

Exposition au cadmium

Propositions de valeurs toxicologiques de référence par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques (sang, urines, ...)

Saisine « 2015-SA-0140 »

RAPPORT d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »

Novembre 2017

Mots clés

Cadmium, matière fertilisante, Valeur toxicologique de référence, VTR, ingestion, effet osseux, Toxicité

Key words

Cadmium, Fertilising products, Toxicological reference value, TRV, bone effect, toxicity

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts 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.

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis par les comités scientifiques suivants :

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport, ont été suivis par les CES suivants et adoptés par le CES VSR.

- **CES « Valeurs sanitaires de référence » - 17 octobre et 23 novembre 2017**

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail en Corrèze

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la direction scientifique à l'INRS – Compétences : toxicologie générale et industrielle

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, toxicologie générale

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire -Compétences : épidémiologie

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies de CIRC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : Docteur es science en biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France (anciennement Institut de Veille sanitaire) – Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Reginald Edward FITZGERALD – Expert en toxicologie réglementaire au Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée - Compétences : toxicologie de la reproduction, neurotoxicité du développement, évaluation des risques humains

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale – Médecine du travail

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain – Compétences : médecine, toxicologie industrielle

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France (anciennement Institut de Veille sanitaire) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires - (anciennement Institut de Veille sanitaire)
Compétences : Docteur en pharmacie spécialisé en environnement, toxicologie générale et évaluation des risques

Mme Laila LAKHAL – Ingénieur INRA unité Toxalim - Compétences : Toxicologie, métabolisme, perturbateurs endocriniens

M. Frédéric LIRUSSI – Maître de Conférences des Universités– Praticien Hospitalier (MCU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHU de Dijon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie à l'INRS – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille - Compétences : Toxicologie, Génotoxicité, QSAR

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Compétences : Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

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

M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels

- ■ **CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » - 10 septembre 2015, 10 mars, 15 septembre et 8 décembre 2016, 12 janvier et 23 février 2017**

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue chez Nexter Group – Médecine du travail, toxicologie, reprotoxicité

Membres

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférence en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Pharmacien toxicologue, toxicologie générale - VTR

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSi – Scientifique, Section des Monographies de CIRC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Docteur es science en biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à l'Institut de Veille sanitaire – Docteur es science en biochimie, toxicologie, VLEP

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Guillaume GARCON – Professeur de toxicologie à l'Université de Lille 2 – Toxicologie générale, cancérologie, modèles expérimentaux, toxicologie respiratoire, pollution atmosphérique

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses – Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au CEA, Centre de Cadarache. Docteur es science – Toxicologie « in vitro », biologie cellulaire, nanotoxicologie, protéomique.

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19

M. Jean-Paul PAYAN – Chef du laboratoire Pénétration Cutanée, Cinétique et Métabolisme à l'INRS, Nancy – Pharmacien toxicologue, toxicocinétique

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Alain SIMONNARD – Chef de département à l'INRS, Nancy - Pharmacien toxicologue, toxicologie générale et reprotoxicité, anatomopathologie

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

Mme Lydie SPARFEL – Professeur à l'Université de Rennes 1 / IRSET 'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail' UMR INSERM 1085– Pharmacien Toxicologue, immunotoxicologie, toxicogénomique, cancérologie, biologie cellulaire et moléculaire

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

■ CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » - 12 octobre 2015 et 8 mars 2016

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 – Expert toxicologue à la direction scientifique (INRS) - Compétences : toxicologie.

Mme Irina CANU – Professeur associé à l'université de Lausanne, Institut universitaire romand de santé au travail. 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 (Santé publique France, anciennement 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 – Directeur de l'Institut universitaire romand de santé au travail (IST) – Professeur associé à l'Université de Lausanne – Compétences : Hygiène industrielle.

M. Raymond VINCENT – Retraité. Compétences : chimiste, métrologie des polluants.

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

■ CES « Evaluation des risques physico-chimiques liés aux aliments » - - 20 octobre 2015 et 23 mars 2016

Président

M. Cyril FEIDT – Professeur des universités – compétences en transfert des contaminants

Membres

M. Claude ATGIE – Professeur des universités – compétences en toxicologie

M. Pierre-Marie BADOT - Professeur des universités – compétences en transfert des contaminants

M. Jacques BELEGAUD – Professeur honoraire– compétences en toxicologie

Mme Valérie CAMEL- Professeur des universités – compétences en chimie analytique

Mme Martine CLAUW- Professeur des universités- compétences en toxicologie

M. Guillaume DUFLOS- Responsable de laboratoire- compétences en chimie analytique

Mme Camille DUMAT- Professeur des universités – compétences en chimie analytique

M. Jérôme GAY-QUEHEILLARD- Maître de conférence des universités- compétences en impacts digestifs et métabolisme

M. Thierry GUERIN – Directeur de recherche – compétences en chimie analytique

Mme Nicole HAGEN-PICARD- Professeur des universités- compétences en toxicologie

Mme Laila LAKHAL- Ingénieur animateur de projets - compétences en toxicologie

M. Claude LAMBRE- Retraité- compétences en toxicologie

M. Bruno LE BIZEC- Professeur des universités- compétences en chimie analytique

Mme Raphaële LE GARREC- Maître de conférence des universités- compétences en toxicologie

M. Eric MARCHIONI- Professeur des universités- compétences en chimie analytique
M. César MATTEI- Maître de conférence des universités- compétences en toxicologie
Mme Sakina MHAOUTY-KODJA- Directeur de recherche- compétences en toxicologie
M. Fabrice NESSLANY-Directeur de laboratoire- compétences en toxicologie
M. Alain-Claude ROUDOT- Professeur des universités - compétences en modélisation mathématique
Mme Karine TACK- Responsable de laboratoire- compétences en chimie analytique
Mme Paule VASSEUR- Professeur émérite- compétences en toxicologie
M. Eric VERDON- Responsable de laboratoire - compétences en chimie analytique
M. Jean-Paul VERNOUX- Professeur émérite-compétences en toxicologie

RAPPORTEURS

M. Jacques BELEGAUD – Professeur honoraire décédé en août 2017– compétences en toxicologie
Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire
M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires
M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens
M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19
Mme Paule VASSEUR- Professeur émérite- compétences en toxicologie
M. Claude VIAU – Professeur associé à 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.

