chez des lapins exposés 4 mois à  $4 \text{ mg.m}^{-3}$  de cadmium métal, 3 h/j et 21 j/mois, avec apparition de lésions rénales si l'exposition se prolonge 3 à 4 mois de plus.
- effets immunologiques : augmentation du poids de la rate et hyperplasie des tissus lymphoïdes chez des rats exposés à  $1,06 \text{ mg.m}^{-3}$  de  $\text{CdCl}_2$ , 6 h/j pendant 62 jours et chez des rats femelles gestantes exposées à  $0,394 \text{ mg.m}^{-3}$  24 h/j pendant les 21 jours de gestation.

Il faut noter que les études portant sur les effets hématologiques ont donné des résultats contradictoires et la seule étude menée sur les effets neurologiques n'a pas donné de résultats.

### Exposition par ingestion

Les études d'exposition à doses répétées, de durées intermédiaires (< 1an) ou chroniques (> 1an), au cadmium par voie orale ont principalement montré des effets rénaux, incluant la protéinurie et des effets histopathologiques affectant les tubules rénaux : nécroses focales des cellules épithéliales des tubules, gonflement des tubules, ainsi que des fibroses rénales interstitielles. En exposition chronique, les effets rénaux surviennent à partir de doses voisines de  $1,8 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  chez le singe et  $1,2 \text{ mg/kg.j}$  chez le rat. Il semble que la protéinurie apparaisse quand la concentration en cadmium rénal dépasse  $200 \text{ }\mu\text{g.g}^{-1}$  de poids de rein (ATSDR, 2012).

Une série d'études récentes a montré les effets du cadmium administré par voie orale sur la formation des os. Une diminution de la minéralisation et de la densité des os de la colonne vertébrale (région lombaire), du fémur et du tibia a été observée chez des rats femelles exposées à  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  et plus pendant 1 an et à  $0,08 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pendant 2 ans (Brzoska et al., 2005a). Chez les mâles, ces effets sont apparus à  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pendant 1 an. Ces anomalies ont provoqué une fréquence accrue des animaux déformés et présentant des os fracturés (Brzoska et al., 2005b)

En dehors des effets rénaux et squelettiques, l'exposition au cadmium par voie orale est responsable chez les animaux des effets systémiques de type :

- hépatique : nécrose des lobules centraux, fibroses focales hépatiques, hyperplasie biliaire, diminution du poids du foie ;
- hématologiques : anémie ;
- musculo-squelettique : diminution de la résistance des os ;
- endocrine : atrophie du pancréas et pancréatite ;
- immunologique (controversé) : suppression de la réponse humorale des cellules spléniques chez la souris, augmentation de la réponse immunologique à médiation cellulaire chez le singe ;
- neurologique : modifications dégénératives du plexus choroïde ;
- diminution du poids corporel ;

En général, les LOAEL des effets rénaux sont inférieurs à ceux des autres effets systémiques (ATSDR, 2012).

### 5.2.5 Génotoxicité

Trois modes d'action génotoxiques du cadmium sont suspectés : (i) action directe sur la chromatine provoquant des ruptures des brins d'ADN, (ii) action indirecte par inhibition d'agent antioxydants, provoquant l'augmentation intracellulaire des espèces réactives de l'oxygène telle que  $\text{H}_2\text{O}_2$  et (iii) interaction sur les sites et liaisons métalliques des protéines impliquées dans la transcription, la réplication ou la réparation de l'ADN. Ce dernier effet est confirmé par plusieurs études, qui ont montré l'augmentation de la fréquence des mutations liées à l'exposition au cadmium de cellules bactériennes (*S. typhimurium* et *E. coli*) et de cellules animales et humaines (fibroblastes) après action et élimination d'une substance provoquant des ruptures de l'ADN (agents d'alkylation ou UV). Ces derniers mécanismes n'excluent pas l'existence d'un seuil d'effet pour le pouvoir génotoxique du cadmium (ECB, 2007).

Les experts du CIRC en 1993 ont évalué pour la deuxième fois le potentiel cancérigène du cadmium et de ses composés. Ils ont conclu concernant les données chez l'animal que :

- les études par inhalation chez le rat montrent le développement de tumeurs (chlorures, oxydes sous forme de poussières ou fumées et sulfures) ;
- les études par instillation intra-trachéale chez le rat montrent des tumeurs du poumon (chlorures, sulfures) ;
- un ensemble de composés du cadmium et le cadmium sous forme élémentaire peuvent induire des sarcomes localement chez le rat et la souris ;
- un ensemble de sels de cadmium peuvent induire des tumeurs et des lésions prolifératives (prostate et testicules) chez le rat.

La plupart des études menées ont utilisé le chlorure de cadmium. Des données sur l'acétate de cadmium, l'oxyde de cadmium, le sulfate de cadmium, le nitrate de cadmium et le sulfure de cadmium sont également disponibles.

*Composés relativement solubles dans l'eau (acétate, chlorure, nitrate, sulfate)*

Le chlorure de cadmium induit des cassures de l'ADN (DNA strand breaks). Le chlorure de cadmium et le sulfate de cadmium sont toxiques chez *Bacillus subtilis* et *Escherichia coli*, alors que le nitrate de cadmium ne l'est pas. Les composés n'induiraient pas de mutation chez les bactéries. Quelques réponses positives sont signalées avec le chlorure et le sulfate de cadmium testés sur différentes souches de *Salmonella typhimurium* (TA102 en particulier) et avec le nitrate de cadmium testé chez *Escherichia coli* DG1153.

Le chlorure et le sulfate de cadmium provoquent une conversion génique sur *Saccharomyces cerevisiae*. Le chlorure de cadmium n'induit ni mutation reverse sur *S. cerevisiae*, ni aneuploïdie sur *S. cerevisiae* ou *Aspergillus nidulans*.

Le chlorure de cadmium induit des micronoyaux sur *Vicia faba*, sur la jacinthe d'eau et sur du blé chinois.

Le chlorure et l'acétate de cadmium ne sont pas mutagènes sur *Drosophila melanogaster*.

Le chlorure et l'acétate de cadmium provoquent des cassures de l'ADN sur différents types cellulaires en culture. Le sulfate de cadmium provoque des cassures de l'ADN sur des hépatocytes de rat en culture primaire. Le chlorure et le nitrate de cadmium provoquent la synthèse non programmée de l'ADN sur le même type cellulaire. Le chlorure de cadmium n'induit pas de cassure de l'ADN sur des cellules de Leydig de rat en culture primaire.

Le chlorure et le sulfate de cadmium sont mutagènes sur des cellules de Mammifères en culture. L'activité mutagène du sel de chlorure est démontrée sur le locus *hprt* de cellules V79 de hamster chinois, et sur le locus *tk* de lymphomes de souris.

Dans une étude menée *in vitro*, le chlorure de cadmium provoque une augmentation dose-dépendante de la fréquence des échanges de chromatide sœur sur cellules de mammifère. Dans l'une des deux études, ni l'acétate de cadmium, ni le nitrate de cadmium n'a induit d'échange de chromatides sœurs.

Une plus grande reproductibilité est observée pour l'induction d'aberrations chromosomiques par le chlorure de cadmium et le sulfate de cadmium, ainsi que pour la transformation cellulaire par l'acétate de cadmium et le chlorure de cadmium. Le chlorure de cadmium provoque également une aneuploïdie sur des cellules en culture.

Sur des cellules humaines en culture, l'acétate de cadmium et le chlorure de cadmium induisent des cassures de l'ADN. Le chlorure de cadmium ne provoque pas d'aberrations chromosomiques. Dans une étude, l'acétate de cadmium induit des aberrations à de fortes doses. Dans la seule étude pertinente utilisant une lignée de cellules humaines, le chlorure de cadmium a provoqué une aneuploïdie, démontrée par la présence de centromères dans des micronoyaux. Le chlorure de cadmium induit des échanges de chromatide sœur sur des lymphocytes humains, alors que le sulfate de cadmium n'en induit pas.

Des résultats contradictoires sont reportés pour les effets génotoxiques du chlorure de cadmium chez la souris. Des micronoyaux et des aberrations chromosomiques ont été observés sur des cellules de moelle osseuse dans certaines des études effectuées. Le chlorure de cadmium n'est pas aneugène sur des cellules de moelle osseuse ou des spermatozoïdes de souris *in vivo* ; mais il est aneugène sur des oocytes de hamster Syrien et de souris. Le chlorure de cadmium ne provoque ni mutation létale dominante chez le rongeur mâle ni transformation sur lignée cellulaire germinale de souris. Le chlorure de cadmium induit un sperme morphologiquement anormal chez la souris. Les divergences de résultats des différentes études ne seraient dues ni à la dose, ni à la fréquence de traitement.

## 5.2.6 Cancérogénicité

Les animaux exposés aux composés du cadmium par différentes voies ont montré que le cadmium induisait des tumeurs. L'induction des tumeurs est influencée par la dose de cadmium et le zinc. Une augmentation des tumeurs a été observée chez des rats exposés au cadmium avec un régime alimentaire contrôlé en zinc. Des tumeurs malignes du poumon ont été observées chez des rats exposés à de faibles quantités de cadmium pendant des expositions courtes. Des tumeurs locales ont été observées chez des rats et souris exposés au cadmium par injection. Le CIRC a conclu de ces études qu'il existait une évidence suffisante de la cancérogénicité du cadmium chez l'animal (IARC, 2012).

### Exposition par inhalation

Les études par inhalation pratiquées chez le rat confirment les données rapportées chez l'Homme. Elles indiquent une relation entre l'exposition aux dérivés du cadmium et la survenue de cancers pulmonaires.

Des rats mâles Wistar ont été exposés au chlorure de cadmium en aérosol aux concentrations de 13,4, 25,7, et 50,8  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pendant 23 heures par jour, 7 jours par semaine, pendant 18 mois. Les animaux ont été observés 13 mois après l'arrêt de l'exposition. La relation entre l'exposition au cadmium et la survenue d'adénocarcinomes, de carcinomes épidermoïdes et mucoépidermoïdes est nettement établie dès la plus faible concentration étudiée. Il est démontré dans cette étude une relation dose-réponse entre une exposition au  $\text{CdCl}_2$  et le cancer du poumon.

Le même protocole expérimental a été réalisée sur des rats Wistar mâles et femelles exposés à 30 ou 90  $\mu\text{g Cd/m}^3$  de chlorure, de poussières d'oxyde ou de fumées d'oxyde de cadmium ou à 90  $\mu\text{g Cd/m}^3$  de sulfate ou de sulfure de cadmium.. Une augmentation de la survenue d'adénomes bronchio-alvéolaire, d'adénocarcinomes et de cancers épidermoïdes a été observée. L'exposition aux fumées d'oxyde de cadmium induit des effets moins importants (Takenaka et al. 1983).

Des différences de sensibilité sont constatées. Le hamster ne développe pas de cancer pulmonaire après exposition au cadmium par inhalation. Les études expérimentales sur des animaux exposés par inhalation ou injection ont fourni des preuves évidentes de la cancérogénicité du cadmium. Chez le rat, le cadmium provoque une variété de tumeurs dont des tumeurs malignes (à l'endroit de l'injection et dans les poumons par inhalation). Le Jecfa<sup>32</sup> a conclu que le cadmium est cancérogène par inhalation ou injection. (Waalkes et Rehm, 1994a, 1994b, 1998).

### Exposition par ingestion

Les effets d'un régime alimentaire déficient en zinc ont été évalués chez des rats mâles Wistar. Les rats sont exposés au cadmium à 0, 25, 50, 100 et 200 ppm avec un régime alimentaire adéquat (60 ppm) en zinc ou déficient (7 ppm) en zinc pendant 77 semaines. Tous les animaux ont été autopsiés. La survie et la consommation alimentaire n'ont pas été affectées. Il est observé des hyperplasies et des adénomes de la prostate pour les rats exposés à 50 ppm de cadmium ayant un régime alimentaire adéquat (20%) ou déficient en zinc (14%). Les lésions prostatiques sont moins nombreuses chez les rats ayant un régime alimentaire déficient en zinc. Aucune relation dose-réponse n'a pu être établie pour les lésions prolifératives de la prostate. Il est également observé une augmentation de l'incidence des leucémies (régime adéquat ou déficient en zinc). Une augmentation statistiquement significative de l'incidence des leucémies est observée pour les

---

<sup>32</sup> Joint Expert Committee on Food Additives

rats ayant un régime adéquat en zinc, exposés à 50 et 100 ppm de cadmium ; et pour les rats ayant un régime déficient en zinc, exposés à 200 ppm de cadmium. Des tumeurs testiculaires (exclusivement des tumeurs interstitielles bénignes) sont statistiquement augmentées pour les rats exposés au cadmium à 200 ppm et ayant un régime alimentaire adéquat en zinc. Dans cette étude, l'exposition orale au cadmium est donc associée à des tumeurs de la prostate, des testicules, et du système hématopoïétique. Le régime alimentaire déficient en zinc inhiberait les effets leucémiques du cadmium par voie orale (Waalkes et Rehm, 1992).

Il n'y a pas d'études recevables permettant de mettre en évidence une relation dose-réponse après une exposition au cadmium par voie orale (OEHHA, 2006).

## 5.2.7 Reprotoxicité

### 5.2.7.1 Effets sur la fertilité

#### Exposition par inhalation

L'exposition de rats à  $1 \text{ mg.m}^{-3}$  sous forme de poussières de CdO, 5 h/jour, 5 j/semaine pendant 20 semaines augmente la durée du cycle œstral. Des rats mâles et femelles exposés à  $1 \text{ mg.m}^{-3}$  à raison de 6 h/jour, 5 j/semaine pendant 62 jours, puis accouplés, n'ont pas montré de modification du taux de reproduction (mesuré par les embryons viables), mais, chez les mâles, une augmentation du poids des testicules. (Baranski et Sitarek, 1987).

Le LOAEL issu de cette étude est de  $1,06 \text{ mg.m}^{-3}$  (ATSDR, 2012).

L'exposition de rats à  $0,88 \text{ mg.m}^{-3}$  sous forme d'oxyde pendant 13 semaines à raison de 6 h/j et 5j/semaine a provoqué une augmentation du cycle chez les femelles et une diminution significative du nombre de spermatozoïdes chez les mâles (NTP, 1995).

#### Exposition par ingestion

Les études d'exposition à doses moyennes (autour de  $10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) de rats mâles pendant plusieurs mois ont provoqué divers effets sur l'appareil reproducteur à savoir : atrophie et nécrose de l'épithélium des canalicules séminifères, augmentation du poids des testicules, diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes et hyperplasie de la prostate (exposition chronique). (ATSDR, 2012).

L'apparition d'effets mesurables sur la reproduction des femelles nécessite généralement l'administration de doses plus élevées, voire sublétales. Cependant, chez des vaches hollandaises élevées sur des sols riches en cadmium, il a été constaté une augmentation significative du nombre des inséminations nécessaires à la procréation par rapport à un groupe de vaches moins exposées (exposition confirmée par la teneur en cadmium des reins) (ATSDR, 2012).

