

Avis n°2024.0061/AC/SEAP du 26 septembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale des actes de dosage du cadmium dans les urines (cadmiurie) ou dans le sang total (cadmiémie)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 26 septembre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment son article L. 162-1-7 ;
Vu le programme de travail de la Haute Autorité de santé pour l'année 2024 ;
Vu la liste des actes et prestations pour la partie relative aux actes de biologie médicale, telle qu'elle a été définie par la décision de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie du 4 mai 2006, modifiée ;
Vu la recommandation de bonne pratique clinique intitulée « Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées au cadmium du fait de leur lieu de résidence » validée par le collège de la Haute Autorité de santé le 4 juillet 2024 ;
Vu les observations de la Société de toxicologie clinique ;

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

En France, sont recensés, à ce jour, plus de 7 000 sites et sols pollués ou potentiellement pollués du fait d'activités industrielles anciennes (anciens sites miniers ou installations...) ou actuelles, appelant une action des pouvoirs publics à titre préventif ou curatif. Le cadmium est l'un des polluants inorganiques les plus souvent impliqués. Une concentration élevée de cadmium dans les sols peut également être observée du fait du fond géochimique, en l'absence de pollution industrielle.

Les populations résidant¹ sur ou à proximité immédiate des sols dont la concentration de cadmium est élevée peuvent se contaminer, du fait de l'inhalation et/ou de l'ingestion des dérivés impliqués (par manutention des poussières, consommation d'aliments produits sur le site). Le risque de contamination des individus (et celui d'effets sanitaires indésirables résultants) dépend(ent) du comportement des individus, mais aussi de la bioaccessibilité et de la biodisponibilité des formes de cadmium présentes dans les sols.

Les dérivés du cadmium présents dans les sols sont inorganiques et ont une toxicité élevée. L'exposition répétée à de faibles doses peut être à l'origine de multiples effets sanitaires : rénaux, osseux, respiratoires, neurologiques, cardiovasculaires, sur la reproduction et cancérogènes.

La concentration urinaire de cadmium (cadmiurie) ajustée sur celle de la créatinine (CdU) est l'indicateur biologique de référence : elle informe sur l'exposition cumulée au cadmium. Elle est prédictive des risques d'effets sur la santé. Elle est plus pertinente que tous les autres indicateurs et elle doit être utilisée en première intention.

La concentration de cadmium dans le sang total est un indicateur biologique d'exposition, complémentaire de sa concentration urinaire. Il est un meilleur indicateur de l'exposition récente, mais beaucoup moins pertinent pour l'évaluation de l'exposition cumulée et des risques sanitaires. Ses seules indications sont les variations récentes (au cours des dernières semaines) de l'exposition et toujours en complément de la concentration urinaire.

¹ La résidence peut être considérée comme habituelle si elle est de plusieurs heures par jour, plusieurs jours par semaine, quel que soit le site (résidences avec jardin, jardins collectifs, terrains d'activités sportives ou de loisirs).

Stratégies de prise en charge (dépistage, diagnostic et surveillance)

Les stratégies de dépistage, de diagnostic et de surveillance des personnes potentiellement surexposées au cadmium du fait de leur lieu de résidence ou des patients chroniquement intoxiqués au cadmium sont décrites en Annexes I, II et III. Ces annexes détaillent également les valeurs seuils en fonction de l'âge des populations considérées.

Lorsque la concentration urinaire de cadmium mesurée indique un dépassement de seuil, mais que l'exposition au cadmium est récente (< 1 an), ou qu'elle a été récemment (au cours des dernières semaines) rapidement variable, il est recommandé de contrôler le dosage sur un deuxième prélèvement, réalisé dans les semaines qui suivent. En cas de discordance entre les résultats des deux premiers dosages, un troisième prélèvement est nécessaire.

Il est recommandé de n'entreprendre la recherche d'effets sur la santé de l'exposition au cadmium que chez les personnes, quel que soit leur âge, dont la concentration urinaire de cadmium atteint ou dépasse le seuil de 1 µg/g créatinine.