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

M Stéphane LECONTE – Chef de projets scientifiques - Anses
Mme Géraldine CARNE – Chargée de projets scientifiques – Anses

Contribution scientifique

Mme Camille BECHAUX - Chargée de projets scientifiques – Anses
M Laurent BODIN – Chef de projets scientifiques - Anses
Mme Dominique BRUNET – Adjointe au chef de l'unité d'évaluation des substances chimiques
M Christophe ROUSSELLE – Chef de l'unité d'évaluation des substances chimiques
Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Chef de projets scientifiques – Anses

Mme Fatoumata SISSOKO - Chargée de projets scientifiques – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Anses

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

M. Billy AMZAL, LASER ANALYTICA, London (UK), le 27 janvier 2016

M. Alfred BERNARD, Professeur en toxicologie à l'Université catholique de Louvain-la-Neuve, Belgique, le 27 janvier 2016.

SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Sigles et abréviations.....	11
Liste des tableaux.....	13
Liste des figures.....	13
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise.....	14
1.1 Contexte.....	14
1.2 Objet de la saisine.....	14
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	15
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.....	15
2 Synthèse des valeurs de référence existantes.....	16
2.1 Valeurs toxicologiques de référence pour la population générale.....	16
2.1.1 Valeurs de référence hors France.....	16
2.1.2 Travaux menés par l'Anses.....	18
2.2 Valeurs sanitaires de référence pour la population professionnelle.....	19
3 Construction de la VTR du cadmium par voie orale.....	23
3.1 Choix de l'effet critique.....	23
3.1.1 Effets critiques du cadmium pour la population générale pour la voie orale.....	23
3.1.2 Effets du cadmium sur le rein.....	24
3.1.3 Effets du cadmium sur le neuro-développement et toxicité au niveau du système nerveux central (SNC).....	25
3.1.4 Effets du cadmium sur le développement staturo-pondéral.....	27
3.1.5 Effets du cadmium sur le tissu osseux.....	27
3.1.6 Effets cardiovasculaires relatifs à une exposition au cadmium.....	28
3.1.7 Mécanisme d'action génotoxique.....	30
3.1.8 Cancérogénicité.....	30
3.1.8.1 Chez l'Homme.....	30
3.1.8.1.1 Exposition par inhalation.....	30
3.1.8.1.2 Exposition par ingestion.....	31
3.1.8.2 Chez l'animal.....	31
3.1.8.2.1 Exposition par inhalation.....	31
3.1.8.2.2 Exposition par ingestion.....	32
3.2 Analyse des VTR existantes.....	33
3.3 Choix de l'étude clé.....	33
3.4 Choix de la dose critique.....	33
3.5 Calcul de la VTR.....	33
3.6 Niveau de confiance.....	34
3.6.1 Application de la VTR aux enfants.....	35
4 Conclusions et recommandations.....	36

5	Bibliographie.....	37
5.1	Publications.....	37
ANNEXES	46
Annexe 1	: Lettre de saisine.....	47
Annexe 2	: Comparaison des approches de l'EFSA (2009) et du JECFA (2010) pour l'établissement des valeurs de référence par voie orale	50
Annexe 3	: Etablissement du MRL chronique du cadmium par voie orale par l'ATSDR (2012)	54
Annexe 4	: Détails de la revue de la littérature sur les effets du cadmium sur le développement neurocognitif	55
Annexe 5	: Analyse des études chez l'animal sur les effets neuro-développement et toxicité du cadmium au niveau du système nerveux central (SNC)	59
Annexe 6	: Détails des études sur les effets osseux de l'exposition au cadmium	61
Annexe 7	: Evolution du taux de cadmium urinaire et des valeurs repères biologiques en fonction de l'âge	65
Annexe 8	: Modèle PBPK utilisé.....	71
6	Présentation des positions divergentes.....	77

Sigles et abréviations

ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BMD	Benchmark dose
CES	Comité d'experts spécialisés
CdU	Cadmium urinaire
CLP	Règlement relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage (CLP)
CMR	Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique
Danish EPA	Danish Environmental Protection Agency (Agence de protection de l'environnement danoise)
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DGS	Direction Générale de la Santé
DGT	Direction Générale du Travail
DJA	Dose Journalière Admissible
DJT	Dose Journalière Tolérable
DHT	Dose Hebdomadaire Tolérable
DHTP	Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire
DMT	Dose Mensuelle Tolérable
DL50	Dose létale 50
EFSA	European Food safety Agency
ECHA	European Chemicals Agency
Eprus	Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires
E(Q)RS	Evaluation (Quantitative) de Risques Sanitaires
ESRD	End Stage Renal Disease - Insuffisance rénale terminale
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
InVS	Institut de veille sanitaire. Depuis le 1er mai 2016, l'Inpes, l'InVS et l'Eprus sont devenus Santé publique France.
Inpes	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, devenu depuis le 1er mai 2016 Santé publique France avec l'InVS et l'Eprus.
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
JRC	Joint Research Center
KEMI	Swedish chemicals Agency
LOAEL	Dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais)
MRLs	Minimal Risk Levels for Hazardous Substances
MT	Métallothionéine
NAG	N-acétyl- β -glucosaminidase
NO(A)EL	No Observed (Adverse) Effect Level (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
OMS	Organisation mondiale de la santé
P95	95 ^{ème} percentile