### 5.2.7.2 Effets sur le développement

#### Exposition par inhalation

Les rats juvéniles exposés par inhalation à une concentration de  $0,02 \text{ mg.m}^{-3}$  sous forme de CdO à raison de 5 h/jour, 5 j/semaine pendant 5 mois, ont montré un retard de l'ossification et des modifications neurocomportementales (Baranski, 1985).

Chez des rats femelles exposés par inhalation à une concentration de  $0,2 \text{ mg.m}^{-3}$  sous forme de chlorure pendant toute la gestation, il a été observé une réduction du taux d'hémoglobine chez les

fœtus ainsi qu'une réduction du poids des fœtus à une concentration de cadmium de  $0,05 \text{ mg.m}^{-3}$  (Prigge, 1978).

Il n'a pas été montré d'effets sur la reproduction ou le développement associés à l'inhalation de sulfate de cadmium ou de sulfure de cadmium (Santé Canada, 1994).

#### Exposition par ingestion

De nombreuses études d'exposition orale au cadmium chez des femelles rats et souris en gestation ont montré des effets toxiques sur les fœtus, avec le plus souvent des diminutions de poids des fœtus et des jeunes, mais également par des malformations squelettiques (ATSDR, 2012).

Des effets neurotoxiques sur les portées (troubles de la locomotion et des fonctions électrophysiologiques) apparaissent également lors d'exposition des femelles gestantes à de faibles doses ( $0,02 \text{ mg.m}^{-3}$ ) (Baranski, 1984).

## 6 Construction des VLEP et recommandations

D'après le résultat des études de génotoxicité, le cadmium est considéré comme un agent génotoxique indirect (IARC, 2012). Ainsi il semble qu'il existe un seuil pour la cancérogénicité du cadmium.

L'étude épidémiologique la plus adaptée à la construction de la VLEP cancérogène semble être celle de Thun et al., 1985. Dans cette étude, la mortalité par cancer du poumon est significativement augmentée chez les travailleurs d'une usine utilisant le cadmium, une relation dose-réponse statistiquement significative est observée entre la mortalité par cancer du poumon et l'exposition cumulative au cadmium. Il s'agit de salariés d'une usine de fabrication d'oxyde de cadmium, de sulfure de cadmium et de cadmium métal. Les niveaux d'exposition estimés sont de 1,16 mg.m<sup>-3</sup> avant 1950, de 0,50 mg.m<sup>-3</sup> entre 1950 et 1959, de 0,34 mg.m<sup>-3</sup> entre 1960 et 1964 et de 0,26 mg.m<sup>-3</sup> entre 1965 et 1976 (Smith et al., 1980). Plusieurs facteurs de confusion ont été pris en compte dans l'analyse (consommation de cigarettes, exposition à l'arsenic).

Des revues récentes (ATSDR, 2012 ; Verougstraete et al., 2003) et de nouvelles études (Järup et al., 1998 ; Sorahan et al., 2004) attribuent une part de l'augmentation des cancers du poumon et de la prostate observés, au tabagisme et/ou à des expositions à d'autres substances cancérogènes connues, comme l'arsenic ou le nickel. Le CIRC en 2012 a par ailleurs rapporté des études de terrain montrant une augmentation des cancers du poumon chez des travailleurs non exposés à l'arsenic ou au nickel (IARC, 2012).

Dans tous les cas, il ne semble pas possible d'évaluer correctement la relation dose-réponse dans la mesure où des co-expositions à d'autres substances cancérogènes ne peuvent être écartées.

Si les études sur le rat montrent clairement un effet cancérogène du cadmium (sans facteur de confusion possible), les extrapolations pour l'Homme, notamment pour l'élaboration de VLEP, semblent peu légitimes étant données les grandes différences observées entre les espèces animales (rat, souris, hamster par exemple) vis-à-vis de l'effet cancérogène du cadmium. Ces différences s'expliquent par la capacité de synthèse de métallothionéines, protéines séquestrant le cadmium.

Le CES indique que les preuves de cancérogénicité du cadmium et de ses composés sont suffisantes. Le CES considère également que l'action génotoxique du cadmium pourrait être indirecte et conclut à l'existence d'un seuil de concentration pour sa cancérogénicité mais devant les incertitudes évoquées sur l'identification d'un point de départ (ou dose critique) sur la base du cancer du poumon (ou de la prostate), le CES VLEP a décidé de construire une VLEP-8h sur un autre effet critique (VLEP-8h pragmatique).

Il n'est pas possible de savoir si la VLEP-8h pragmatique proposée pourrait éviter d'éventuels effets cancérogènes. Ainsi son objectif premier est de limiter les expositions.

### 6.1 Identification de l'effet critique et du point de départ

La toxicité chronique rénale chez les travailleurs exposés au cadmium a été établie. La plupart des études ne présentent pas de résultats sur les niveaux d'exposition atmosphérique en cadmium, mais décrivent des concentrations en cadmium urinaire et/ou sanguin associés à des biomarqueurs d'effet.

Parmi les effets constatés chez les travailleurs, on observe :

- une augmentation de l'excrétion urinaire de certaines protéines ou enzymes tubulaire ;

- une augmentation de la perméabilité glomérulaire (augmentation de l'excrétion d'albumine) ;
- une diminution de la filtration glomérulaire.

Plusieurs biomarqueurs des atteintes tubulaires ont été décrit lors d'études portant sur les expositions professionnelles :  $\beta 2M$ , RBP, NAG et alpha-1-microglobuline ( $\alpha 1M$ ).

Il est accepté dans les différentes études qu'une élévation des concentrations urinaires de  $\beta 2M$  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 que des concentrations urinaires supérieures à  $300\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine marquent les premiers signes d'une cytotoxicité tubulaire devant être prévenue (Prozialeck et Edwards, 2010 ; Hotz et al., 1999 ; Bernard, 2008 ; Järup 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  $\beta 2M$  est souvent retenue comme seuil de toxicité du cadmium pour investiguer le potentiel tubulotoxique du cadmium.

**Tableau 11 : synthèse des résultats des études de terrain mettant en relation des concentrations atmosphériques de cadmium ou des IEC (ici tous les résultats sont rapportés en  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 40 ans d'exposition lorsqu'il s'agissait d'IEC) et des résultats de paramètres de la fonction rénale.**

Référence	n	pertinence	LOAEL	NOAEL	
<b>Filtration glomérulaire</b>					
Friberg (1950)	58	oui/non uniquement LOAEL	3000 à 15000		
<b>Marqueurs précoces de tubulopathie</b>					
Edling et al. (1986)	11	non Fabile effectif	90 à 2000 90 à 200		$[\beta 2M]u$ 300 $\mu\text{g}/\text{g}$ créatinine (cr) (34 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ cr)
Jakubowsky et al. (1987)	102	non Uniquement mesures d'ambiance sur 15 min			$[\beta 2M]u$ 380 $\mu\text{g}/\text{g}$ cr RBP 130 $\mu\text{g}/\text{g}$ cr
Kjellstrom et al. (1977)	240	non seuil $[\beta 2M]u$ faible	50		$[\beta 2M]u$ 210 $\mu\text{g}/\text{L}$
Ellis et al. (1984)	82	non seuil $[\beta 2M]u$ faible	10	2,5	$[\beta 2M]u$ 200 $\mu\text{g}/\text{g}$ cr Et autre
Falck et al. (1983)	33	non seuil $[\beta 2M]u$ élevé	30	11,5	$[\beta 2M]u$ 629 $\mu\text{g}/\text{g}$ cr Et autres
Järup et al. (1988)	440	oui	17	3,3	$[\beta 2M]u$ 310 $\mu\text{g}/\text{g}$ cr (35 $\mu\text{g}\cdot\text{mmol}$ cr)
Mason et al. (1988)	75	non seuil $[\beta 2M]u$ et $[RBP]u$ inconnu		12,7 15,9	$[\beta 2M]u$ $[RBP]u$
Thun et al. (1989)	45	non seuil $[\beta 2M]u$ élevé		20	$[\beta 2M]u$ 500 $\mu\text{g}/\text{g}$ cr

Plusieurs études de terrain mettent en relation des concentrations atmosphériques de cadmium (mesurées individuellement et/ou en ambiance) ou des indices d'exposition cumulée et des altérations de la fonction rénale. Les critères de qualification d'une altération de la fonction rénale sont divers (élévation de marqueurs précoces d'une cytotoxicité tubulaire au dessus d'un seuil qui diffère d'une étude à l'autre, voire mesures biologiques qui reflète une pathologie irréversible comme la diminution de la filtration glomérulaire). Friberg par exemple rapporte une augmentation de la prévalence des travailleurs présentant une diminution de la filtration glomérulaire, alors que plus récemment les auteurs rapportent les résultats des protéinuries, considérées comme paramètres plus précoces, comme décrit au-dessus.

Certaines études comme celle de Jakubowski et al. (1987) ne permettent pas d'estimer de façon précise l'exposition des travailleurs étudiés (mesures par des systèmes statiques). Six études de terrain montrent des résultats exploitables avec des résultats de mesures atmosphériques et de marqueurs précoces de tubulopathie. Les études de Kjellstrom et al. (1977), Ellis et al. (1984), Falck et al. (1983) et Thun et al. (1989) ne considèrent cependant pas la même valeur seuil pour les biomarqueurs de tubulopathie ( $\beta$ 2M ou RBP urinaires) que celle retenue pour la construction de la VLB alors que l'effet critique retenu est le même.

L'étude de Järup et al. (1988) a été retenue comme étude clé car elle présente deux avantages majeurs par rapport aux autres études :

- la concentration seuil de  $\beta$ 2M urinaire dans cette étude est de  $310 \mu\text{g.g}^{-1}$  de créatinine. Il s'agit de la concentration généralement considérée comme seuil de toxicité du cadmium sur la fonction rénale et de la concentration qui a également été retenue par le CES VLEP pour la construction de valeur limite biologique du cadmium urinaire et sanguin ;
- l'étude comprend un grand nombre de travailleurs (440 travailleurs) et fait l'objet de plusieurs publications qui détaillent notamment les mesures d'exposition réalisées pour évaluer les niveaux d'exposition des travailleurs inclus dans cette étude (métrologies atmosphériques utilisées (prélèvement en ambiance versus individuel), historique des expositions, dispositifs de prélèvements utilisés).

Certaines limites sont à évoquer pour cette étude, notamment :

- pour la période antérieure à 1945, les concentrations atmosphériques ont été évaluées à partir de données historiques de l'entreprise avec des systèmes de prélèvements différents en fonction de la période ;
- l'évaluation des expositions prend en compte des prélèvements d'ambiance et des prélèvements individuels ;
- la fraction prélevée n'est pas toujours connue.

Ces limites peuvent entraîner une sous-estimation des niveaux d'exposition.

## 6.2 Construction de la VLEP pragmatique

Le CES VLEP propose de retenir comme NOAEL l'indice d'exposition cumulé moyen, identifié dans l'étude de Järup et al. (1988), pour la classe de travailleurs avec une prévalence de 1% de dépassement de la concentration seuil de  $\beta$ 2Mu ( $310 \mu\text{g.g}^{-1}$  de créatinine), soit un IEC de  $131 \mu\text{g.m}^{-3}\cdot\text{an}$ . Rapporté à 40 ans d'exposition, la concentration atmosphérique extrapolée à partir de cet IEC est de  $3,275 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Le CES ne considère pas que l'application de facteurs d'ajustement soit justifiée. En effet, le point de départ (POD) est déterminé à partir d'une étude réalisée avec un grand nombre de travailleurs et sur une longue durée il ne semble par pertinent de retenir un facteur d'ajustement pour tenir compte de la variabilité inter-individuelle. Ce qui est conforté par le choix du POD qui repose sur une approche relativement conservatrice en considérant la moyenne de la classe d'exposition et non la borne supérieure.

**Ainsi le CES VLEP recommande une VLEP-8h pragmatique de  $3 \mu\text{g.m}^{-3}$ .**

Dans cette étude, les auteurs ont précisé que les particules prélevées correspondaient essentiellement à la fraction alvéolaire (information rapportée dans la publication d'Adamsson (1979). Néanmoins, il n'y a pas de données suffisantes qui permettraient d'extrapoler une VLEP

sur la fraction inhalable à partir d'une concentration atmosphérique calculée pour la fraction alvéolaire. Les études de terrain rapportant des effets respiratoires sont moins bien menées que l'étude rapportant des effets rénaux. Ainsi, dans le cadre d'un produit cancérigène pulmonaire, une approche qui consiste à appliquer la même VLEP à la fraction alvéolaire des particules et à la fraction inhalable peut se justifier puisque plus protectrice. En conséquence, le CES recommande de mesurer cette exposition en prélevant la fraction inhalable.

Cette valeur est cohérente avec celle recommandée par le SCOEL ( $4 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour la fraction alvéolaire) qui a considéré une concentration atmosphérique de  $12,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (extrapolée d'un IEC de  $500 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{an}$  pour 40 ans d'exposition) comme un LOAEL sur la base d'une prévalence de 10% des travailleurs qui présentaient une diminution du volume résiduel observée dans l'étude de Cortona et al. (1992).

Par ailleurs, l'étude d'Alesio et al. (1993) qui compare les concentrations sanguines en cadmium (qui sont le reflet des expositions récentes) aux concentrations atmosphériques est également intéressante à noter. En effet, la concentration sanguine rapportée dans cette étude, la plus proche, tout en restant inférieure, à la VLB recommandée par le CES (de  $4 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ), correspond à une concentration atmosphérique comprise entre 1 et  $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , ce qui est également cohérent avec la VLEP ici proposée par le CES. Les concentrations atmosphériques, urinaires et sanguines ont été rapportées comme suit :

Concentration atmosphérique moyenne ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	Nb de travailleurs	Concentrations sanguines		Concentrations urinaires	
		(MG et SD ; en $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) <sup>33</sup>			
0 – 1	27	1,64 (2,3)		5,02 (3,2)	
<b>1 – 10</b>	31	<b>2,91 (2,2)</b>		5,70 (2,5)	
10 - 50	16	5,91 (1,7)		11,15 (2,1)	
> 50	9	6,70 (2,0)		10,49 (2,3)	

### 6.3 Construction de la VLCT

Les phénomènes d'irritation broncho-pulmonaire décrits précédemment pourraient justifier de limiter l'intensité des pics d'exposition.

Cependant les données disponibles, ne permettent pas de déterminer une concentration atmosphérique à ne pas dépasser pour prévenir des effets sur la fonction respiratoire induits par des pics d'exposition. De ce fait, le CES VLEP, conformément à la méthodologie qu'il a adoptée (Afsset, 2009), recommande de ne pas dépasser une concentration atmosphérique équivalente à 5 fois la VLEP-8h recommandée, sur une durée de 15 minutes soit  $15 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (prélèvement de la fraction inhalable).