Cette recherche porte en première intention sur les atteintes rénales tubulaires proximales et glomérulaires. Les indicateurs d'effets précoces à rechercher pour l'indication de ces atteintes sont une protéinurie de faible poids moléculaire (de préférence, la concentration urinaire de *retinol binding protein*) et une protéinurie de poids moléculaire élevé (en première intention, la microalbuminurie). Si la recherche de protéinurie tubulaire ou glomérulaire est positive, il est recommandé de compléter le bilan rénal. Par exemple :

- en cas de protéinurie tubulaire, recherche d'aminocidurie, de glycosurie et surtout, d'augmentation des excréctions rénales d'acide urique, de calcium et de phosphates ;
- en cas de microalbuminurie, estimation du débit de filtration glomérulaire.

En complément, il est également recommandé de rechercher une déminéralisation osseuse, chez :

- les femmes ménopausées ;
- les personnes des deux sexes, âgées d'au moins 60 ans ;
- ainsi que chez tout individu, quel que soit son âge, quand le bilan de l'atteinte tubulaire rénale indique une fuite phosphocalcique.

Il est recommandé que les femmes en situation de procréer dont la cadmiurie est au moins égale à 1 µg/g créatinine, ainsi que leurs médecins/sage-femmes, soient informés des risques d'effets sur le développement, associés à ce niveau d'exposition cumulée, afin qu'une surveillance adaptée de leurs grossesses et de leurs enfants exposés *in utero*, soit mise en place.

Enfin, il est recommandé de rechercher des carences en fer, calcium et zinc, chez toutes les personnes dont la concentration urinaire de cadmium dépasse la valeur sanitaire de référence pour leur tranche d'âge. Ces éventuelles carences doivent être rapidement compensées, car elles facilitent l'absorption digestive du cadmium.

Surveillance médicale

Une surveillance biologique de l'exposition au cadmium est recommandée pour les populations cibles (cf. annexe III), quand la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol atteint ou dépasse 0,5 mg/kg de matière sèche.

Le principal outil de la surveillance des expositions au cadmium est la concentration urinaire du cadmium, ajustée sur celle de la créatinine. Tant que la concentration urinaire de cadmium reste inférieure à la valeur sanitaire de référence pour la tranche d'âge de la personne concernée, il est recommandé que la rythmicité de son contrôle soit au moins annuelle. Quand la concentration urinaire de cadmium atteint ou dépasse la valeur sanitaire de référence pour la tranche d'âge, il est recommandé que la rythmicité de son contrôle soit au moins semestrielle.

Quand la concentration urinaire de cadmium atteint ou dépasse 1 µg/g créatinine, la recherche des complications doit être répétée annuellement.

Dans les cas où la concentration urinaire de cadmium augmente, il est recommandé d'associer à sa surveillance, celle de la concentration de cadmium dans le sang total. Cette dernière, plus influencée que la concentration

urinaire par les expositions récentes (au cours des dernières semaines) au cadmium, permet un meilleur repérage temporel des contaminations. Elle améliore le guidage des actions de prévention et permet d'en évaluer l'efficacité.

Service attendu et amélioration du service attendu

Au total, considérant l'ensemble de ces éléments, la HAS donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des actes et prestations des actes suivants chez les personnes potentiellement surexposées ou intoxiquées au cadmium du fait de leur lieu de résidence (les sites concernés sont ceux dont le sol a été préalablement reconnu par les autorités compétentes comme étant pollué par le cadmium) :

- dosage urinaire du cadmium (cadmiurie) en première intention, pour les indications :
 - dépistage des personnes potentiellement surexposées au cadmium du fait de leur lieu de résidence : service attendu [SA] suffisant et amélioration de service attendu [ASA] de niveau III,
 - surveillance des patients présentant une intoxication chronique au cadmium du fait de leur lieu de résidence : service attendu [SA] suffisant et amélioration de service attendu [ASA] de niveau III ;
- dosage dans le sang total du cadmium (cadmiémie) de manière complémentaire, pour les indications :
 - dépistage des personnes potentiellement surexposées au cadmium du fait de leur lieu de résidence : service attendu [SA] suffisant et amélioration de service attendu [ASA] de niveau III,
 - surveillance des patients présentant une intoxication chronique au cadmium du fait de leur lieu de résidence : service attendu [SA] suffisant et amélioration de service attendu [ASA] de niveau III.