PBPK	Modèle pharmacocinétique à base physiologique
QI	Quotient intellectuel
QSAR	Quantitative structure–activity relationship
REACH	Registration Evaluation Authorization and Restriction of Chemical substances
RBP	Retinol Binding protein (Protéine transporteuse de rétinol)
RfD	Reference Dose
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (= Institut national néerlandais pour la santé publique et l'environnement)
SCENIHR	Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks
SCHER	Scientific Committee on Health and Environmental Risks
SCF	Scientific Committee on Food
SCL	Service Commun des Laboratoires
SCOEL	Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (ou CSLEP en français)
SGH	Système global harmonisé (GHS en anglais pour Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals)
SNC	Système nerveux central
SPF	Santé Publique France
UE	Union Européenne
UF	Facteur d'incertitude
UFA	Facteur d'incertitude inter-espèces
UFD	Facteur d'incertitude lié au manque de données
UFH	Facteur d'incertitude interindividuel
UFL	Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VBR	Valeur biologique de référence
VLB	Valeur limite biologique
VLEP	Valeur limite d'exposition professionnelle
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Chronologie des valeurs de référence de cadmium ingéré établies par les instances sanitaires JECFA (FAO/OMS), EFSA et ATSDR (en gras, valeurs actuelles).....	17
Tableau 2 : Valeurs sanitaires de référence du cadmium alimentaire existantes et établies par JECFA (FAO/OMS), EFSA, et ATSDR.....	18
Tableau 3 : VTR chronique du cadmium pour la voie respiratoire, basée sur une étude animale de cancérogénicité.....	19
Tableau 4 : VTR chronique du cadmium pour la voie respiratoire, basée sur une toxicité rénale chez l'Homme.....	19
Tableau 5 : Valeurs limites biologiques recommandées par différents organismes internationaux pour les professionnels exposés au cadmium (INRS, 2012 ; Biotox 12/2017).	22
Tableau 6 : Interprétation de la β 2M dans une perspective clinique (Bernard, 2004 cité dans EFSA, 2009a).....	24
Tableau 7 : Caractéristiques des approches de l'EFSA (2009), JECFA (2010) et ATSDR (2012) et des valeurs guide préconisées par voie orale.....	25
Tableau 8 : Etudes ne montrant pas de lien entre cadmium et développement neurocognitif	26
Tableau 9 : Etudes montrant un lien entre cadmium et développement neurocognitif.....	26
Tableau 10 : Risques d'ostéoporose et de fractures suite à une exposition prolongée au cadmium ($CdU > 0,5 \mu g \cdot g^{-1}$ créat) (Engström, 2011).....	28
Tableau 11 : Etudes épidémiologiques sur des effets cardiovasculaires du cadmium.....	29
Tableau 12 : VTR chronique par voie orale basée sur des effets osseux.....	34
Tableau 13 : VTR chronique par voie orale basée sur des effets osseux.....	36
Tableau 14 : Valeurs repères biologiques du cadmium P05, P50 et P95 (en $\mu g/g$ de créatinine en fonction de l'âge).....	68

Liste des figures

Figure 1 : Relations entre la β -2-microglobuline urinaire et la cadmiurie exprimées en $\mu g/g$ de créatinine pour l'ensemble des données : moyennes géométriques (a), représentation elliptique des sous-groupes soulignant la variabilité de CdU aux faibles doses (b) (EFSA, 2009b).....	51
Figure 2 : Modélisation de l'ensemble des données : courbe en S modélisée par le modèle de Hill (EFSA, 2009) (haut) et modèle linéaire Piecewise indiquant le point de rupture de pente qui sera choisi comme point de référence par le JECFA (2010) (bas) (EFSA, 2009b ; FAO/OMS, 2011).....	52
Figure 3: Evolution du taux de cadmium urinaire en fonction de l'âge.....	65
Figure 4 : Reconstruction de l'excrétion de créatinine urinaire en g par jour en fonction de l'âge (rouge : P50, courbe du bas P05, courbe du haut P95).....	67
Figure 5 : Représentation du modèle cinétique de Kjellström et Nordberg (1978) (ATSDR, 1999)	71

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte

Le cadmium est un métal lourd ubiquitaire qui se retrouve dans les différents compartiments de l'environnement (sols, eaux, air) du fait de sa présence à l'état naturel dans la croûte terrestre et des apports anthropiques liés aux activités industrielles et aux pratiques agricoles. Le cadmium pénètre facilement dans les végétaux par leurs racines et entre ainsi dans la chaîne alimentaire.

Le cadmium a été classé « cancérigène pour l'Homme » (groupe 1) par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) en 2012 et mis dans la catégorie 2¹ par l'Union Européenne en 2004.

Par ailleurs, il est connu pour induire chez l'Homme une atteinte tubulaire rénale et une fragilité osseuse, suite à une exposition prolongée par voie orale. Des troubles de la reproduction ont également été rapportés.

1.2 Objet de la saisine

L'Anses a été saisie le 22 juin 2015 par la Direction générale de la santé (DGS), la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), la Direction générale du travail (DGT), la Direction générale de l'alimentation (DGAI) et la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) sur la problématique suivante :

Exposition au cadmium – Propositions de valeurs toxicologiques de référence (VTR) par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques (sang, urine, ...) et de niveaux en cadmium dans les matières fertilisantes et supports de culture permettant de maîtriser la pollution des sols agricoles et la contamination des productions végétales

L'Anses est notamment interrogée sur l'établissement de VTR par ingestion (adulte, enfant) et de valeurs sanitaires repères à retenir dans les milieux biologiques (sang, urine).

L'Anses est invitée à se prononcer sur les questions suivantes :

1. Pour ce qui concerne les populations riveraines de sites pollués susceptibles d'être surexposées au cadmium :
 - a) Quelles VTR par ingestion (adultes, enfants, ...) faut-il retenir dans le cadre de la réalisation des évaluations quantitatives des risques sanitaires?
 - b) Quelles valeurs sanitaires repères du cadmium faut-il retenir dans les milieux biologiques (sang, urines, ...), selon l'âge, dans le cadre de la prise en charge sanitaire?
2. Pour ce qui concerne les populations de travailleurs en contact avec des matières fertilisantes, des produits ou procédés impliquant du cadmium, ou intervenant sur des sites pollués, et à la lumière des informations qui pourraient être obtenues dans le

¹ Correspondant à la catégorie 1B actuelle définie par le règlement (CE) N°1272/2008 : substance présumée cancérigène chez l'être humain

cadre de la saisine adressée à l'InVS (Institut National de Veille Sanitaire devenu depuis le 1^{er} Mai 2016 Santé Publique France) :

- a) Les risques liés à l'exposition au cadmium dans ces contextes professionnels sont-ils bien évalués au titre des réglementations santé et sécurité au travail (à l'aide d'une enquête de filière par exemple)?
 - b) Quels sont les niveaux de contamination qui pourraient être estimés selon les activités ou situations professionnelles ?
 - c) Quelles conclusions peuvent en être tirées en comparaison des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) et des valeurs limites biologiques (notamment celles recommandées par l'Anses)?
3. Dans l'ensemble des matières fertilisantes et supports de culture, quels seraient les niveaux en cadmium permettant, en prenant en compte les travaux européens susmentionnés et la spécificité de ces produits, de maîtriser la pollution des sols agricoles et la contamination des productions végétales?

Seule la question 1 est traitée dans le présent rapport.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » (CES Substances) l'instruction de cette saisine jusqu'en août 2017, puis au CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR).

Des experts rapporteurs, issus des CES « Evaluation des risques physico-chimiques liés aux aliments » (CES ERCA), CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP), du CES Substances et du CES VSR, ont été nommés pour débattre spécifiquement de chacune des trois questions de la saisine.

Les travaux d'expertise des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES Substances, puis au CES VSR (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques).

Concernant les premières questions (1a et 1b) qui font l'objet de ce rapport, les travaux des experts nommés pour ces questions ont fait l'objet d'une présentation devant le CES ERCA et le CES VLEP lors des réunions des 12 octobre 2015 et 8 mars 2016.