### 6.4 Mention « peau »

Le cadmium est responsable d'effets systémiques mais il n'a pas été possible, en l'absence de données suffisantes pour calculer un flux de perméation cutanée, de réaliser le calcul de l'ECETOC<sup>34</sup>. Cependant, l'étude menée par Wester et al., 1992 *in vitro* sur de la peau humaine a montré que moins de 1 % de la dose de chlorure de cadmium marqué pouvait être absorbé par voie cutanée en 16 heures. Il ne semble donc pas pertinent de recommander la mention « peau » pour le cadmium.

<sup>33</sup> MG : moyenne géométrique, SD : écart-type

<sup>34</sup> European Center for Ecotoxicology and Toxicology for Chemicals

## 6.5 Mention « ototoxique »

Il n'a pas été identifié dans la littérature de données concernant les effets ototoxiques du cadmium avec ou sans co-exposition au bruit. Il ne semble donc pas pertinent de recommander la mention « ototoxique » pour le cadmium.

## 7 Conclusions

**VLEP-8h pragmatique : 3  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour la fraction inhalable des particules**

**VLCT-15min pragmatique : 15  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour la fraction inhalable des particules**

**Mention « peau » : non**

**Mention « ototoxique » : non**

## 8 Bibliographie

- Afsset. 2009. Recommandations en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie 1). (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail: Maisons-Alfort, France). 107 p.
- Anses. 2014. Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel – Document de référence. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 122 p.
- 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).
- Adamsson E. 1979. Long-term sampling of airborne cadmium dust in an alkaline battery factory. *Scand J Work Environ Health* 1979;5(3):178-187.
- ATSDR. 2012. Toxicological Profile for Cadmium. (Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Atlanta, United-States). 487 p.
- Baranski B. 1984. Behavioral alterations in offspring of female rats repeatedly exposed to cadmium oxide by inhalation. *Toxicol Lett* 22:53-61.
- Baranski B. 1985. Effect of exposure of pregnant rats to cadmium on prenatal and postnatal development of the young. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 29:253-262.
- Baranski B, Sitarek K. 1987. Effect of oral and inhalation exposure to cadmium on the oestrous cycle in rats. *Toxicol Lett* 36:267-273.
- Bar-Sela S, Reingold S, Richter ED. 2001. Amyotrophic lateral sclerosis in a battery-factory worker exposed to cadmium. *Int J Occup Environ Health* 7: 109-12.
- Bernard, A., 2004. Renal dysfunction induced by cadmium: biomarkers of critical effects. *Biometals* 17, 519-523.
- Beveridge R, Pintos J, Parent ME, Asselin J, Siemiatycki J. 2010. Lung cancer risk associated with occupational exposure to nickel, chromium VI, and cadmium in two population-based case-control studies in Montreal. *Am J Ind Med* 53(5):476-85.
- Brzóška MM, Moniuszko-Jakoniuk J. 2005a. Bone metabolism of male rats chronically exposed to cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol* 207(3):195-211.
- Brzóška MM, Moniuszko-Jakoniuk J. 2005b. Effect of chronic exposure to cadmium on the mineral status and mechanical properties of lumbar spine of male rats. *Toxicol Lett* 157(2):161-172.
- Cortona G, Apostoli P, Toffoletto F, et al. 1992. Occupational exposure to cadmium and lung function. In: Nordberg GF, Herber RFM, Alessio L, eds. *Cadmium in the human environment: Toxicity and carcinogenicity*. IARC Scientific Publications No. 118. (International Agency for Research on Cancer: Lyon, France). 205-210.
- Davison AG, Fayers PM, Taylor AJ, et al. 1988. Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet* 1(8587):663-667.
- de Kort WL, Verschoor MA, Wibowo AA, van Hemmen JJ. 1987. Occupational exposure to lead and blood pressure: a study in 105 workers. *Am J Ind Med* 11(2):145-56.
- ECB (European Chemical Bureau). 2007. European Union Risk assessment Report. Cadmium metal – Cadmium oxide. Part II: Human Health. 3<sup>rd</sup> Priority List. Vol. 74/75. 704 p.

- Edling C, Elinder CG, Randma E. 1986. Lung function in workers using cadmium containing solders. *Br J Ind Med* 43(10):657-62.
- Elinder CG. 1986. Health hazards from environmental or occupational exposure to cadmium. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 59 Suppl 7: 24-30.
- Ellis KJ, Yuen K, Yasumura S, et al. 1984. Dose-response analysis of cadmium in man: Body burden vs kidney dysfunction. *Environ Res* 33:216-226.
- Everett CJ and Frithsen IL. 2008. Association of urinary cadmium and myocardial infarction. *Environ Res* 106(2):284-286.
- Falck FY Jr, Fine LJ, Smith RG, et al. 1983. Occupational cadmium exposure and renal status. *Am J Ind Med* 4(4):541-9.
- Fernandez MA, Sanz P, Palomar M, Serra J, Gadea E. 1996. Fatal chemical pneumonitis due to cadmium fumes. *Occup Med (Lond)* 46(5):372-374.
- Flanagan PR, McLellan JS, Haist J, Cherian G, Chamberlain MJ, Valberg LS. 1978. Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology* 74(5 Pt 1):841-846.
- Friberg L. 1950. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning; a clinical and experimental study. *Acta Med Scand Suppl* 240:1-124.
- Guillard O, Lauwerys R. 1989. In vitro and in vivo effect of mercury, lead and cadmium on the generation of chemiluminescence by human whole blood. *Biochem Pharmacol.* 38(17):2819-2823.
- Hart BA, Potts RJ, Watkin RD. 2001. Cadmium adaptation in the lung – a double-edged sword? *Toxicology* 160(1-3):65-70.
- 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.
- Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, et al. 2004. 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* 196:114-123.
- IARC. 2012. Volume 100C: A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. IARC monographs on the evaluation of carcinogens risks to human. (International Agency for Research on Cancer: Lyon, France). 501 p.
- IARC. 1993. Volume 58: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Beryllium, Cadmium, Mercury, and exposures in the Glass Manufacturing Industry. (International Agency for Research on Cancer: Lyon, France). 444 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](http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/limit_values/index.jsp) consulted sept 2013.
- Ikeda M, Zhang ZW, Moon CS, et al. 2000. Normal liver function in women in the general Japanese population subjected to environmental exposure to cadmium at various levels. *Int Arch Occup Environ Health* 73(2):86-90.
- Jakubowski M, Abramowska-Guzik A, Szymczak W, Trzcinka-Ochocka M. 2004. Influence of long-term occupational exposure to cadmium on lung function tests results. *Int J Occup Med Environ Health* 17(3):361-8.
- Jakubowski M, Trojanowska B, Kowalska G, et al. 1987. Occupational exposure to cadmium and kidney dysfunction. *Int Arch Occup Environ Health* 59:567-577.

- Järup 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.
- Järup L, Elinder CG, Spång G. 1988. Cumulative blood-cadmium and tubular proteinuria: a dose-response relationship. *Int Arch Occup Environ Health*. 60(3):223-229.
- Järup L, Elinder CG. 1993. Incidence of renal stones among cadmium exposed battery workers. *Br J Ind Med* 50:598-602.
- Järup L, Elinder CG. 1994. Dose-response relations between urinary cadmium and tubular proteinuria in cadmium-exposed workers. *Am J Ind Med* 26(6):759-769
- Jones SR, Atkin P, Holroyd C, Lutman E, Batlle JV, Wakeford R, Walker P. 2007. Lung cancer mortality at a UK tin smelter. *Occup Med (Lond)* 57(4):238-245.
- 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.
- Karakaya A, Yücesoy B, Sardas OS. 1994. An immunological study on workers occupationally exposed to cadmium. *Hum Exp Toxicol*. 13(2):73-75.
- Kimura M, Otaki N. 1972. Percutaneous absorption of cadmium in rabbit and hairless mouse. *Ind Health*; 10: 7-10.
- Kjellström T, Evrin PE, Rahnster B. 1977. Dose-response analysis of cadmium-induced tubular proteinuria: a study of urinary beta2-microglobulin excretion among workers in a battery factory. *Environ Res*.13(2):303-317.
- Kjellstrom T, Nordberg GF. 1978. A kinetic model of cadmium metabolism in the human being. *Environ Res* 16:248-269.
- Kjellström T, Friberg L, Rahnster B. 1979. Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. *Environ Health Perspect*. 28:199-204.
- Lei LJ, Chen L, Jin TY, Nordberg M, Chang XL. 2007. Estimation of benchmark dose for pancreatic damage in cadmium-exposed smelters. *Toxicol Sci*. 97(1):189-195.
- Lewis GP, Jusko WJ, Coughlin LL. 1972. Cadmium accumulation in man: Influence of smoking, occupation, alcoholic habit and disease. *J Chronic Dis* 25:717-726.
- Liu YZ, Huang JX, Luo CM, Xu BH, Zhang CJ. 1985. Effects of cadmium on cadmium smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 11 Suppl 4:29-32.
- Marsh GM, Esmen NA, Buchanich JM, Youk AO. Mortality patterns among workers exposed to arsenic, cadmium, and other substances in a copper smelter. *Am J Ind Med*. 2009 Aug;52(8):633-644.
- Mascagni P, Consonni D, Bregante G, Chiappino G, Toffoletto F. 2003. Olfactory function in workers exposed to moderate airborne cadmium levels. *Neurotoxicology* 24(4-5): 717-24.
- Mason HJ, Davison AG, Wright AL, et al. 1988. Relations between liver cadmium, cumulative exposure, and renal function in cadmium alloy workers. *Br J Ind Med*. 45(12):793-802.
- Navas-Acien A, Selvin E, Sharrett AR, Calderon-Aranda E, Silbergeld E, Guallar E. 2004. Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circulation* 109(25):3196-3201.
- Nordberg GF, Kjellstrom T. 1979. Metabolic model for cadmium in man. *Environ Health Perspective* 28:211-217.
- Nordberg GF, Kjellström T, Nordberg M. 1985. Kinetics and metabolism. In: Friberg L, Elinder CG, Kjellström T, et al. eds. *Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal*. Vol. I. Exposure, dose, and metabolism. Boca Raton, FL: CRC Press, 103-178.

- NTP. 1995. NTP technical report on toxicity studies of cadmium oxide (CAS No. 1306-19-0) administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F mice. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. Toxicity report series number 39.
- Nzengue Y. 2008. Comparaison des mécanismes de toxicité redox du cadmium, du cuivre et du zinc: place des métallothionéines et de p53. Thèse Université Joseph Fourier.
- OEHHA. 2006. Public health goals for chemicals in drinking water. Cadmium. December 2006. 82 p.
- Prigge E. 1978. Inhalative cadmium effects in pregnant and fetal rats. *Toxicology* 10:297-309.
- Prozialeck W. C., Edwards J. R. 2010. Early biomarkers of cadmium exposure and nephrotoxicity. *Biometals* .23(5): 793-809.
- Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Bernard A, Chettle DR, Harvey TC et al. (1981). 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* 26(1):217-240.
- Roels HA, Lauwerys RR, Bernard AM, et al. 1991. Assessment of the filtration reserve capacity of the kidney in workers exposed to cadmium. *Br J Ind Med* 48:365-374.
- Roels HA , Van Assche FJ , Oversteyns M , De Groof M , Lauwerys RR , Lison D. 1997. The critical level of cadmium in human renal cortex: a reevaluation. *Am J Ind Med* 31(5): 645-652.
- Rusch GM, O'Grodnick JS, Rinehart WE. 1986. Acute inhalation study in rat of comparative uptake, distribution and excretion of different cadmium containing materials. *Am Ind Hyg Assoc* 47:754-763.
- Santé Canada. 1994. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation. Le cadmium et ses composés. 114 p. [http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt\\_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl1-lsp1/cadmium\\_comp/cadmium\\_comp-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl1-lsp1/cadmium_comp/cadmium_comp-fra.pdf).
- Schwartz GG, Il'yasova D, Ivanova A. 2003. Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. *Diabetes Care* 26(2):468-470.
- SCOEL. (2010). SCOEL/SUM/138 cadmium and its inorganic compounds. Recommendation from the SCOEL. (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Luxembourg, France). 26 p.
- Smith TJ, Anderson RJ, Reading JC. 1980. Chronic cadmium exposures associated with kidney function effects. *Am J Ind Med*. 1(3-4):319-337.
- Smith TJ, Petty TL, Reading JC, et al. 1976. Pulmonary effects of chronic exposure to airborne cadmium. *Am Rev Resp Dis* 114:161-169.
- Sorahan T, Esmen NA. 2004. Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947-2000. *Occup Environ Med*. 2004 Feb;61(2):108-116.
- Staessen J, Lauwerys R. 1993. Health effects of environmental exposure to cadmium in a population study. *J Hum Hypertens*. 7(2):195-199.
- Stayner L, Smith R, Thun M, Schnorr T, Lemen R. 1992. A dose-response analysis and quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *Ann Epidemiol*. 2(3):177-194.
- Takenaka S, Oldiges H, Konig H, et al. 1983. Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in W rats. *J Natl Cancer Inst* 70:367-373.
- Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Crainiceanu CM, et al. 2008. Cadmium exposure and hypertension in the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Environ Health Perspect* 116(1):51-56.
- Thun MJ, Schnorr TM, Smith AB, Halperin WE, Lemen RA. 1985. Mortality among a cohort of U.S. cadmium production workers - an update. *J Natl Cancer Inst*. 74(2):325-333.

Thun MJ, Osorio AM, Schober S, Hannon WH, Lewis B, Halperin W. 1989. Nephropathy in cadmium workers: assessment of risk from airborne occupational exposure to cadmium. *Br J Ind Med.* 46(10):689-697.

Verougstraete V, Lison D, Hotz P. 2003. Cadmium, lung and prostate cancer: a systematic review of recent epidemiological data. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 6(3): 227-255.

Waalkes MP, Rehm S. 1992. Carcinogenicity of oral cadmium in the male Wistar (WF/NCr) rat: Effect of chronic dietary zinc deficiency. *Fundam Appl Toxicol* 19:512-520.

Waalkes MP, Rehm S. 1994a. Chronic toxic and carcinogenic effects of cadmium chloride in male DBA/2NCr and NFS/NCr mice: Strain dependent association with tumors of the hematopoietic system, injection site, liver, and lung. *Fundam Appl Toxicol* 23:21-31.

Waalkes MP, Rehm S. 1994b. Carcinogenic and chronic toxic effects of single and multiple subcutaneous doses of cadmium chloride in male BALB/c mice. *Toxic Subst J* 13:97-111.

Waalkes MP, Rehm S. 1998. Lack of carcinogenicity of cadmium chloride in female Syrian hamsters. *Toxicology* 126:173-178.

Wester RC, Maibach HI, Sedik L, Melendres J, DiZio S, Wade M. 1992. In vitro percutaneous absorption of cadmium from water and soil into human skin. *Fundam Appl Toxicol* 19(1):1-5.