Conditions de réalisation

Conditions de réalisation communes aux dosages de la cadmiurie et de la cadmiémie

Il n'est pas recommandé de doser le cadmium dans le plasma, le sérum, les cheveux, les ongles ou toute autre matrice que les urines et le sang total : sa concentration dans ces milieux n'informe utilement ni sur les expositions actuelles ou cumulées, ni sur les risques sanitaires.

Afin d'éliminer tout risque de contamination externe des prélèvements, il est recommandé de les réaliser à distance de toute source d'exposition au cadmium et en utilisant des matériels dont les références auront été fournies par le laboratoire d'analyse.

Pour le dosage du cadmium dans les urines ou le sang, il est recommandé d'avoir recours à un laboratoire expérimenté² pour ce dosage et pour ces matrices :

- ayant mis en place des contrôles internes de qualité systématiques et participant à un programme d'évaluation externe de la qualité, points déterminants pour l'obtention d'une accréditation COFRAC-ISO 15189, garantie de la qualité des résultats ;
- mettant en œuvre une méthode d'analyse :
 - de sensibilité suffisante pour mesurer les concentrations habituellement observées en population générale,
 - prenant en compte les interférences connues, de l'étain et de l'oxyde de molybdène notamment pour l'analyse en ICP-MS.

Afin de permettre l'interprétation des résultats des dosages, il est recommandé qu'un professionnel de santé recueille, lors de la prescription, puis du prélèvement, les informations sur les principaux facteurs de variation des concentrations urinaire et sanguine de cadmium.

Conditions de réalisation spécifiques du dosage de la cadmiurie

Il est recommandé d'utiliser pour la surveillance de la cadmiurie, les urines du matin au lever parce qu'elles sont les moins exposées à une contamination externe et plus concentrées que celles des autres mictions. Elles sont les mieux adaptées à la surveillance biologique de l'exposition au cadmium des individus de la population générale dont la cadmiurie est très faible, ce qui est, en particulier, le cas des enfants.

² La base de données BIOTOX de l'INRS recense les laboratoires réalisant ces dosages en France et dans les pays limitrophes.
<https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html>

En raison de la grande variabilité de la concentration des urines (de leur teneur en eau), d'un individu à l'autre et dans le temps, chez un même individu, il est nécessaire d'ajuster la concentration de cadmium urinaire sur celle de la créatinine.

Pour l'interprétation des concentrations urinaires de cadmium mesurées, il est recommandé de les comparer :

- aux valeurs sanitaires de référence :
 - la charge corporelle de cadmium augmente pendant au moins les 5 premières décennies de la vie, pour culminer entre 50 et 60 ans. Pour prévenir l'élévation de la concentration urinaire de cadmium à 1 µg/g créatinine à l'âge de 50 ans ou plus tard, il est recommandé que la concentration ne dépasse pas les seuils suivants :
 - 0,3 µg/g créatinine, avant 21 ans,
 - 0,3 µg/g créatinine, entre 21 et 30 ans,
 - 0,5 µg/g créatinine, entre 31 et 40 ans,
 - 0,8 µg/g créatinine, entre 41 et 50 ans,
 - 1 µg/g créatinine, à partir de 51 ans ;
 - il est recommandé de retenir la concentration urinaire de cadmium de 1 µg/g créatinine, comme seuil à partir duquel des effets sanitaires de l'exposition répétée au cadmium sont possibles (valeur toxicologique de référence interne : VTRI) ;
- en complément afin de détecter une éventuelle surexposition, aux valeurs de référence observées en population générale suivantes :
 - 0,30 µg/g créatinine pour les enfants (< 18 ans),
 - 0,50 µg/g créatinine pour les adultes âgés de 18 à 40 ans,
 - 0,70 µg/g créatinine, pour les hommes de plus de 40 ans,
 - 1,2 µg/g créatinine, pour les femmes de plus de 40 ans.