Le rapport produit par les rapporteurs tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Le présent rapport a été validé le 23 novembre 2017 par le CES VSR.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

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) ».

Il est à noter qu'un expert du CES VSR a exprimé un avis divergent sur le rapport. Sa position est détaillée dans la partie « Positions divergentes » du rapport.

1.4 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 publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr>.

2 Synthèse des valeurs de référence existantes

2.1 Valeurs toxicologiques de référence pour la population générale

2.1.1 Valeurs de référence hors France

Les effets d'une intoxication à long terme de la population générale par le cadmium d'origine alimentaire ont été décrits pour la première fois au Japon, dans la Préfecture de Toyama, dans les années 1950. La maladie très douloureuse, dénommée maladie Itai-Itai, se traduisait par des fractures osseuses dans la population adulte (au-delà de 40 ans) touchant en particulier les femmes multipares à l'équilibre phosphocalcique fragilisé par les grossesses. L'origine en était la consommation de riz contaminé par l'eau des rizières polluées par les rejets d'un site d'extraction minière en fonctionnement depuis la fin du 19^{ème} siècle. L'ostéomalacie et l'ostéoporose étaient associées à une protéinurie et une glycosurie, signes d'une néphropathie tubulaire rénale considérée responsable de la perte de calcium (Tsuchiya, 1969).

Dès 1972, le **JECFA** (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives ou comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires) a établi une dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) pour le cadmium de 400-500 µg/personne (approximativement 7-8 µg/kg pc/sem) et 60-70 µg/j pour une personne de 60 kg. La position du JECFA était basée sur les concentrations critiques de cadmium dans le cortex rénal (200 µg/g) et les concentrations normales chez des individus non professionnellement exposés (30-100 µg/g) et était énoncée comme suit² : « *afin que les niveaux de cadmium dans le tissu rénal n'excèdent pas 50 µg/g, et sur la base d'un taux d'absorption de 5% et d'une excrétion journalière de la charge corporelle de 0,005% (reflétant la longue demi-vie du cadmium), l'apport total ne devrait pas dépasser 1 µg/kg de poids corporel par jour* » à l'âge de cinquante ans.

En 1988, le JECFA a réévalué le cadmium et a conclu que l'apport oral total en cadmium ne devrait pas excéder 1 µg/kg pc/j. Une DHTP de 7 µg/kg pc/semaine était établie. Cette valeur a été maintenue à l'issue des réunions de 1993 à 2010. En 2004, le comité réaffirmait que : « i) un dysfonctionnement tubulaire rénal est l'effet critique de la toxicité du cadmium et ii) un dysfonctionnement ne pouvait survenir si le cadmium urinaire (CdU) restait en deçà de la concentration de 2,5 µg/g créatinine » (FAO/WHO, 2004).

En 1989, L'US EPA a dérivé des RfD pour l'eau potable (0,5 µg / kg-jour) et l'exposition alimentaire (1 µg / kg-jour) sur la base de nombreuses études sur le cadmium chez l'homme et l'animal. L'EPA a utilisé un modèle toxicocinétique pour déterminer les NOAEL pour l'exposition à l'eau et au régime alimentaire.

En 1993, Santé Canada a estimé que la cancérogénicité était le paramètre préoccupant et a élaboré une estimation du risque de cancer.

En 1999, l'**ATSDR** a établi un MRL (Minimal Risk Level) chronique du cadmium par voie orale de 0,2 µg/kg pc/j, basé sur la plus haute valeur moyenne d'exposition (2 µg/kg pc/j) n'entraînant pas d'augmentation de l'excrétion urinaire de β-2-microglobuline (β2M), avec un facteur d'incertitude de 10.

En 2001, le RIVM a conclu que les données humaines d'une étude de Nogawa et coll. (1989) démontraient que les lésions rénales pouvaient être évitées si le cadmium urinaire était inférieur à

² A la traduction près

50 mg / kg et que ce taux urinaire de cadmium était susceptible d'être atteint après une exposition à vie à une dose de 0,001 mg / kg-jour. Par conséquent, en supposant que la dose de 0,001 mg / kg-jour soit une DMENO (LOAEL) et qu'on applique un facteur d'incertitude de 2 pour tenir compte des populations potentiellement vulnérables, le RIVM a calculé une dose journalière tolérable de 0,5 µg / kg-jour.

En 2008, l'ATSDR a réévalué le profil toxicologique du cadmium et abaissé le MRL à 0,1 µg/kg pc/j, valeur officialisée dans le rapport de 2012 (ATSDR, 2012).

En 2009, l'EFSA a fixé une dose hebdomadaire tolérable (DHT) de cadmium de 2,5 µg/kg pc/sem (EFSA, 2009a).

En 2010, le JECFA a réexaminé la question et a fixé une dose mensuelle tolérable provisoire DMTP de 25 µg/kg pc/mois soit 5,6 µg/kg pc/semaine, équivalant à 0,8 µg/kg pc/j (JECFA, 2011).

Les approches mises en œuvre par ces instances (JECFA, EFSA et ATSDR) pour établir la valeur guide préconisée sont détaillées en annexes 2&3 et résumées dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1 : Chronologie des valeurs de référence de cadmium ingéré établies par les instances sanitaires JECFA (FAO/OMS), EFSA et ATSDR (en gras, valeurs actuelles)

Année	JECFA	EFSA	ATSDR
1972			
1988, 1993, 1995	DHTP 7 µg.kg pc ⁻¹ .sem ⁻¹		
1999			MRL 0,2 µg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹
2000, 2004	DHTP 7 µg.kg pc ⁻¹ .sem ⁻¹		
2008			MRL 0,1 µg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹
2009		DHT 2,5 µg.kg pc ⁻¹ .sem ⁻¹	
2010	DMTP 25 µg.kg pc ⁻¹ .mois ⁻¹	DJT 0,36 µg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	
2012	DHTP 5,6 µg.kg pc ⁻¹ .sem ⁻¹		MRL 0,1 µg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹

Tableau 2 : Valeurs sanitaires de référence du cadmium alimentaire existantes et établies par JECFA (FAO/OMS), EFSA, et ATSDR