## **Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail**

# 1 Utilisations professionnelles

## **Batteries Ni-Cd : 75% Cd en UE en 1996 (CE 2003)**

- $\text{Cd}(\text{OH})_2$  à partir de  $\text{CdO}$
- Piles et accumulateurs : Ni-Cd portables (13%<sub>p</sub> Cd) et Ni-Cd industriels (8%<sub>p</sub> Cd)

## **Pigments et stabilisants : 20% Cd en UE en 1996 (CE 2003)**

- **5%** Stabilisants ( $\text{CdO}$ ) auparavant incorporés notamment dans les plastiques
- **15%** Pigments ( $\text{CdO}$ ,  $\text{CdS}$ ) employés dans les couleurs par 10% des artistes ou pour colorer des plastiques devant être utilisés à hautes températures (OCDE, 1995)

## **Traitement de surface : 4% Cd en UE en 1996 (CE 2003)**

- Résistance à la corrosion, supérieure à celle obtenue par des bains au zinc
- Faible coefficient de friction au métal → applications aéronautiques et militaires: freins (automobile, aéronautique) et fixations de trains d'atterrissage
- Résistance à l'oxydation et la corrosion et bonne conductivité électrique (connecteurs électriques)
- Secteurs d'activités: Aéronautique 90% - Aérospatial 10% - autres applications marginales

## **Autres utilisations :**

- Soudure
- Cellules photoélectriques
- Barrière pour le contrôle des réactions de fission
- Lampes à vapeur de cadmium
- Catalyseur ( $\text{CdO}$ )
- Composants électroniques, composés du Cd utilisés dans les tubes cathodiques
- Composant de certains alliages (faible coefficient de friction, grande résistance à la fatigue)

Sources : *CRC Handbook of Chemistry and Physics, 93<sup>rd</sup> edition 2012/2013 ; INERIS (2005)*

## 2 Présentation et discussion des méthodes de mesure du cadmium dans l'air des lieux de travail

### 2.1 Recensement et classement des méthodes de mesure

Les méthodes de mesure de la concentration d'une substance dans l'air des lieux de travail sont évaluées de manière à recommander une ou plusieurs méthodes de référence permettant d'effectuer des mesures de concentration de la substance à des fins de comparaison avec les valeurs limites d'exposition professionnelle établies par le CES VLEP.

L'objectif n'est pas de classer l'ensemble des méthodes selon un système de notation chiffrée mais plutôt de présenter de manière structurée et systématique les critères permettant d'arriver à un choix final fondé sur un jugement scientifique.

- Catégorie 1A : méthodes reconnues et validées
- Catégorie 1B : méthodes partiellement validées
- Catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités).
- Catégorie 3 : méthode non adaptée, des critères essentiels de validation sont absents ou inappropriés

Les tableaux suivants présentent les méthodes et protocoles de mesure de la concentration en cadmium et ses composés dans l'air des lieux de travail pour comparaison à la VLEP-8h et à la VLCT-15min pragmatiques.

**Tableau 12 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage dans l'air des lieux de travail pour comparaison à la VLEP-8h**

N°	Méthode	Protocoles similaires <sup>35</sup>	Catégorie
Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire			
1	Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation par flamme (SAA) <b>N.B.</b> Les méthodes BGI, HSE, ISO et INHST utilisent un échantillonneur de poussière inhalable	INRS MétroPol 003 (2008), NF X 43 257 (2007) + NF X 43-275 (2002), BGI ZH 1/120.54E (1994), HSE MDHS 10-2 (1994), NIOSH 7048 (1994), <b>OSHA ID-189 (1992)</b> , [OSHA ID-121 (2002)], IRSST 19-2 (1990), ISO 11174 (1996), INSHT MA-025/A92 (1992)	<b>1B</b>
2	Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (four graphite) (SAA-ET) <b>N.B.</b> Les méthodes BGI, HSE et ISO utilisent un échantillonneur de poussière inhalable	INRS MétroPol 003 (2008), BGI ZH 1/120.54E (1994), HSE MDHS 10/2 (1994), <b>OSHA ID-189 (1992)</b> , ISO 11174 (1996)	<b>2</b>
3	Analyse par spectrométrie émission à plasma (ICP) <b>N.B.</b> La méthode ISO utilise un échantillonneur de poussière inhalable	INRS MétroPol 003 (2008), INRS MétroPol 113 (2010), ISO 15202 3 parties (2012-2012-2005), OSHA ID-125G (2002), OSHA ID-206 (1991) (soudage), NIOSH 7300, 7301 et 7303 (2003)	<b>1B</b>
4	Analyse par spectrométrie de fluorescence au rayon-X (SFX)	HSE MDHS-91 (1998)	<b>3</b>
5	Analyse par spectrométrie de masse à plasma (ICP-MS)	OSHA 1006 (2005), ASTM D7439 (2008), ISO 15202 1&2 (2012) + ISO 30011 (2010), IRSST MA-362 (2010), Ashley et al. (2012) <sup>36</sup>	<b>1A</b>

Le graphique ci-dessous présente le domaine, pour lequel les différentes méthodes ont été testées, ainsi que leur limite de quantification au regard de la VLEP-8h recommandée par le CES VLEP.

<sup>35</sup> ASTM : American Society for Testing and Material, HSE : Health and Safety Executive, IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, INSHT : Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité, MDHS : Methods for the Determination of Hazardous Substances, NIOSH : National Institut for Occupational Safety and Health, OSHA : Occupational Safety and Health Administration.

<sup>36</sup> Ashley K, Shulman SA, Brisson MJ, Howe AM. 2012. Interlaboratory evaluation of trace element determination in workplace air filter samples by inductively coupled plasma mass spectrometry. J Environ Monit; 14(2): 360-367.

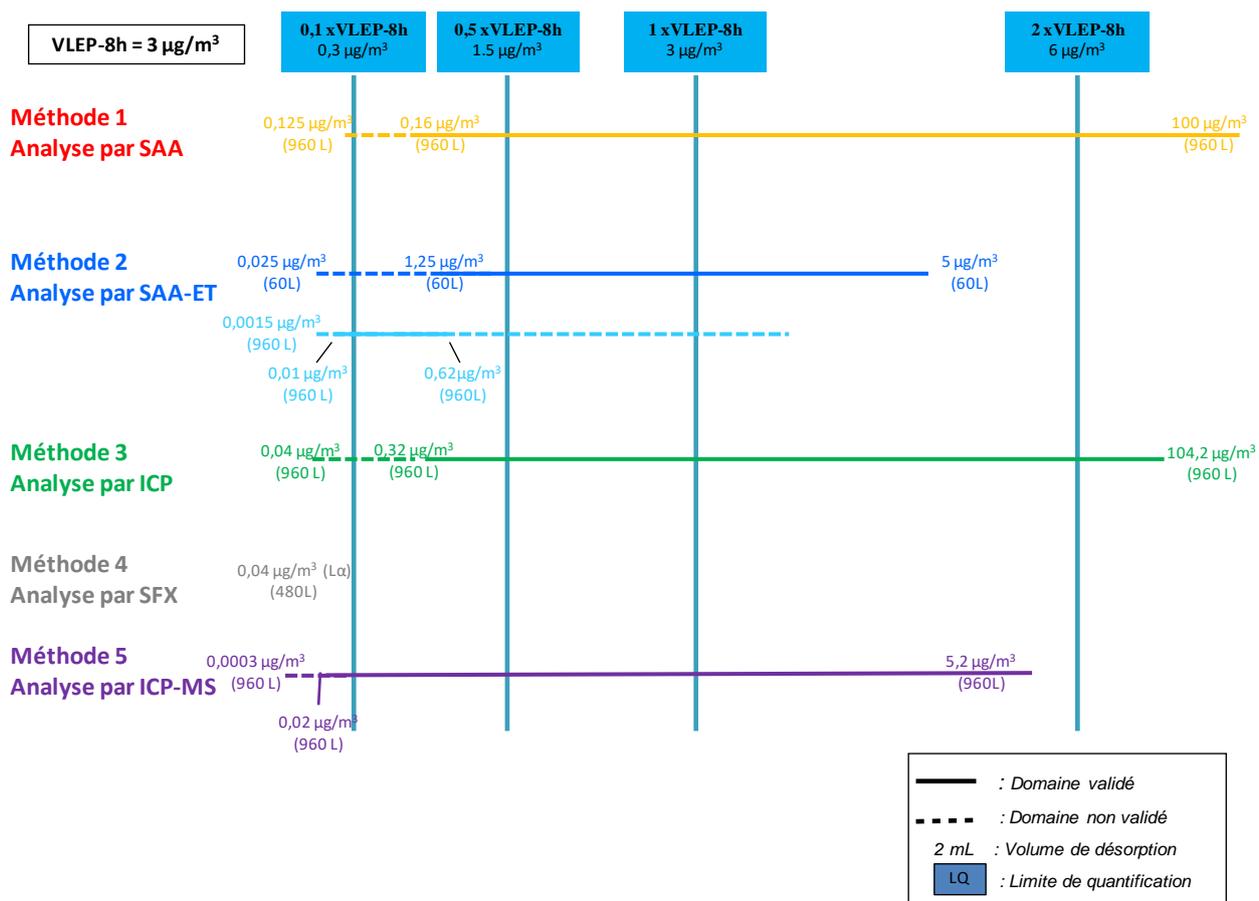


Figure 3 : Domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 VLEP-8h recommandée par le CES VLEP pour le cadmium et ses composés

**Tableau 13 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage dans l'air des lieux de travail pour comparaison à la VLEP-15min**

N°	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie
Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire			
1	Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation par flamme (SAA) <b>N.B.</b> Les méthodes BGI, HSE, ISO et INHST utilisent un échantillonneur de poussière inhalable	INRS MétroPol 003 (2008), NF X 43 257 (2007) + NF X 43-275 (2002), BGI ZH 1/120.54E (1994), HSE MDHS 10-2 (1994), NIOSH 7048 (1994), <b>OSHA ID-189 (1992)</b> , [OSHA ID-121 (2002)], IRSST 19-2 (1990), ISO 11174 (1996), INSHT MA-025/A92 (1992)	<b>1B</b> (suivi des expositions court terme) <b>3</b> (contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min pragmatique)
2	Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (four graphite) (SAA-ET) <b>N.B.</b> Les méthodes BGI, HSE et ISO utilisent un échantillonneur de poussière inhalable	INRS MétroPol 003 (2008), BGI ZH 1/120.54E (1994), HSE MDHS 10/2 (1994), <b>OSHA ID-189 (1992)</b> , ISO 11174 (1996)	<b>1B</b> (suivi des expositions court terme et contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min pragmatique)
3	Analyse par spectrométrie émission à plasma (ICP) <b>N.B.</b> La méthode ISO utilise un échantillonneur de poussière inhalable	INRS MétroPol 003 (2008), INRS MétroPol 113 (2010), ISO 15202 3 parties (2012-2012-2005), OSHA ID-125G (2002), OSHA ID-206 (1991) (soudage), NIOSH 7300, 7301 et 7303 (2003)	<b>1B</b> (suivi des expositions court terme et contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min pragmatique)
4	Analyse par spectrométrie de fluorescence au rayon-X (SFX)	HSE MDHS-91 (1998)	<b>3</b>
5	Analyse par spectrométrie de masse à plasma (ICP-MS)	OSHA 1006 (2005), ASTM D7439 (2008), ISO 15202 1&2 (2012) + ISO 30011 (2010), IRSST MA-362 (2010), Ashley et al. JEM (2012)	<b>1A</b>

Le graphique ci-dessous présente le domaine, pour lesquelles les différentes méthodes ont été testées, ainsi que leur limite de quantification au regard de la VLCT-15min pragmatique recommandée par le CES VLEP.

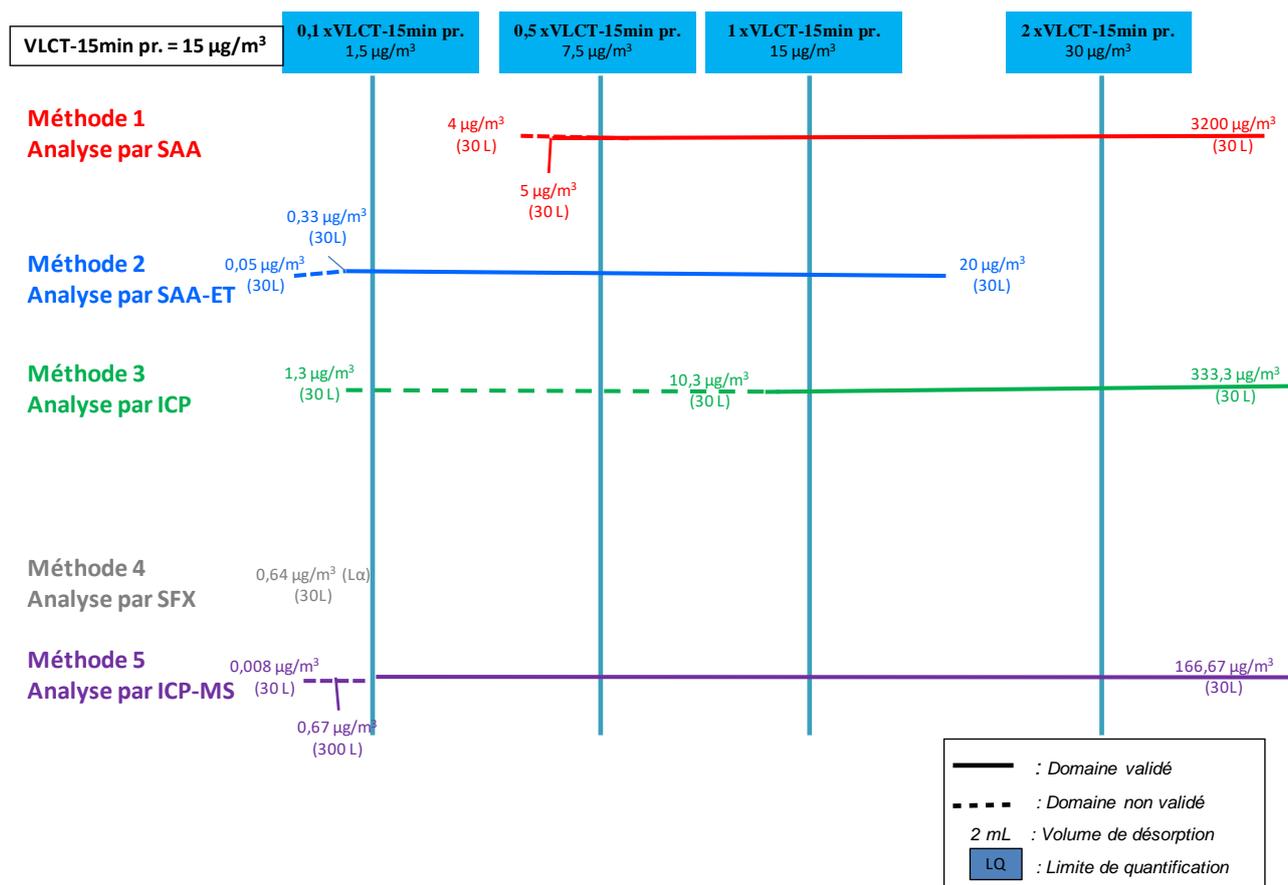


Figure 4 : Domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 VLCT-15min pragmatique recommandée par le CES VLEP pour le cadmium et ses composés

## 2.2 Evaluation des méthodes de mesure

### 2.2.1 Méthode 1 : Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation par flamme (SAA)

La méthode 1 est décrite par de nombreux protocoles. Cette méthode consiste à effectuer un prélèvement par pompage à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire sur un support de prélèvement. Le support après prélèvement est minéralisé en milieu acide pour réaliser un dosage par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation par flamme (SAA).