Conditions de réalisation spécifiques du dosage de la cadmiémie

Il n'est pas recommandé de valeur sanitaire de référence pour la concentration du cadmium dans le sang total. Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'en identifier une.

Pour l'interprétation des concentrations de cadmium mesurées dans le sang total, il est recommandé de les comparer avec celles attendues en population générale, en utilisant les valeurs de référence suivantes :

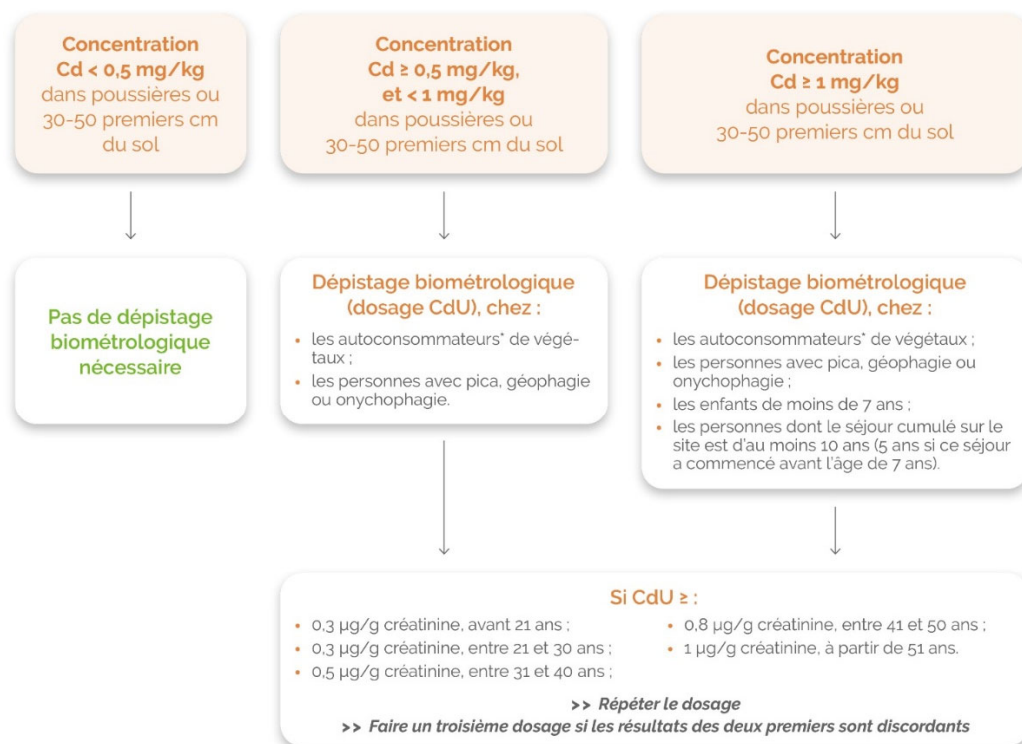
- 0,2 µg/L, pour les enfants âgés de moins de 12 ans ;
- 0,4 µg/L, pour les enfants âgés de 12 à 17 ans ;
- 0,5 µg/L pour les adultes n'ayant jamais fumé ;
- 0,8 µg/L pour les adultes ex-fumeurs ;
- 2 µg/L pour les adultes fumeurs actifs.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 26 septembre 2024.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

Annexe I. Stratégies de dépistage d'une surexposition au cadmium des sols d'après la recommandation HAS « Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées au cadmium du fait de leur lieu de résidence ».



* Autoconsommation : dans ce rapport, consommateur de végétaux produits dans un ou des jardins individuels ou provenant de la cueillette sur un site dont la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol est élevée.

Annexe II. Stratégie du diagnostic et de la prise en charge médicale des surexpositions au cadmium de l'environnement et des intoxications chroniques d'après la recommandation HAS « Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées au cadmium du fait de leur lieu de résidence ».



Annexe III. Stratégie de surveillance médicale des expositions et des effets sanitaires associés au cadmium du sol, d'après la recommandation HAS « Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées au cadmium du fait de leur lieu de résidence »