	JECFA (2010)	EFSA (2009)	ATSDR (2012)
Effets critiques	Effets rénaux (atteinte tubulaire rénale)		
Etude clé	Analyse poolée de l'EFSA (35 études épidémiologiques)		Jarüp <i>et coll.</i> , 2000
Evaluation de la protéinurie tubulaire et de la cadmiurie	β2-microglobuline, CdU en µg.g ⁻¹ de créatinine Exclusivement population ≥ 50 ans		protéines de faible poids moléculaire
CdU critique µg/g créatinine	5,24 (4,94-5,57) µg.g ⁻¹ créatinine (point de rupture de pente)	4 (BMDL5) facteur d'ajustement 3,9 1 µg.g ⁻¹ créatinine	0,5 µg.g ⁻¹ créatinine
Modèle d'évaluation du Cd alimentaire	Amzal <i>et coll.</i> , 2009 adapté (demi-vie Cd)	Amzal <i>et coll.</i> , 2009	Kjellstrom <i>et Nordberg</i> , 1978
VTR (voie orale)	Dose mensuelle tolérable provisoire (DMTP) : 25 µg.kg pc ⁻¹ .mois ⁻¹ Dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) : 5,6 µg.kg pc ⁻¹ .sem ⁻¹	Dose hebdomadaire tolérable (DHT) : 2,5 µg.kg pc ⁻¹ .sem ⁻¹ Dose journalière tolérable (DJT) : 0,36 µg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	Minimal Risk Level (MRL) : 0,1 µg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹

2.1.2 Travaux menés par l'Anses

D'après les travaux de l'Anses :

- Avis 2011-SA-0194 relatif à la révision des teneurs maximales en cadmium des denrées alimentaires destinées à l'homme (Anses, 2011a) ;
- La deuxième étude de l'alimentation totale (EAT2) publiée en juin 2011 (Anses, 2011b) et
- L'étude de l'alimentation totale infantile (EATi), (Anses, 2016) ;

l'alimentation est la principale source d'exposition au cadmium de la population générale (hors tabagisme et exposition professionnelle). Un dépassement de la VTR (définie par l'EFSA en 2009 de 0,36 µg.kg pc⁻¹.j⁻¹) est constaté chez 0,6% des adultes, 15% des enfants entre 3 et 7 ans et 36% de ceux âgés entre 0 à 3 ans (EATi, 2016). La pollution d'origine industrielle peut augmenter sensiblement l'exposition au cadmium des populations riveraines.

Dans son avis de novembre 2011 relatif à la révision des teneurs maximales en cadmium des denrées alimentaires destinées à l'Homme (Anses, 2011a), l'Anses recommande, afin de réduire l'exposition de la population, d'agir sur le niveau de contamination des sources environnementales,

en particulier au niveau des intrants (engrais contaminés, épandage des boues de station d'épuration ...) à l'origine de la contamination des sols et des aliments.

En outre, dans son avis de 2012 relatif à l'élaboration de VTR par voie respiratoire pour le cadmium et ses composés (Anses, 2012), l'Anses a adopté deux VTR chroniques pour la voie respiratoire, l'une basée sur une étude animale de cancérogénicité (VTR à seuil pour les effets cancérogènes) (Takenaka *et coll.*, 1983), l'autre basée sur la toxicité rénale chez l'Homme (pour les effets chroniques autres que cancérogènes) (cf. Tableaux 3&4).

Tableau 3 : VTR chronique du cadmium pour la voie respiratoire, basée sur une étude animale de cancérogénicité

Effet critique	Dose critique	Facteur d'incertitude	VTR (voie respiratoire)
Incidence combinée des tumeurs pulmonaires chez le rat Takenaka <i>et coll.</i> , 1983	BMD _{10%} L _{95%} = 6,37 µg.m ⁻³ <u>Ajustement temporel</u> BMD _{10%} L _{95%} aj = 4,58 µg.m ⁻³ <u>Ajustement dosimétrique</u> BMD _{10%} L _{95%} HEC = 7,8 µg.m ⁻³	UF = 25 UF _A = 2,5 UF _H = 10	VTR = 0,31 µg.m ⁻³

Tableau 4 : VTR chronique du cadmium pour la voie respiratoire, basée sur une toxicité rénale chez l'Homme

Effet critique	Dose critique	VTR (voie respiratoire)
Augmentation de 5% atteinte tubulaire dans la population générale EFSA, 2009	Cadmium urinaire BMD _{5%} L _{95%} = 1 µg/g de créatinine Modélisation PBPK Absence de prise en compte de l'apport de cadmium via l'alimentation	VTR = 0,45 µg.m ⁻³

2.2 Valeurs sanitaires de référence pour la population professionnelle

2.2.1. Recommandations du SCOEL

Le rapport du Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) (SCOEL, 2010) passe en revue la toxicité chronique (pulmonaire, rénale, osseuse et sur la reproduction et le développement). 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.

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

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.

Il propose en revanche, une valeur limite (sur 8 heures) de $4 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ basée sur des effets respiratoires 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 indice d'exposition cumulée- (nombre d'années d'exposition multiplié par une concentration atmosphérique moyenne calculée à partir de mesures ou d'estimations). Ils ont retenu l'étude de Cortona *et coll.* (1992), 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 une LOAEC et l'ont divisé par 3 pour tenir compte du passage d'une LOAEC à une NOAEC et ont retenu une VLEP de $4 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ sur 8 heures pour la fraction alvéolaire. En 2015, le SCOEL a révisé cette VLEP afin de protéger les travailleurs contre la néphrotoxicité systémique du cadmium, apparaissant suite à une exposition cumulative de $100\text{-}400 \mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{an}$. Pour une exposition travailleur de 40 ans, cela équivaut à une LOAEC de $2,5$ à $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Convenu que des effets néphrotoxiques pouvaient survenir chez environ 1% des travailleurs après 40 ans d'exposition à $4 \mu\text{g Cd}/\text{m}^3$, une VLEP (8h-TWA) de $1 \mu\text{g Cd}/\text{m}^3$ (fraction inhalable) pour le Cd et ses composés inorganiques a été proposée.

En 2010, le SCOEL a proposé une valeur limite biologique (BLV) à $2 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine pour le cadmium urinaire en raison des effets rénaux susceptibles d'apparaître dans la population générale dès $2 \mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine et de la longue demi-vie du cadmium.

2.2.2. Travaux menés par l'Anses

La Direction générale du travail a saisi l'Agence en 2007 afin de recommander des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) pour le cadmium et ses composés (saisine 2007-SA-0425). L'Anses a souhaité démarrer ses travaux d'expertise par l'évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs biologiques pour la surveillance biologique des expositions professionnelles au cadmium et à ses composés (saisine 2007-SA-0425).

Le cadmium urinaire, le cadmium sanguin, la β 2-microglobuline (β 2M) urinaire et la protéine transporteuse de rétinol (RBP) urinaire ont été retenus comme indicateurs pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles du cadmium et de ses composés.