#### Prélèvement :

Différents supports de prélèvement sont décrits en fonction du protocole : filtre en fibre de quartz (INRS), filtre en esters de cellulose (BGI, NIOSH, OSHA).

Le débit recommandé est également variable en fonction du dispositif de prélèvement recommandé par le protocole : 2 L.min<sup>-1</sup> (INRS, OSHA), 3,5 L.min<sup>-1</sup> (BGI), 1-3 L.min<sup>-1</sup> (NIOSH). Il en est de même pour les volumes recommandés : 30-480 L (INRS), 960 L (OSHA), 420 L (BGI), 25-1500 L (NIOSH).

### Domaine de validation :

La méthode a été validée :

- soit par dopage des supports avec des quantités de cadmium comprises :
  - entre 1 et 4  $\mu\text{g}$  (OSHA), correspondant à une concentration atmosphérique équivalente entre 1,04  $\mu\text{g.m}^{-3}$  et 4,17  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (à 2 L.min<sup>-1</sup> pendant 480 min pour comparaison à une VLEP-8h), et entre 33,3 et 133,3  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (à 2 L.min<sup>-1</sup> pendant 15 min pour comparaison à une VLCT-15min pragmatique) ;
  - entre 0,15  $\mu\text{g}$  et 96  $\mu\text{g}$  (HSE), correspondant à une concentration atmosphérique équivalente entre 0,16  $\mu\text{g.m}^{-3}$  et 100  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (à 2 L.min<sup>-1</sup> pendant 480 min pour comparaison à une VLEP-8h), et entre 5 et 3200  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (à 2 L.min<sup>-1</sup> pendant 15 min pour comparaison à une VLCT -15min pragmatique) ;
- soit par génération de poussières (NIOSH) pour des gammes de concentrations de 120 à 980  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (poussières de CdO, prélèvement de 25 L), de 120 à 570  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (fumées de Cd, prélèvement de 25 L), et de 40 à 180  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (fumées de Cd, prélèvement de 140 L)

Le domaine de validation couvre donc l'intervalle 0,05 – 33,3 VLEP-8h recommandée par le CES et l'intervalle 0,33 – 213,3 fois la VLCT-15min pragmatique.

### Limite de détection :

Elle est de 0,2  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour 200 L (Qualitative Detection Limit, OSHA) soit de 0,04  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour un prélèvement de 960 L. Cette limite est cohérente avec celle estimée par le NIOSH à 0,05  $\mu\text{g}$  par échantillon.

La limite de détection, déterminée à partir de 3 fois l'écart-type de l'analyse du blanc, est de 0.0036  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  soit 1,2  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour 30 L (HSE).

### Limite de quantification :

Elle est de 0,7  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour 200 L (Quantitative Detection Limit, OSHA) soit de 0,15  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour un prélèvement de 960 L. Elle correspond à 0,05 fois la VLEP-8h recommandée par le CES. Pour un prélèvement de 30 L d'air, elle est égale à 4,67  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , ce qui correspond à 0,3 fois la VLCT-15min pragmatique recommandée par le CES VLEP.

La limite de quantification, déterminée à partir de 10 fois l'écart-type de l'analyse du blanc, est de 0,012  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , soit 0,125 et 4  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour un volume de prélèvement de 960 et 30 L respectivement (HSE).

### Taux de récupération :

La détermination quantitative du taux de récupération moyen est de 104,4% (1 à 4  $\mu\text{g}$  Cd) (OSHA), 102% (75  $\mu\text{g}$  Cd) (BGI), 100,3% (0,15 à 96  $\mu\text{g}$  Cd) (HSE).

### Linéarité du détecteur :

La linéarité est vérifiée sur la gamme d'étalonnage soit 0,02 à 2  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , ce qui correspond à une gamme de concentration de :

- 0,21 à 20,8  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour 960 L d'air prélevé
- 6,67 à 666,67  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour 30 L d'air prélevé.

Une dilution est effectuée si les concentrations sont supérieures à la courbe d'étalonnage.

### Spécificité de la méthode :

La méthode n'est pas spécifique de la substance en ce qui concerne le prélèvement mais devient spécifique par le choix de la méthode d'analyse pour laquelle le cadmium a une réponse spécifique (sans distinction du composé). Cependant, de fortes concentrations en silicates peuvent

interférer lors de l'analyse par SAA, même si les silicates sont généralement faiblement solubles dans la matrice de minéralisation utilisée ( $\text{HNO}_3$  puis  $\text{HCl}$ ) (OSHA).

#### Conditions environnementales :

La méthode ne donne aucune information sur ce point.

#### Conservation des échantillons :

La méthode ne donne aucune information sur ce point (Cd et composés du Cd non volatiles).

#### Incertitudes :

L'incertitude a été déterminée par dopage des supports (1 – 4  $\mu\text{g}$ ), puis passage de l'air pendant 1h, mise en solution puis analyse des échantillons. Dans le domaine de concentrations étudié compris entre 1,04  $\mu\text{g.m}^{-3}$  et 4,17  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (à 2  $\text{L.min}^{-1}$  pendant 480 min pour comparaison à une VLEP-8h), l'erreur analytique globale (OAE, combinant le biais et le coefficient de variation obtenus lors de la détermination du taux de récupération) est de  $\pm 6\%$  (OSHA). L'incertitude élargie de la méthode, telle que définie par la norme NF EN 482, est inférieure à 25% pour les échantillons dopés avec des quantités en cadmium comprises entre 0,15 et 1  $\mu\text{g}$ , et inférieure à 15% pour les échantillons dopés avec des quantités en cadmium comprises entre 1 et 96  $\mu\text{g}$  (HSE).

***Pour le contrôle de la VLEP-8h recommandée par le CES, la méthode a été validée pour le domaine de concentration 0,1 à 2 VLEP par rapport à un prélèvement de 8h, à condition de prélever 480 min. Le calcul d'incertitude pour comparaison aux exigences de la norme NF EN 482 n'est pas détaillé, mais le résultat de ce calcul est indiqué comme conforme à ces exigences. Par ailleurs, les interférences sont identifiées mais non étudiées. De plus, la détermination du taux de récupération moyen sur laquelle la plupart des données est issue, a été réalisée par dopage des supports, sans tenir compte du rendement de minéralisation.***

***La méthode est donc classée en catégorie 1B pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h recommandée par le CES VLEP.***

***Pour le contrôle de la VLCT-15min pragmatique recommandée par le CES, l'ensemble des données démontre que la méthode n'est pas adaptée pour un contrôle réglementaire, mais qu'elle est adaptée pour un suivi des expositions de courte durée. La méthode est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle réglementaire de la VLCT-15min pragmatique et en catégorie 1B pour le suivi des expositions court terme.***

## **2.2.2 Méthode 2 : Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (SAA-ET)**

La méthode 2 est également décrite par de nombreux protocoles. Cette méthode consiste à effectuer un prélèvement par pompage à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire sur un support de prélèvement. Le support après prélèvement est minéralisé en milieu acide pour réaliser un dosage par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (SAA-ET). Cette technique permet d'atteindre des limites de détection et de quantification plus faibles qu'avec une atomisation par flamme (méthode 1)

#### Prélèvement :

Différents supports de prélèvement sont décrits en fonction du protocole : filtre en fibre de quartz (INRS), filtre en esters de cellulose (BGI, OSHA).

Le débit recommandé est également variable en fonction du dispositif de prélèvement recommandé par le protocole : 2  $\text{L.min}^{-1}$  (INRS, OSHA), 3,5  $\text{L.min}^{-1}$  (BGI). Il en est de même pour les volumes recommandés : 30-480 L (INRS), 960 L (OSHA), 420 L (BGI).

### Domaine de validation :

La méthode a été validée par dopage des supports avec des quantités de cadmium comprises :

- entre 75 et 300 ng (OSHA), correspondant à une concentration atmosphérique équivalente entre  $0,08 \mu\text{g.m}^{-3}$  et  $0,31 \mu\text{g.m}^{-3}$  (à  $2 \text{ L.min}^{-1}$  pendant 480 min pour comparaison à une VLEP-8h), et entre 2,5 et  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$  (à  $2 \text{ L.min}^{-1}$  pendant 15 min pour comparaison à une VLCT-15min pragmatique) ;
- entre 10 et 600 ng (HSE), correspondant à une concentration atmosphérique équivalente entre  $0,01 \mu\text{g.m}^{-3}$  et  $0,62 \mu\text{g.m}^{-3}$  (à  $2 \text{ L.min}^{-1}$  pendant 480 min pour comparaison à une VLEP-8h), et entre  $0,33$  et  $20 \mu\text{g.m}^{-3}$  (à  $2 \text{ L.min}^{-1}$  pendant 15 min pour comparaison à une VLCT-15min pragmatique).

Le domaine de validation couvre donc l'intervalle 0,003 – 0,21 VLEP-8h recommandée par le CES et l'intervalle 0,02 – 1,33 fois la VLCT-15min pragmatique.

### Limite de détection :

Elle est de  $0,007 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour 60 L (Qualitative Detection Limit, OSHA) soit de  $0,0004 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour un prélèvement de 960 L.

La limite de détection, déterminée à partir de 3 fois l'écart-type de l'analyse du blanc, est de  $0,071 \text{ ng.mL}^{-1}$  soit  $0,024 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour 30 L (HSE).

### Limite de quantification :

Elle est de  $0,025 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour 60 L (Quantitative Detection Limit, OSHA) soit de  $0,0015 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour un prélèvement de 960 L. Elle correspond à 0,00067 fois la VLEP-8h recommandée par le CES. Pour un prélèvement de 30 L d'air, elle est égale à  $0,05 \mu\text{g.m}^{-3}$ , ce qui correspond à 0,003 fois la VLCT-15min pragmatique recommandée par le CES VLEP.

La limite de quantification, déterminée à partir de 10 fois l'écart-type de l'analyse du blanc, est de  $0,24 \text{ ng.mL}^{-1}$  soit  $0,0025$  et  $0,08 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour un volume de prélèvement de 960 et 30 L respectivement (HSE).

### Taux de récupération :

La détermination quantitative du taux de récupération moyen est de 94,2% (75 à 300 ng Cd) (OSHA), 96% (15 ng Cd) (BGI), 97,9% (10 à 600 ng Cd) (HSE).

### Linéarité du détecteur :

La linéarité est vérifiée sur la gamme d'étalonnage soit de  $0,2$  à  $20 \text{ ng.mL}^{-1}$ , ce qui correspond à une gamme de concentration de :

- $0,0021$  à  $0,21 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour 960 L d'air prélevé ;
- $0,067$  à  $6,67 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour 30 L d'air prélevé.

Une dilution est effectuée si les concentrations sont supérieures à la courbe d'étalonnage.

### Spécificité de la méthode :

La méthode n'est pas spécifique de la substance en ce qui concerne le prélèvement mais devient spécifique par le choix de la méthode d'analyse pour laquelle le cadmium a une réponse spécifique (sans distinction du composé). Le programme de dégradation thermique doit permettre d'éliminer toute interférence et de réduire notamment le bruit de fond (OSHA).

### Conditions environnementales :

La méthode ne donne aucune information sur ce point.

### Conservation des échantillons :

La méthode ne donne aucune information sur ce point (Cd et composés du Cd non volatiles).

### Incertitudes :

L'incertitude a été déterminée par dopage des supports (75 – 300 ng), puis passage de l'air pendant 1 h, mise en solution puis analyse des échantillons. Dans le domaine de concentrations étudié compris entre 0,08  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  et 0,31  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (à 2  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$  pendant 480 min pour comparaison à une VLEP-8h), l'erreur analytique globale (OAE, combinant le biais et le coefficient de variation obtenus lors de la détermination du taux de récupération) est de  $\pm 14,2\%$  (OSHA). L'incertitude élargie de la méthode, telle que définie par la norme NF EN 482, est inférieure à 17% pour les échantillons dopés avec des quantités en cadmium comprises entre 10 et 600 ng (HSE).

***Pour le contrôle de la VLEP-8h recommandée par le CES, la méthode a été validée en dehors du domaine de concentration 0,1 à 2 VLEP par rapport à un prélèvement de 8h. Toutefois, la limite de quantification de la méthode montre qu'il est possible de l'adapter pour pouvoir évaluer des concentrations atmosphériques supérieures à 0,2 VLEP-8h, en diluant les échantillons et/ou en diminuant le temps de prélèvement.***

***Le calcul d'incertitude pour comparaison aux exigences de la norme NF EN 482 n'est pas détaillé, mais le résultat de ce calcul est indiqué comme conforme à ces exigences. Cependant, la détermination du taux de récupération moyen sur laquelle la plupart des données est issue, a été réalisée par dopage des supports, sans tenir compte du rendement de minéralisation.***

***La méthode est donc classée en catégorie 2 pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h recommandée par le CES VLEP.***

***Pour le contrôle de la VLCT-15min pragmatique recommandée par le CES, l'ensemble des données démontre que la méthode est adaptée pour un contrôle réglementaire (dilution nécessaire pour les échantillons concentrés). Cependant, la détermination du taux de récupération moyen sur laquelle la plupart des données est issue, a été réalisée par dopage des supports, sans tenir compte du rendement de minéralisation.***

***La méthode est donc classée en catégorie 1B pour le contrôle réglementaire de la VLCT-15min pragmatique et pour le suivi des expositions court terme.***

### **2.2.3 Méthode 3 : Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie émission à plasma (ICP)**

La méthode 3 est également décrite par de nombreux protocoles. Cette méthode consiste à effectuer un prélèvement par pompage à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire sur un support de prélèvement. Le support après prélèvement est minéralisé en milieu acide pour réaliser un dosage par spectrométrie d'émission couplée à un plasma induit (ICP).

#### Prélèvement :

Différents supports de prélèvement sont décrits en fonction du protocole : filtre en fibre de quartz (INRS, ISO), filtre en esters de cellulose (INRS, OSHA, ISO, NIOSH), PVC (ISO, NIOSH), PTFE (ISO)

Le débit recommandé est également variable en fonction du dispositif de prélèvement recommandé par le protocole : 2  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$  (INRS, OSHA), 1-4  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$  (NIOSH). Il en est de même pour les volumes recommandés : 30-480 L (INRS), 30 L ou 480 L (OSHA), 3-500 L ou 13-2000 L (NIOSH).

#### Domaine de validation :

La méthode a été validée par dopage des supports avec des quantités de cadmium variables selon les protocoles :

Protocole	Quantité de Cd ( $\mu\text{g}/\text{filtre}$ )	Concentration atm. <sup>1</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	n VLEP-8h ( $3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	Concentration atm. <sup>2</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	n VLCT-15min pragmatique ( $15 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )
INRS	0,45 - 45	0,47 – 47	0,16 – 16	15 - 1500	1 - 100
OSHA ID-125G	6 - 24	6,25 - 25	2,1 – 8,3	200 - 800	13,3 – 53,3
OSHA ID-206	23 - 100	24,0 – 104,2	8 – 35	766 - 3333	51 - 222
NIOSH	0,31 ; 1,29	0,32 ; 1,34	0,11 ; 0,45	10,3 ; 43	0,7 ; 2,9

<sup>1</sup> Prélèvement à  $2 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  pendant 480 min pour comparaison à une VLEP-8h

<sup>2</sup> Prélèvement à  $2 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  pendant 15 min pour comparaison à une VLCT-15min pragmatique

Le domaine de validation couvre donc l'intervalle 0,11 – 35 VLEP-8h recommandée par le CES et l'intervalle 0,7 – 222 fois la VLCT-15min pragmatique.

#### Limite de détection :

Protocole	Quantité de Cd ( $\mu\text{g}/\text{filtre}$ )	Concentration atm. <sup>1</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	n VLEP-8h ( $3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	Concentration atm. <sup>2</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	n VLCT-15min pragmatique ( $15 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )
INRS	0,012	0,013	0,004	0,4	0,03
OSHA ID-125G ISO (50 mL)	0,14	0,15	0,05	4,7	0,3
OSHA ID-206	0,15	0,16	0,05	5	0,3
NIOSH	0,0075	0,008	0,003	0,25	0,02

<sup>1</sup> Prélèvement à  $2 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  pendant 480 min pour comparaison à une VLEP-8h

<sup>2</sup> Prélèvement à  $2 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  pendant 15 min pour comparaison à une VLCT-15min pragmatique

#### Limite de quantification :

Protocole	Quantité de Cd ( $\mu\text{g}/\text{filtre}$ )	Concentration atm. <sup>1</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	n VLEP-8h ( $3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	Concentration atm. <sup>2</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	n VLCT-15min pragmatique ( $15 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )
INRS	0,039	0,04	0,01	1,3	0,09
OSHA ID-125G ISO (50 mL)	0,47	0,49	0,16	15,7	1,0
OSHA ID-206	0,51	0,53	0,18	17	1,1
NIOSH	NR	-	-	-	-

<sup>1</sup> Prélèvement à  $2 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  pendant 480 min pour comparaison à une VLEP-8h

<sup>2</sup> Prélèvement à  $2 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  pendant 15 min pour comparaison à une VLCT-15min pragmatique

#### Taux de récupération :

Protocole	Quantité de Cd ( $\mu\text{g}/\text{filtre}$ )	Biais	n VLEP-8h <sup>1</sup> ( $3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	n VLCT-15min pragmatique <sup>2</sup> ( $15 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )
INRS	0,45 - 45	96 – 104%	0,16 – 16	1 - 100
OSHA ID-125G	6 – 24	99,5% (biais = -0,5%)	2,1 – 8,3	13,3 – 53,3
OSHA ID-206	23 - 100	104,8% (biais = 4,8%)	8 – 35	51 - 222
NIOSH	0,31 ; 1,29	86,7% - 106,8%	0,11 ; 0,45	0,7 ; 2,9

<sup>1</sup> Prélèvement à 2 L.min<sup>-1</sup> pendant 480 min pour comparaison à une VLEP-8h

<sup>2</sup> Prélèvement à 2 L.min<sup>-1</sup> pendant 15 min pour comparaison à une VLCT-15min pragmatique

#### Linéarité du détecteur :

La linéarité sur la gamme d'étalonnage n'est pas indiquée sur les différents protocoles. Le protocole OSHA ID-125G spécifie toutefois une limite supérieure de travail à 250 µg.mL<sup>-1</sup>, soit pour 25 mL de solution une quantité de Cd de 6250 µg, ce qui correspond à une concentration atmosphérique de :

- 6,5 mg.m<sup>-3</sup> pour 960 L d'air prélevé ;
- 208 mg.m<sup>-3</sup> pour 30 L d'air prélevé.

#### Spécificité de la méthode :

La méthode n'est pas spécifique de la substance en ce qui concerne le prélèvement mais devient spécifique par le choix de la méthode d'analyse pour laquelle le cadmium a une réponse spécifique (sans distinction du composé). Les interférences spectrales peuvent être minimisées en sélectionnant la longueur d'onde du Cd la moins interférée. Les logiciels de pilotage de l'instrument permettent également de corriger une interférence entre deux éléments par un facteur de correction inter-élément (par exemple pour Cd, l'interférence spectrale due à Co).

#### Conditions environnementales :

La méthode ne donne aucune information sur ce point.

#### Conservation des échantillons :

La méthode ne donne aucune information sur ce point (Cd et composés du Cd non volatiles).

#### Incertitudes :

Les incertitudes ont été déterminées par dopage des supports :

- Dans le domaine de concentrations compris entre 6,25 – 25 µg.m<sup>-3</sup> (à 2 L.min<sup>-1</sup> pendant 480 min pour comparaison à une VLEP-8h), l'erreur analytique (combinant le biais et le coefficient de variation obtenus lors de la détermination du taux de récupération) est de ± 3,2% (OSHA).
- Dans le domaine de concentrations compris entre 24,0 – 104,2 µg.m<sup>-3</sup> (à 2 L.min<sup>-1</sup> pendant 480 min pour comparaison à une VLEP-8h), l'erreur analytique (combinant le biais et le coefficient de variation obtenus lors de la détermination du taux de récupération) est de ± 10,5% et l'erreur globale de ± 13,1% (OSHA).

La norme ISO précise que des expériences de laboratoire ont été réalisées pour démontrer que la procédure de mesurage dans son ensemble est conforme aux exigences générales de performance spécifiées dans la norme NF EN 482 concernant l'incertitude globale des mesurages réalisés pour comparaison avec les valeurs limites, notamment pour le cadmium. La méthode a été jugée conforme aux exigences de la norme NF EN 482 en considérant un débit d'échantillonnage de 2 L.min<sup>-1</sup> pour les mesurages réalisés en vue d'une comparaison avec la valeur limite moyenne de 8 h pondérée en temps (durée de prélèvement de 30 min à 8h), et avec la valeur limite d'exposition à court terme (durée de prélèvement de 15 min). Cependant, ces expériences ont été réalisées sur la base d'une comparaison avec les valeurs limites anglaises, équivalente à 10 fois la VLEP-8h et à environ 3 fois la VLCT-15min pragmatique recommandées par le CES.

***Pour le contrôle de la VLEP-8h recommandée par le CES, la méthode a été validée pour le domaine de concentration 0,1 à 2 VLEP-8h. Cependant l'ensemble des données disponibles pour le calcul d'incertitude a été obtenu pour une plage de concentration en dehors du***

**domaine de concentration d'intérêt pour la VLEP-8h recommandée par le CES. De plus, la détermination du taux de récupération moyen a été réalisée par dopage des supports, ne tenant pas compte du rendement de minéralisation.**

**La méthode est donc classée en catégorie 1B pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h recommandée par le CES VLEP.**

**Pour le contrôle de la VLCT-15min pragmatique recommandée par le CES, l'ensemble des données démontre que la méthode peut être adaptée pour un contrôle réglementaire. La méthode est donc classée en catégorie 1B pour le contrôle réglementaire de la VLCT-15min pragmatique et pour le suivi des expositions court terme.**

#### **2.2.4 Méthode 4 : Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie de fluorescence au rayon-X (SFX)**

La méthode, décrite dans le protocole HSE MDHS 91 consiste à effectuer un prélèvement par pompage sur support, de préférence de 25 mm de diamètre, qui sera ensuite analysé directement par spectrométrie de fluorescence au rayon X. Une courbe de calibration avec des supports dopés (génération d'aérosols) est nécessaire pour réaliser ces analyses quantitatives.

Les données disponibles dans le protocole sont très parcellaires : la limite de quantification est très faible (0,02 µg pour la raie  $L\alpha$ , soit 0,021 µg.m<sup>-3</sup>), mais cette méthode a été validée pour une VLEP-8h de 40 µg.m<sup>-3</sup>. Dans l'intervalle 0,1 – 0,5 VLEP-8h (entre 4 et 20 µg.m<sup>-3</sup>), l'incertitude élargie est de 48% pour un volume de prélèvement de 960 L. Ainsi, pour des concentrations atmosphériques plus faibles, l'incertitude élargie ne répondrait probablement plus aux critères de la norme NF EN 482.

Aucune autre donnée de validation n'est disponible.

**La méthode est classée en catégorie 3 pour le contrôle de la VLEP-8h recommandée par le CES VLEP ainsi que pour le contrôle de la VLCT-15min pragmatique pour absence de données de validation.**

#### **2.2.5 Méthode 5 : Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie de masse à plasma (ICP-MS)**

Cette méthode consiste à effectuer un prélèvement par pompage à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire sur un support de prélèvement. Le support après prélèvement est minéralisé en milieu acide pour réaliser un dosage par spectrométrie de masse couplée à un plasma induit (ICP-MS).

##### Prélèvement :

Différents supports de prélèvement sont décrits en fonction du protocole : filtre en esters de cellulose (OSHA, ISO, IRSST), filtre en fibre de quartz, PVC et PTFE (ISO).

Le débit recommandé est également variable en fonction du dispositif de prélèvement recommandé par le protocole : 2 L.min<sup>-1</sup> (OSHA), 1,5 L.min<sup>-1</sup> (IRSST). Il en est de même pour les volumes recommandés : 180 L (IRSST), 480 L (OSHA).

##### Domaine de validation :

La méthode a été validée par dopage des supports avec des quantités de cadmium variables, comprises entre 0,02 et 5 µg (OSHA), correspondant à une concentration atmosphérique équivalente entre 0,02 µg.m<sup>-3</sup> et 5,2 µg.m<sup>-3</sup> (à 2 L.min<sup>-1</sup> pendant 480 min pour comparaison à une

VLEP-8h), et entre 0,67 et 166,67  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (à 2  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$  pendant 15 min pour comparaison à une VLCT-15min pragmatique).

Le domaine de validation couvre donc l'intervalle 0,007 – 1,67 VLEP-8h recommandée par le CES et l'intervalle 0,04 – 11,1 fois la VLCT-15min pragmatique.

#### Limite de détection :

Protocole	Quantité de Cd (ng/filtre)	Concentration atm. <sup>1</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	n VLEP-8h ( $3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	Concentration atm. <sup>2</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	n VLCT-15min pragmatique ( $15 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )
OSHA (DLOP)	1,9	0,002	0,0004	0,06	0,004
ASTM MDL (10 mL)	0,2	0,0002	0,00007	0,006	0,0004
IRSST LDM (10 mL)	0,15	0,0002	0,00007	0,005	0,0003
ISO MDL (10 mL)	0,08	0,0001	0,00004	0,003	0,0002

<sup>1</sup> Prélèvement à 2  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$  pendant 480 min pour comparaison à une VLEP-8h

<sup>2</sup> Prélèvement à 2  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$  pendant 15 min pour comparaison à une VLCT-15min pragmatique

#### Limite de quantification :

Protocole	Quantité de Cd (ng/filtre)	Concentration atm. <sup>1</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	n VLEP-8h ( $3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	Concentration atm. <sup>2</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	n VLCT-15min pragmatique ( $15 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )
OSHA (RQL)	6,3	0,007	0,002	0,21	0,014
ASTM MQL (10 mL)	0,8	0,0008	0,0003	0,026	0,002
IRSST LQM (10 mL)	0,5	0,0005	0,0002	0,017	0,001
ISO QL (10 mL)	0,25	0,0003	0,00009	0,008	0,0006

<sup>1</sup> Prélèvement à 2  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$  pendant 480 min pour comparaison à une VLEP-8h

<sup>2</sup> Prélèvement à 2  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$  pendant 15 min pour comparaison à une VLCT-15min pragmatique

#### Taux de récupération :

Le taux de récupération a été déterminé par analyse de plusieurs supports dopés en sels solubles avec différentes quantités de cadmium et différentes méthodes de minéralisation. La méthode de minéralisation a également été évaluée par l'analyse d'un échantillon à teneur certifiée en cadmium (SRM1648 : poussières urbaines) (OSHA).

#### MCE dopés (support de prélèvement en esters de cellulose)

- $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCl}$  micro-ondes : 102 - 104% (0,02 - 5  $\mu\text{g}$ )
- $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCl}$  plaque :  $97,3 \pm 1,4\%$  (1,25 et 2,5  $\mu\text{g}$ )

#### Pads dopés (Tampon cellulose pour support MCE)

- $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCl}$   $\mu$ -ondes :  $98,6 \pm 1,3\%$  (2,5  $\mu\text{g}$ )

#### MCN dopés (filtre en nitrate de cellulose pour essuyage parois)

- $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCl}$  micro-ondes :  $100 \pm 1,4\%$  (2,5  $\mu\text{g}$ )

#### MCE + SRM1648 (7,6 $\mu\text{g}$ )

- $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCl}$  micro-ondes : 90,2 – 93,0%
- $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCl}$  plaque : 86,7 – 90,9%

### Linéarité du détecteur :

La linéarité sur la gamme d'étalonnage est donnée pour une gamme allant de 0,5 à 10  $\mu\text{g.L}^{-1}$  (IRSST), soit pour 10 mL de solution une quantité de Cd de 5 à 100 ng, ce qui correspond à une gamme en concentration atmosphérique :

- de 0,005 à 0,1  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour 960 L d'air prélevé ;
- de 0,02 à 3,33  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour 30 L d'air prélevé.

### Spécificité de la méthode :

La méthode n'est pas spécifique de la substance en ce qui concerne le prélèvement mais devient spécifique par le choix de la méthode d'analyse pour laquelle le cadmium a une réponse spécifique (sans distinction du composé). Les interférences isobariques avec le cadmium sont connues et peuvent être réduites en optimisant les paramètres d'introduction des échantillons (nébulisation, cellule de collision,...), en choisissant un isotope du cadmium non interféré, ou en éliminant la contribution de l'interférence (équations de correction).

### Conditions environnementales :

La méthode ne donne aucune information sur ce point.

### Conservation des échantillons :

Un test de conservation a été réalisé pour des membranes en esters de cellulose dopées avec 2,5  $\mu\text{g Cd}$ . De l'air humide (80% ; 22,2°C) a ensuite été pompé à travers ces membranes pendant 4h à 2  $\text{L.min}^{-1}$ . Des séries de 3 membranes ont ensuite été analysées régulièrement jusqu'à 17 jours après le dopage. Le taux de recouvrement reste supérieur à 95%.

### Incertitudes :

La fidélité de la procédure a été déterminée par dopage des supports :  $\pm 10,6\%$  (OSHA)

La norme ISO précise que des expériences de laboratoire ont montré que cette procédure de mesurage dans son ensemble est conforme aux exigences générales de performance spécifiées dans la norme NF EN 482 concernant l'incertitude globale des mesurages réalisés pour comparaison avec les valeurs limites, notamment pour le cadmium.