Compte tenu des données disponibles, il n'a pas été possible de construire une (des) valeur(s) limite(s) biologique(s) sur la base de la cancérogénicité du cadmium. A défaut, c'est l'effet rénal qui a été retenu pour la construction des valeurs limites biologiques (VLB) pragmatiques pour le cadmium urinaire et pour celle du cadmium sanguin.

Le cadmium urinaire et le cadmium sanguin ont été retenus comme indicateurs biologiques d'exposition afin de prévenir la toxicité tubulaire du cadmium. La β 2M urinaire et la RBP urinaire ont également été retenues comme indicateurs biologiques d'effets précoces sur la fonction rénale. Les valeurs suivantes ont pu être recommandées³ :

Pour le cadmium urinaire :

- une VLB de $5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine ;
- une valeur seuil de $2 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine pour la mise en place d'un suivi périodique des marqueurs urinaires précoces de tubulopathie (RBP et β 2M) en comparant les résultats obtenus aux valeurs biologiques de référence proposées pour ces deux marqueurs ;

³ Valeurs ayant fait l'objet d'une consultation publique du 10 décembre 2013 au 10 février 2014 (cf <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP-Pv-2014-05-12.pdf>) et d'une validation par le CES VLEP le 12 mai 2014.

- des valeurs biologiques de référence de 0,8 µg.g⁻¹ de créatinine (non-fumeurs) et 1 µg.g⁻¹ de créatinine (fumeurs) ont été recommandées à partir des données issues de l'étude ENNS en population générale française (Fréry, 2011).

Pour le cadmium sanguin :

- une VLB de 4 µg.L⁻¹ a été déterminée à partir des études de terrain portant sur la relation entre les concentrations en cadmium sanguin et urinaire
- des valeurs biologiques de référence de 0,7 µg.L⁻¹ (non-fumeurs) et 3 µg.L⁻¹ (fumeurs) ont été recommandées à partir de données de la population générale allemande (étude GerES, (Becker 2002)), à défaut de données françaises.

Pour la β2-microglobuline (β2M) urinaire :

- une valeur biologique de référence de 250 µg.g⁻¹ de créatinine définie sur la base de valeurs retrouvées dans une population de témoins non professionnellement exposés.

Pour la protéine transporteuse de rétinol (RBP) urinaire :

- une valeur biologique de référence de 250 µg.g⁻¹ de créatinine définie sur la base de valeurs retrouvées dans une population de témoins non professionnellement exposés.

Le CES VLEP a également recommandé une VLEP-8h pragmatique⁴ de 3 µg.m⁻³ (prélèvement de la fraction inhalable) pour le cadmium et ses composés en retenant comme effet critique l'atteinte de la fonction rénale et une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT-15 min) pragmatique⁵ de 15 µg.m⁻³ (prélèvement de la fraction inhalable)⁶.

⁴ Compte tenu des données disponibles, il n'a pas été possible de construire de valeurs limites atmosphériques sur la base de la cancérogénicité du cadmium. A défaut, c'est l'effet rénal qui a été retenu pour la construction de la valeur limite atmosphérique sur 8 heures (VLEP-8h pragmatique) pour le cadmium et ses composés.

⁵ En l'absence de données permettant de déterminer une concentration atmosphérique à ne pas dépasser pour prévenir des effets sur la fonction respiratoire pouvant être induits par des pics d'exposition, le CES VLEP a recommandé, conformément à sa méthodologie, de ne pas dépasser sur une durée de 15 minutes une concentration atmosphérique équivalente à 5 fois la VLEP-8h pragmatique recommandée.

⁶ https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP_ConsultationAval_cadmium_2007sa0425.pdf. Document ayant fait l'objet d'une consultation publique du 12 mars 2015 au 12 juin 2015. Avis et rapport finaux de l'Anses : ANSES (2018). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le cadmium et ses composés. Avis de l'Anses et Rapport d'expertise collective. Saisine n°2007-SA-0425. 90 p. <https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapport-de-lanses-relatif-%C3%A0-levaluation-des-indicateurs-biologiques-d%E2%80%99exposition-e-0>.

2.2.3. Autres recommandations scientifiques

Tableau 5 : Valeurs limites biologiques recommandées par différents organismes internationaux pour les professionnels exposés au cadmium (INRS, 2012 ; Biotox 12/2017).

Organisme	Cadmium urinaire	Cadmium sanguin	β 2-microglobuline urinaire	Protéine transporteuse de rétinol urinaire
USA – ACGIH (BEI)	5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine	5 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Non renseigné	Aucune
USA - OSHA	3 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine	5 $\mu\text{g.L}^{-1}$	300 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine	
Québec – IRSST (IBE)	5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine	5 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Non renseigné	
Finlande – FIOH (BAL)	4,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$	5,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Non renseigné	

3 Construction de la VTR du cadmium par voie orale

Description de la méthode

Le rapport de synthèse est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte notamment les travaux d'expertise menés par les instances sanitaires JECFA (FAO/OMS), EFSA et ATSDR, jusqu'en 2012, et relatifs à l'établissement de valeurs de référence pour le de cadmium. Aucune publication citée dans ces documents n'a fait l'objet d'une analyse approfondie. Les publications postérieures au 1er mars 2012 et identifiées comme relevant du champ d'intérêt de la saisine (question n°1) ont été examinées au regard des grilles d'analyse utilisée à l'Anses en portant l'attention sur les points suivants : Reference, year, Objective, Study Design, Health Outcomes, Population, Exposure groups, Exposure measurements, Confoundings, Model, Main results, Exposure levels, Internal coherence, Conclusion of the authors, Quality of the study, Comments. La recherche bibliographique a été arrêtée en mars 2017.

La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : Medline, ScienceDirect. Pour des publications plus spécifiques, les sites de PubMed et Toxnet ont également été consultés.

3.1 Choix de l'effet critique

Selon le règlement CLP⁷, le cadmium est classé cancérigène de catégorie 1B, mutagène sur les cellules germinales de catégorie 2 et toxique pour la reproduction de catégorie 2.

Le cadmium a été classé dès 1993 par le CIRC dans le groupe 1 « cancérigène avéré pour l'Homme » pour ses effets cancérigènes au niveau du poumon chez les travailleurs exposés (IARC, 1993). Cette classification a été revue et confirmée dans le cadre d'une mise à jour et d'une réévaluation de tous les composés du groupe 1 des monographies du CIRC (IARC, 2012) (cf. §2.3.2 et 2.5.1).