***Pour le contrôle de la VLEP-8h recommandée par le CES, la méthode a été validée pour le domaine de concentration 0,1 à 2 VLEP par rapport à un prélèvement de 8h. Il est indiqué que cette méthode répond aux exigences de la norme NF EN 482 en termes d'incertitude, bien que le détail du calcul ne soit pas précisé. Les autres données de validation sont complètes, l'influence de la méthode de minéralisation étant notamment évaluée à l'aide d'un échantillon certifié.***

***La méthode est donc classée en catégorie 1A pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h recommandée par le CES VLEP.***

***Pour le contrôle de la VLCT-15min pragmatique recommandée par le CES, l'ensemble des données démontre que la méthode est également adaptée pour un contrôle réglementaire. La méthode est donc classée en catégorie 1A pour le contrôle réglementaire de la VLCT-15min pragmatique et pour le suivi des expositions court terme.***

### 3 Conclusions et recommandations

Pour l'ensemble des méthodes recensées, le prélèvement peut être effectué à l'aide d'un système de prélèvement de la fraction inhalable ou de la fraction alvéolaire. Dans la mesure où le CES VLEP recommande de considérer la fraction inhalable, il convient d'utiliser un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable.

Une méthode recensée répond parfaitement aux exigences de la norme NF EN 482 pour être classée en catégorie 1A. Cette méthode est basée sur l'analyse du cadmium et de ses composés par ICP-MS. La sensibilité analytique (limite de détection) de cette technique est cependant fortement dépendante de la matrice de l'échantillon en solution, fonction de la méthode de minéralisation des échantillons et du support de prélèvement. Ainsi, les supports en esters de cellulose ou en PVC apparaissent les mieux adaptés à une analyse par ICP-MS (niveaux de blanc plus faibles). De la même manière, la charge en acide des solutions avant analyse doit être réduite au maximum pour garantir les limites de quantification les plus basses. Si ce compromis ne peut être atteint, deux méthodes alternatives classées en catégorie 1B sont adaptables pour la mesure de la VLEP-8h de  $3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  recommandée par le CES VLEP. Ces deux méthodes sont basées sur l'analyse du cadmium par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation flamme et spectrométrie d'émission à plasma induit, techniques moins sensibles aux effets de matrice que l'ICP-MS.

Pour les laboratoires ne disposant pas de ce type de matériel, deux méthodes alternatives classées en catégorie 1B sont adaptables pour la mesure de la VLEP-8h de  $3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  recommandée par le CES VLEP. Ces deux méthodes sont basées sur l'analyse du cadmium par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation flamme et spectrométrie d'émission à plasma induit.

Le CES VLEP recommande par ailleurs de ne pas dépasser sur 15 min 5 fois la valeur de la VLEP-8h (soit  $15 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ). Pour cela, la méthode basée sur l'analyse par spectrométrie de masse reste adaptée (1A) et la méthode basée sur l'analyse par spectrométrie d'émission demeure partiellement adaptée (1B). La méthode basée sur l'analyse du cadmium par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation flamme n'est pas assez sensible mais une alternative est possible avec un appareil à atomisation électrothermique, plus sensible et classée en catégorie 1B pour le suivi et /ou le contrôle réglementaire d'une éventuelle VLCT-15min pragmatique.

Toutes ces méthodes sont sensibles et sélectives, et font appel à des techniques et des matériels courants dans les laboratoires concernés.

Le groupe recommande donc les méthodes suivantes :

• **Pour le contrôle réglementaire de la VLEP-8h :**

N°	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie
Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable			
1	Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation par flamme (SAA)	INRS MétroPol 003 (2008), NF X 43 257 (2007) + NF X 43-275 (2002), BGI ZH 1/120.54E (1994), HSE MDHS 10-2 (1994), NIOSH 7048 (1994), <b>OSHA ID-189 (1992)</b> , [OSHA ID-121 (2002)], IRSST 19-2 (1990), ISO 11174 (1996), INSHT MA-025/A92 (1992)	1B
3	Analyse par spectrométrie émission à plasma (ICP)	INRS MétroPol 003 (2008), INRS MétroPol 113 (2010), ISO 15202 3 parties (2012-2012-2005), OSHA ID-125G (2002), OSHA ID-206 (1991) (soudage), NIOSH 7300, 7301 et 7303 (2003)	1B
5	Analyse par spectrométrie de masse à plasma (ICP-MS)	OSHA 1006 (2005), ASTM D7439 (2008), ISO 15202 1&2 (2012) + ISO 30011 (2010), IRSST MA-362 (2010), Ashley et al. JEM (2012)	1A

• **Pour le suivi des expositions court terme et pour le contrôle réglementaire de la VLCT-15min pragmatique :**

N°	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie
Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable			
2	Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (four graphite) (SAA-ET)	INRS MétroPol 003 (2008), BGI ZH 1/120.54E (1994) HSE MDHS 10/2 (1994), <b>OSHA ID-189 (1992)</b> , ISO 11174 (1996)	1B
3	Analyse par spectrométrie émission à plasma (ICP)	INRS MétroPol 003 (2008), INRS MétroPol 113 (2010), ISO 15202 3 parties (2012-2012-2005), OSHA ID-125G (2002), OSHA ID-206 (1991) (soudage), NIOSH 7300, 7301 et 7303 (2003)	1B
5	Analyse par spectrométrie de masse à plasma (ICP-MS)	OSHA 1006 (2005), ASTM D7439 (2008), ISO 15202 1&2 (2012) + ISO 30011 (2010), IRSST MA-362 (2010), Ashley et al. JEM (2012)	1A

---

## ANNEXES

---

## Annexe 1: partie B - Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail

### Annexe 1B.1 : Méthode 1 : Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation par flamme (SAA)

<b>METHODE n°1</b>		<b>Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation par flamme (SAA)</b> INRS MétroPol 003 (2008), NF X 43 257 (2007) + NF X 43-275 (2002), BGI ZH 1/120.54E (1994), HSE MDHS 10-2 (1994), NIOSH 7048 (1994), OSHA ID-189 (1992), [OSHA ID-121 (2002)], IRSST 19-2 (1990), ISO 11174 (1996), INSHT MA-025/A92 (1992)
<b>Paramètres</b>		
<b>Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte</b>		Aérosol
<b>Prélèvement</b>	<b>Actif / passif</b>	actif
	<b>Système de prélèvement</b>	Échantillonneurs de poussière inhalable (BGI, HSE, ISO et MTA/MA-025/A92) Pompage sur cassette porte-filtre Ø avec filtre en fibre de quartz (INRS) Filtre d'esters de cellulose (BGI, NIOSH, OSHA)
	<b>Débit</b>	2 L/min (INRS, OSHA) 1-3 L/min (NIOSH)
	<b>Volume</b>	30-480 L (INRS), 960 L (OSHA), 420 L (BGI), 25-1500 L (NIOSH).
	<b>Durée</b>	60 – 240 min pour la VLEP-8h, maximum 15 min pour la VLCT (INRS) 15 – 480 min (HSE)
<b>Analyse</b>	<b>Préparation échantillon</b>	Mise en solution : HF+HNO <sub>3</sub> à chaud H <sub>2</sub> O produits solubles (INRS) HNO <sub>3</sub> concentré (140°C) + HCl concentré (400°C) (NIOSH) HNO <sub>3</sub> (+HCl) plaque (OSHA) Acide nitrique (≈30%) chauffé (HSE)
	<b>Technique d'analyse</b>	Spectrométrie d'absorption atomique (SAA) à flamme
	<b>Paramètres analytiques</b>	Flamme : air/acétylène, λ : 228,8 nm ; fente : 0,7 nm ; 2 µg/mL=.035 ABS,

<b>METHODE n°1</b>	<b>Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation par flamme (SAA)</b> INRS MétroPol 003 (2008), NF X 43 257 (2007) + NF X 43-275 (2002), BGI ZH 1/120.54E (1994), HSE MDHS 10-2 (1994), NIOSH 7048 (1994), OSHA ID-189 (1992), [OSHA ID-121 (2002)], IRSST 19-2 (1990), ISO 11174 (1996), INSHT MA-025/A92 (1992)
<b>Paramètres</b>	
<b>Domaine de validation / étendue de mesure</b>	Dopage des supports avec des quantités de cadmium comprises : <ul style="list-style-type: none"> <li>entre 1 et 4 µg (OSHA), soit une concentration atmosphérique équivalente entre 1,04 µg.m<sup>-3</sup> et 4,17 µg.m<sup>-3</sup> (VLEP-8h);</li> <li>entre 0,15 µg et 96 µg (HSE), soit une concentration atmosphérique équivalente entre 0,16 µg.m<sup>-3</sup> et 100 µg.m<sup>-3</sup> (VLEP-8h);</li> </ul> Génération de poussières (NIOSH) pour des gammes de concentrations de 120 à 980 µg.m <sup>-3</sup> (poussières de CdO, prélèvement de 25 L), de 120 à 570 µg.m <sup>-3</sup> (fumées de Cd, prélèvement de 25 L), et de 40 à 180 µg.m <sup>-3</sup> (fumées de Cd, prélèvement de 140 L)
<b>Coefficient de désorption / Efficacité de désorption</b>	NA
<b>Taux de récupération</b>	99,5% (0,15 µg à 96 µg Cd) (OSHA) 104,4% (2,5 à 10 µg.m <sup>-3</sup> ) (400L) (OSHA) 100,3% (HSE)
<b>Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage</b>	NR
<b>Capacité / Volume de claquage</b>	NA
<b>Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)</b>	0,02 – 2 µg/mL
<b>Essais de conservation et de stockage avant analyse</b>	NR
<b>Conditions environnementales</b>	Éviter les pertes de poussière durant le transport Dépôt sur les parois à prendre en compte si nécessaire
<b>Sélectivité</b>	Interférences par silicates (OSHA) Non (HSE)
<b>Spéciation</b>	Non

<b>METHODE n°1</b>		<b>Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation par flamme (SAA)</b> INRS MétroPol 003 (2008), NF X 43 257 (2007) + NF X 43-275 (2002), BGI ZH 1/120.54E (1994), HSE MDHS 10-2 (1994), NIOSH 7048 (1994), OSHA ID-189 (1992), [OSHA ID-121 (2002)], IRSST 19-2 (1990), ISO 11174 (1996), INSHT MA-025/A92 (1992)
<b>Paramètres</b>		
<b>Conditions de détermination de VLEP-8h</b>	<b>Estimation de l'incertitude élargie</b>	Incertitude globale : <25% (0,15–1 µg), <15% (1–96 µg) (HSE) 0,06 (Cv global), NIOSH) Cv : 0,087 (OSHA) ; Cv <sub>1</sub> (pondéré) : 0,043 (OSHA) Incertitude analytique globale : ± 6,0 % (OSHA) Incertitude analytique (CVa) : 2,7% (IRSST)
	<b>Limite de détection</b>	0,04 µg (10mL) - 0,2 µg.m <sup>-3</sup> (200L) (OSHA) 3,6 ng/mL - 0,05 µg (NIOSH),
	<b>Limite de quantification</b>	0,14 µg (10mL) - 0,7 µg.m <sup>-3</sup> (200L) (OSHA) 12 µg/mL (30L) (HSE) 0,1 µg.m <sup>-3</sup> (480L) (INHST)
<b>Conditions de détermination de VLCT-15min</b>	<b>Estimation de l'incertitude élargie</b>	Non renseigné
	<b>Limite de détection</b>	Non renseigné
	<b>Limite de quantification</b>	4,67 µg.m <sup>-3</sup> pour 30 L

## Annexe 1B.2 : Méthode 2 : Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (SAA-ET)

<b>METHODE n°2</b>		<b>Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (SAA-ET)</b> <i>INRS MétroPol 003 (2008), BGI ZH 1/120.54E (1994), HSE MDHS 10/2 (1994), OSHA ID-189 (1992), ISO 11174 (1996)</i>
<b>Paramètres</b>		
<b>Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte</b>		Aérosol
<b>Prélèvement</b>	<b>Prélèvement actif</b>	Actif
	<b>Système de prélèvement</b>	Pompage sur cassette porte-filtre Ø avec filtre en fibre de quartz (INRS) Échantillonneurs de poussière inhalable ou alvéolaire selon la VLE existante (HSE)
	<b>Débit</b>	2 L/min
	<b>Volume</b>	420L (BGI) 120 – 480L (INRS) 960L (OSHA)
	<b>Durée</b>	60 – 240 min (INRS)
<b>Analyse</b>	<b>Préparation échantillon</b>	Mise en solution : HF+HNO <sub>3</sub> à chaud H <sub>2</sub> O produits solubles (INRS) HNO <sub>3</sub> concentré (140°C) + HCl concentré (400°C) (NIOSH) HNO <sub>3</sub> (+HCl) plaque (OSHA) Acide nitrique (≈30%) chauffé (HSE)
	<b>Technique d'analyse</b>	Spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (four graphite) (SAA-ET)
	<b>Paramètres analytiques</b>	λ : 228,8 nm, fente : 0,7 nm ; four au graphite Zeeman (OSHA, NIOSH, HSE)

<b>METHODE n°2</b>	<b>Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (SAA-ET)</b> <i>INRS MétroPol 003 (2008), BGI ZH 1/120.54E (1994), HSE MDHS 10/2 (1994), OSHA ID-189 (1992), ISO 11174 (1996)</i>
<b>Paramètres</b>	
<b>Domaine de validation / étendue de mesure</b>	75 - 300 ng (OSHA), soit une concentration atmosphérique équivalente entre 0,08 µg.m <sup>-3</sup> et 0,31 µg.m <sup>-3</sup> (VLEP-8h) ; 10 - 600 ng (HSE), soit une concentration atmosphérique équivalente entre 0,01 µg.m <sup>-3</sup> et 0,62 µg.m <sup>-3</sup> (VLEP-8h)
<b>Coefficient de désorption / Efficacité de désorption</b>	NA
<b>Taux de récupération</b>	97,9% (0,01-0,6 µg Cd) (HSE) 94,2% (1,25 µg/m <sup>3</sup> à 5 µg/m <sup>3</sup> ) (60L) (OSHA)
<b>Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage</b>	NR
<b>Capacité / Volume de claquage</b>	NA
<b>Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)</b>	0,2-20 ng/mL
<b>Essais de conservation et de stockage avant analyse</b>	NR
<b>Conditions environnementales</b>	Éviter les pertes de poussière durant le transport Dépôt sur les parois à prendre en compte si nécessaire
<b>Sélectivité</b>	Faible si développement méthode adapté (modificateurs matrices) Pas d'interférences connues (HSE).
<b>Spéciation</b>	Spécifique pour le Cd ne distingue pas les composés

<b>METHODE n°2</b>		<b>Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (SAA-ET)</b> <i>INRS MétroPol 003 (2008), BGI ZH 1/120.54E (1994), HSE MDHS 10/2 (1994), OSHA ID-189 (1992), ISO 11174 (1996)</i>
<b>Paramètres</b>		
<b>Conditions de détermination de VLEP-8h</b>	<b>Estimation de l'incertitude élargie</b>	Incertitude globale : <17% (0,01-0,6 µg) (HSE) EN 482 Cv <sub>1</sub> (pondéré) : 0,043 erreur analytique globale : ± 14,2 % (OSHA)
	<b>Limite de détection</b>	0,44 ng (10mL) – 0,007 µg/m <sup>3</sup> (60L) (OSHA)
	<b>Limite de quantification</b>	1,5 ng (10mL) - 0,025 µg/m <sup>3</sup> (60L) (OSHA) 0,1 µg/m <sup>3</sup> (BGI)
<b>Conditions de détermination de VLCT-15min</b>	<b>Estimation de l'incertitude élargie</b>	NR
	<b>Limite de détection</b>	NR
	<b>Limite de quantification</b>	0,025 µg.m <sup>-3</sup> pour 60 L (Quantitative Detection Limit, OSHA) soit pour un prélèvement de 30 L d'air 0,05 µg.m <sup>-3</sup>

### Annexe 1B.3 : Méthode 3 : Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie émission à plasma (ICP)

<b>METHODE n°3</b>		<b>Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie émission à plasma (ICP)</b> <i>INRS MétroPol 003 (2008), INRS MétroPol 113 (2010), ISO 15202 3 parties (2012-2012-2005), OSHA ID-125G (2002), OSHA ID-206 (1991) (soudage), NIOSH 7300, 7301 et 7303 (2003)</i>
<b>Paramètres</b>		
<b>Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte</b>		Aérosol
<b>Prélèvement</b>	<b>Prélèvement actif</b>	Actif
	<b>Système de prélèvement</b>	Pompage sur cassette porte-filtre Ø avec filtre en fibre de quartz(INRS) Filtre d'esters de cellulose (EC) (NIOSH, OSHA, HSE) Échantillonneurs de poussière inhalable (HSE)
	<b>Débit</b>	2 L/min (INRS, OSHA) 1-4 L/min (NIOSH)
	<b>Volume</b>	30-480 L (INRS), 30 L ou 480 L (OSHA), 3-500 L ou 13-2000 L (NIOSH).
	<b>Durée</b>	60 – 240 min
<b>Analyse</b>	<b>Préparation échantillon</b>	Mise en solution (OSHA) HNO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (+HCl) (OSHA125G) HCl, HNO <sub>3</sub> (OSHA206) Mise en solution (15202) HNO <sub>3</sub> +HCl plaque HF+HNO <sub>3</sub> Ultrasons H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> +H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> plaque HClO <sub>4</sub> +HNO <sub>3</sub> plaque HNO <sub>3</sub> ± HF µ-ondes
	<b>Technique d'analyse</b>	Spectrométrie d'émission atomique avec plasma à couplage inductif (ICP)
	<b>Paramètres analytiques</b>	Longueur d'onde : 226 nm

<b>METHODE n°3</b>	<b>Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie émission à plasma (ICP)</b> <i>INRS MétroPol 003 (2008), INRS MétroPol 113 (2010), ISO 15202 3 parties (2012-2012-2005), OSHA ID-125G (2002), OSHA ID-206 (1991) (soudage), NIOSH 7300, 7301 et 7303 (2003)</i>
<b>Paramètres</b>	
<b>Domaine de validation / étendue de mesure</b>	0,45 – 45,0 µg/filtre (INRS) Limite supérieure : 50 µg/mL (OSHA)
<b>Coefficient de désorption / Efficacité de désorption</b>	NA
<b>Taux de récupération</b>	96 – 104% (INRS) 99,2 – 106,8% (NIOSH) (EC) 86,7 – 97,4% (NIOSH) (PVC)
<b>Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage</b>	NR
<b>Capacité / Volume de claquage</b>	NA
<b>Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)</b>	NR
<b>Essais de conservation et de stockage avant analyse</b>	92,6 – 97,9 % (OSHA)
<b>Conditions environnementales</b>	Éviter les pertes de poussière durant le transport Dépôt sur les parois à prendre en compte si nécessaire
<b>Sélectivité</b>	Oui
<b>Spéciation</b>	Spécifique pour le Cd ne distingue pas les composés

<b>METHODE n°3</b>		<b>Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie émission à plasma (ICP)</b> <i>INRS MétroPol 003 (2008), INRS MétroPol 113 (2010), ISO 15202 3 parties (2012-2012-2005), OSHA ID-125G (2002), OSHA ID-206 (1991) (soudage), NIOSH 7300, 7301 et 7303 (2003)</i>
<b>Paramètres</b>		
<b>Conditions de détermination de VLEP-8h</b>	<b>Estimation de l'incertitude élargie</b>	Répétabilité : 2,1 % à 7,8 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (INRS) CV (pondéré) : 0,041 (OSHA) Incertitude globale : 18,2% Incertitude élargie (EN482) 37% (0,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) 24,6% (5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) 23,9% (10 $\mu\text{g.m}^{-3}$ )
	<b>Limite de détection</b>	0,02 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (480L) (INRS) 0,14-0,15 $\mu\text{g}$ (OSHA) 0,31 $\mu\text{g}/\text{filtre}$ (EC) NIOSH
	<b>Limite de quantification</b>	0,08 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (480L) (INRS) 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (9,5 $\mu\text{g}/\text{L}$ , 50mL, 480L) (ISO) 0,47-0,51 $\mu\text{g}$ (OSHA) 1,21 $\mu\text{g}/\text{filtre}$ (EC) (NIOSH)
<b>Conditions de détermination de VLCT-15min</b>	<b>Estimation de l'incertitude élargie</b>	NR
	<b>Limite de détection</b>	NR
	<b>Limite de quantification</b>	1,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (30L) (INRS) 15,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (9,5 $\mu\text{g}/\text{L}$ , 50mL, 30L) (ISO) 0,47-0,51 $\mu\text{g}$ → 17 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (30L) (OSHA)

### Annexe 1B.4 : Méthode 4 : Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie de fluorescence au rayon-X (SFX)

<b>METHODE n°4</b>		<b>Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie de fluorescence au rayon-X (SFX)</b> <i>HSE MDHS-91 (1998)</i>
<b>Paramètres</b>		
<b>Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte</b>		Aérosol
<b>Prélèvement</b>	<b>Prélèvement actif</b>	Actif
	<b>Système de prélèvement</b>	Échantillonneur de poussière inhalable
	<b>Débit</b>	Selon l'échantillonneur
	<b>Volume</b>	
	<b>Durée</b>	Échantillonnage de 8 heures
<b>Analyse</b>	<b>Préparation échantillon</b>	Aucune Le support de prélèvement doit être adapté à l'analyse par SFX
	<b>Technique d'analyse</b>	Spectrométrie de fluorescence X (SFX)
	<b>Paramètres analytiques</b>	Lignes : K $\alpha$ ou L $\alpha$ ; puissance du tube : 100 ou 40 kV, 25 ou 70 mA ; Détecteur : compteur de débit et de scintillation, temps de comptage : 50 sec ou compteur de débit

<b>METHODE n°4</b>	<b>Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie de fluorescence au rayon-X (SFX)</b> <i>HSE MDHS-91 (1998)</i>
<b>Paramètres</b>	
<b>Domaine de validation / étendue de mesure</b>	NR
<b>Coefficient de désorption / Efficacité de désorption</b>	NA
<b>Taux de récupération</b>	NR
<b>Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage</b>	NR
<b>Capacité / Volume de claquage</b>	NA
<b>Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)</b>	Pas de problème à l'intérieur des spécifications de masse et de granulométrie (1 mg/m <sup>3</sup> pour Ø25mm)
<b>Essais de conservation et de stockage avant analyse</b>	NR
<b>Conditions environnementales</b>	Éviter les pertes de poussière durant le transport Prise en compte des dépôts sur les parois impossible
<b>Sélectivité</b>	Pas d'interférence par recouvrement de raies pour le Cd
<b>Spéciation</b>	Spécifique pour le Cd ne distingue pas les composés

METHODE n°4		Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie de fluorescence au rayon-X (SFX) <i>HSE MDHS-91 (1998)</i>
Paramètres		
Conditions de détermination de VLEP-8h	Estimation de l'incertitude élargie	Incertitude globale : 47,7% (K $\alpha$ ), 40,4% (L $\alpha$ ) (2,5 - 12,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) 26,2% (K $\alpha$ ), 27,2 (L $\alpha$ ) (12,5 – 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )
	Limite de détection	1 $\mu\text{g}$ (K $\alpha$ ) et 0,005 $\mu\text{g}$ (L $\alpha$ )
	Limite de quantification	4 $\mu\text{g}$ (K $\alpha$ ) et 0,02 $\mu\text{g}$ (L $\alpha$ ) $\rightarrow$ 0,021 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (960 L)
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	NR
	Limite de détection	NR
	Limite de quantification	0,02 $\mu\text{g}$ (L $\alpha$ ) $\rightarrow$ 0,67 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (30 L)

### Annexe 1B.5 : Méthode 5 : Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie de masse à plasma (ICP-MS)

<b>METHODE n°5</b>		<b>Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie de masse à plasma (ICP-MS)</b> <i>OSHA 1006 (2005), ASTM D7439 (2008), ISO 15202 1&amp;2 (2012) + ISO 30011 (2010), IRSST MA-362 (2010)</i>
<b>Paramètres</b>		
<b>Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte</b>		Aérosol
<b>Prélèvement</b>	<b>Prélèvement actif</b>	Actif
	<b>Système de prélèvement</b>	Pompage sur cassette porte-filtre Ø avec filtre esters de cellulose (OSHA)
	<b>Débit</b>	2 L.min <sup>-1</sup> (OSHA), 1,5 L.min <sup>-1</sup> (IRSST)
	<b>Volume</b>	180 L (IRSST), 480 L (OSHA).
	<b>Durée</b>	240 min
<b>Analyse</b>	<b>Préparation échantillon</b>	Mise en solution (15202) HNO <sub>3</sub> +HCl plaque HF+HNO <sub>3</sub> Ultrasons H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> +H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> plaque HClO <sub>4</sub> +HNO <sub>3</sub> plaque HNO <sub>3</sub> ± HF μ-ondes HClO <sub>4</sub> +HNO <sub>3</sub> +HCl μ-ondes (OSHA)
	<b>Technique d'analyse</b>	Spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICPMS)
	<b>Paramètres analytiques</b>	Isotopes <sup>106</sup> Cd, <sup>108</sup> Cd, <sup>111</sup> Cd (ISO), <sup>114</sup> Cd (OSHA)

<b>METHODE n°5</b>	<b>Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie de masse à plasma (ICP-MS)</b> <i>OSHA 1006 (2005), ASTM D7439 (2008), ISO 15202 1&amp;2 (2012) + ISO 30011 (2010), IRSST MA-362 (2010)</i>
<b>Paramètres</b>	
<b>Domaine de validation / étendue de mesure</b>	0,02 -5,2 µg/m <sup>3</sup> (OSHA)
<b>Coefficient de désorption / Efficacité de désorption</b>	NA
<b>Taux de récupération</b>	<b>MCE dopés</b> - HNO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /HCl µ-ondes : 102 - 104% (LOQ-10 µg/m <sup>3</sup> ) - H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /HCl plaque 97,3 ± 1,4% (2,5 et 5 µg/m <sup>3</sup> ) <b>Pads dopés (5 µg/m<sup>3</sup>)</b> - HNO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /HCl µ-ondes 98,6 ± 1,3% <b>MCN dopés (5 µg/m<sup>3</sup>)</b> - HNO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /HCl µ-ondes : 100 ± 1,4% <b>MCE + SRM1648 (16 µg/m<sup>3</sup>)</b> - HNO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /HCl µ-ondes : 90,2 – 93,0% - HNO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /HCl plaque : 86,7 – 90,9%
<b>Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage</b>	NA
<b>Capacité / Volume de claquage</b>	99,6% à 5 µg/m <sup>3</sup> , (5h air 80%HR, 22,2°C)
<b>Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)</b>	0,5 -1000 µg/m <sup>3</sup> (480L) (OSHA)
<b>Essais de conservation et de stockage avant analyse</b>	5 µg/m <sup>3</sup> , 4h air (80%HR, 22,2°C) 96% après 17 jours (OSHA)
<b>Conditions environnementales</b>	Essuyage des parois avec MCN
<b>Sélectivité</b>	Interférences isobariques <sup>114</sup> Cd: <sup>98</sup> Mo <sup>16</sup> O, <sup>97</sup> Mo <sup>16</sup> OH, <sup>114</sup> Sn <sup>111</sup> Cd: <sup>95</sup> Mo <sup>16</sup> O, <sup>94</sup> Mo <sup>16</sup> OH, <sup>94</sup> Zr <sup>16</sup> OH Équations correction d'interférences et cellules de réaction et/ou collision
<b>Spéciation</b>	Spécifique pour le Cd ne distingue pas les composés

<b>METHODE n°5</b>		<b>Prélèvement actif à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire - Analyse par spectrométrie de masse à plasma (ICP-MS)</b> <i>OSHA 1006 (2005), ASTM D7439 (2008), ISO 15202 1&amp;2 (2012) + ISO 30011 (2010), IRSST MA-362 (2010)</i>
<b>Paramètres</b>		
<b>Conditions de détermination de VLEP-8h</b>	<b>Estimation de l'incertitude élargie</b>	Satisfait à EN482 (ISO) Fidélité de la méthode $\pm 10,6\%$ (=1,96 SE conservation) Reproductibilité 3,6% < fidélité
	<b>Limite de détection</b>	1,9 ng (OSHA) Soit 4 ng/m <sup>3</sup> (480L)
	<b>Limite de quantification</b>	6,3 ng (OSHA) Soit 0,013 µg/m <sup>3</sup> (480L) (OSHA)
<b>Conditions de détermination de VLCT-15min</b>	<b>Estimation de l'incertitude élargie</b>	
	<b>Limite de détection</b>	1,9 ng (OSHA) Soit 0,06 µg.m <sup>-3</sup> (30L)
	<b>Limite de quantification</b>	6,3 ng (OSHA) Soit 0,21 µg/m <sup>3</sup> (30L) (OSHA)

## Annexe 2 – Consultation publique

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 12/03/2015 au 12/06/2015. Les personnes ou organismes suivants ont fait parvenir leurs commentaires lors de la phase de consultation :

- L'entreprise SAFT ;
- L'association ICdA (Association Internationale du Cadmium) ;
- L'A3M (Alliance des Minerais, Minéraux et Métaux) ;
- Pr Alfred Bernard, Directeur de Recherches à l'université catholique de Louvain (Belgique).

### Annexe 3 - Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
13/12/2013	01	Validation des conclusions par le CES VLEP
07/03/2016	02	Version finale (ajout de la procédure de consultation et clarification de quelques éléments dans l'argumentaire)



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](http://www.anses.fr) / [@Anses\\_fr](https://twitter.com/Anses_fr)