3.1.1 Effets critiques du cadmium pour la population générale pour la voie orale

La toxicité chronique du cadmium chez l'Homme a été très étudiée en milieu professionnel depuis les premières publications de Friberg en 1950 (EFSA, 2009a). Des études épidémiologiques au sein de la population générale non professionnellement exposée ont été conduites ultérieurement.

La toxicité du cadmium a fait l'objet de plusieurs synthèses (OMS IPCS, 1992 ; EC, 2007) et de nombreux articles. Leurs conclusions sont les suivantes : les effets critiques de l'exposition au cadmium touchent majoritairement la fonction rénale et le tissu osseux et peuvent s'exprimer à partir de seuils de CdU de 1 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine pour les effets rénaux et 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine pour les effets osseux.

Les seuils des effets sur le système cardiovasculaire et de potentialisation du diabète seraient de 2 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine. Les données sont insuffisantes actuellement pour déterminer les seuils

⁷ Le règlement CLP (en anglais : Classification, Labelling, Packaging) désigne le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et des mélanges.

pour la reprotoxicité et les effets sur le neurodéveloppement décrits expérimentalement et retrouvés dans les études épidémiologiques. Il en est de même des effets cancérogènes (hormono-dépendants, testiculaire, prostatique, rénal...) pouvant toucher les individus non professionnellement exposés (CIRC, 2012).

3.1.2 Effets du cadmium sur le rein

Les VTR du cadmium établies par le JECFA, l'EFSA et l'ATSDR sont basées sur l'étude des relations entre le cadmium urinaire et les marqueurs de la fonction rénale (RBP, α 1 microglobuline (α 1M), β 2M, N-acétyl- β -glucosaminidase (NAG)). Les marqueurs rénaux utilisés concernent la fonction de réabsorption tubulaire, dont le déficit se traduit par une augmentation de l'élimination urinaire des protéines de faible poids moléculaire (β 2M, RBP, α 1M), d'enzymes comme la NAG, indicateur de dommages cellulaires, d'acides aminés, et d'ions comme le calcium et les phosphates. L'excrétion des protéines de faible poids moléculaire est la première manifestation d'un dysfonctionnement tubulaire, mais n'est pas spécifique du cadmium. Les marqueurs d'une perturbation du taux de filtration glomérulaire (GFR), moins précoces, sont étudiés en complément des marqueurs tubulaires.

Tableau 6 : Interprétation de la β 2M dans une perspective clinique (Bernard, 2004 cité dans EFSA, 2009a)

β 2M urinaire ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ créatinine)	Interprétation clinique
<300	référence
300-1000	Tubulopathie cadmique naissante ^a réversibilité possible après arrêt de l'exposition si l'exposition antérieure est modérée précurseur d'un déclin de la filtration glomérulaire ↗ incidence calculs rénaux
1000-10000	Protéinurie tubulaire irréversible. Le GFR peut être normal.
> 10000	Néphropathie déclarée avec ↘GFR

^a les valeurs doivent avoir été confirmées chez le même sujet au moins deux fois, sur une période de 6 mois

En conclusion, un dysfonctionnement tubulaire rénal, objectivé par l'élévation de marqueurs protéiques urinaires, figure parmi les effets précoces d'une exposition cadmique. A ce titre, il était apparu approprié de fonder l'évaluation des risques sur ces manifestations (ANSES, 2012 ; ATSDR, 2012 ; EFSA, 2009a ; JECFA, 2010).

Toutefois, l'étendue des concentrations de cadmium urinaire aux faibles niveaux d'exposition, en d'autres termes la variation des valeurs de cadmiurie aux très faibles niveaux d'exposition (du fait d'autres facteurs que le cadmium), réduit l'intérêt de ces marqueurs rénaux. Des auteurs ont critiqué l'utilisation de ces marqueurs rénaux et le lien avec des concentrations de cadmium urinaire aux faibles niveaux d'exposition, pour les raisons suivantes (Haddam, 2011 ; Chaumont, 2013) :

- la compétition entre le cadmium lié à la métallothionéine (Cd-Met) et les protéines de faible poids moléculaire au niveau des sites de réabsorption tubulaire,
- ou un phénomène parallèle augmentant à la fois l'excrétion du cadmium et des protéines de faible poids moléculaire dû à une atteinte rénale indépendante du cadmium.

Les tableaux 2 et 7 récapitulent les principales caractéristiques des trois approches (ATSDR, EFSA et JECFA) et des résultats auxquels elles aboutissent quant aux seuils de cadmiurie et aux apports alimentaires tolérables.

Tableau 7: Caractéristiques des approches de l'EFSA (2009), JECFA (2010) et ATSDR (2012) et des valeurs guide préconisées par voie orale

	JECFA (2010)	EFSA (2009)	ATSDR (2012)
Evaluation de la protéinurie tubulaire et de la cadmiurie	β 2-microglobuline, CdU en $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine exclusivement population ≥ 50 ans		toutes protéines de faible poids moléculaire (CadmiBel, Oscar inclus)
CdU critique $\mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine	5,24 (4,94-5,57) $\mu\text{g/g}$ créatinine (point de rupture de pente)	4 (BMDL ₅) ↓ facteur sécurité 3,9 1 $\mu\text{g/g}$ créatinine	0,5 $\mu\text{g/g}$ créatinine
Modèle d'évaluation de Cd alimentaire	Amzal <i>et coll.</i> , 2009 adapté (demi-vie Cd)	Amzal <i>et coll.</i> , 2009	Kjellstrom <i>et Nordberg</i> , 1978
Cd alimentaire $\mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ $\mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{sem}^{-1}$ $\mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{mois}^{-1}$	1,2 (0,8-1,8) au 5 ^e centile 0,8 5,6 25 $\mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{mois}^{-1}$	0,36 2,5 $\mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{sem}^{-1}$	0,33 (femmes 55 ans) ↓ UF 3 0,1 $\mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$

3.1.3 Effets du cadmium sur le neuro-développement et toxicité au niveau du système nerveux central (SNC)

La revue de la littérature épidémiologique s'est appuyée sur la méta-analyse de Rodriguez-Barranco *et coll.* (2013) et des articles scientifiques publiés postérieurement dans ce domaine jusqu'à la fin de l'année 2015 (Kippler *et coll.*, 2012 ; Ciesielski *et coll.*, 2012 ; Kim *et coll.*, 2013 ; Rodriguez-Barranco *et coll.*, 2014 ; Kordas *et coll.*, 2014 ; Forns *et coll.*, 2014 ; Jeong *et coll.*, 2015).

La qualité méthodologique des études a été évaluée à partir de l'outil développé par von Elm *et coll.* (2008) et repris dans la méta-analyse de Rodriguez-Barranco *et coll.* (2013). Les articles qui remplissaient entre 0 et 3 critères étaient considérés comme méthodologiquement « faibles », « moyens » avec 4 à 6 critères respectés et « haut » avec 7 critères et plus.

Les études de Bao *et coll.* (2009) (cités dans la méta-analyse de Rodriguez-Barranco *et coll.*, 2013), de Kim *et coll.* (2013) et de Kordas *et coll.* (2014) ont été exclues de l'analyse en raison de la multiplicité des tests réalisés et/ou du design expérimental utilisé jugé non pertinent.

Les tableaux 8 et 9 résument le lien entre l'exposition environnementale à des faibles doses de cadmium et le développement neurocognitif de l'enfant.

Tableau 8 : Etudes ne montrant pas de lien entre cadmium et développement neurocognitif

Auteur	Année	nb enfants	matrice	qualité méthodologique
Torrente <i>et coll.</i>	2005	100	cheveux	faible
Wright <i>et coll.</i>	2006	32	cheveux	faible
Cao <i>et coll.</i>	2009	675	sang	haute
Youssef <i>et coll.</i>	2011	90	sang	moyenne
Forns <i>et coll.</i>	2014	485	urine	haute

Tableau 9 : Etudes montrant un lien entre cadmium et développement neurocognitif

Etudes "positives"						
Auteur	Année	nb enfants	matrice	outcome	intensité de l'effet	qualité méthodologique
Tian	2009	109	sang du cordon	QI	-2.75 points qd cadmiurie double	haute
Kippler	2012	1305	urine	QI	-0.80 points qd cadmiurie double	haute
Ciesielski	2012	2199	urine	Difficulté apprentissage recours éduc. spécialisée	x2,5 à x3 entre P25 et P75	haute
Rodriguez	2014	261	urine	QI	-2.0 points qd cadmiurie double	haute
Jeong	2015	119	sang de la mère	QI		non évaluable

Les études ne montrant pas d'effet sont globalement plus anciennes que les autres. Exception faite de l'étude de Fornes *et coll.* (2014), les autres figurent dans la revue de Rodriguez-Barranco *et coll.* (2013) où trois d'entre elles sont considérées comme méthodologiquement faibles ou moyennes. L'analyse du cadmium dans les cheveux (Torrente *et coll.* (2005) et Wright *et coll.* (2006)) reste d'interprétation difficile avec une contamination externe toujours possible et ne semble pas un bon reflet de l'exposition. L'étude de Youssef *et coll.* (2011) s'est intéressée aux déficits de l'attention / hyperactivité. L'absence de lien entre le cadmium et cet effet comportemental est cohérente avec l'étude de Ciesielski *et coll.* (2012). L'étude de Cao *et coll.* (2009) est de bonne qualité méthodologique mais l'analyse a été réalisée en excluant 44% des données (mesurées sous la limite de détection), ce qui pourrait expliquer l'absence de lien entre cadmiurie et les troubles neurocognitifs. L'étude de Fornes *et coll.* (2014) montre une corrélation

négative non significative de la cadmiurie maternelle avec les mesures neurocognitives chez l'enfant, malgré une bonne puissance statistique.

Les études qui mettent en évidence un lien entre l'exposition environnementale au cadmium et des troubles neurocognitifs sont de bonne qualité méthodologique (hormis l'article de Jeong *et coll.* (2015) qui manque de détails pour être évalué convenablement). Quatre d'entre elles mettent en exergue une perte de l'ordre de 1 à 2 points de QI (quotient intellectuel) avec un doublement de l'exposition environnementale au cadmium. Celle de Ciesielski *et coll.* (2012) relève des difficultés d'apprentissage cohérentes avec les résultats précédents. Prises globalement, ces études épidémiologiques suggèrent l'existence de troubles neurocognitifs discrets, induit par l'exposition environnementale et/ou alimentaire au cadmium. Ces travaux sont encore en nombre insuffisant pour constituer un niveau de preuve épidémiologique fort. Mais comme l'écrivent Ciesielski *et coll.* (2012) : « *si ces associations sont retrouvées dans d'autres populations, la toxicité neurodéveloppementale pourrait constituer un effet critique à prendre en considération dans l'évaluation future des risques sanitaires induits par le cadmium* ».

3.1.4 Effets du cadmium sur le développement staturo-pondéral

L'étude du développement staturo-pondéral correspond à l'étude de l'évolution du poids et de la taille en fonction de l'âge.

Plusieurs études récentes menées chez des femmes enceintes (Lin, 2011 ; Tian *et coll.*, 2009 ; Kippler *et coll.*, 2012 ; Gardner, 2013 ; Sun, 2014) rapportent une diminution du périmètre crânien chez les nouveaux-nés, suite à une exposition de la mère au cadmium. Ces mêmes études suggèrent également une diminution de la taille et du poids des enfants, relevée lors d'un suivi médical jusqu'à 3 ou 5 ans.

Des études *in vitro* réalisées à partir de cellules ont montré une diminution de l'activité ostéoblastique et une augmentation de l'activité ostéoclastique des cellules osseuses suite à une exposition au cadmium (Bhattachariyya, 2009 ; Abbas *et coll.*, 2013 ; Bodo, 2010 ; Sughis, 2011).

Ces travaux alertent sur les dangers suite à une exposition au cadmium mais ne permettent pas de retenir le développement staturo-pondéral comme effet critique, car il n'a pas été possible d'établir de relation dose-réponse pour cet effet.

3.1.5 Effets du cadmium sur le tissu osseux

Dès les premières études sur le cadmium, il a été montré qu'une exposition prolongée au cadmium par voie orale pouvait induire une fragilité osseuse (cf. maladie Itai-Itai, 1950).

En 1999, Staessen *et coll.* indiquaient qu'une exposition chronique au cadmium à faible concentration pouvait favoriser la perte de calcium par excrétion urinaire, et de ce fait entraîner une augmentation de la fragilité osseuse et augmenter le risque de fractures (Staessens, 1999).

En 2006, Akesson *et coll.* ont rapporté des troubles osseux par des mécanismes indépendants des troubles rénaux, et pour des imprégnations en cadmium inférieures à celles associées à la néphropathie. Ces travaux concernaient uniquement des populations adultes féminines.

En 2009, l'EFSA (EFSA, 2009b) avait déjà conclu qu'il était pertinent de considérer les effets toxiques au niveau osseux. Toutefois des données complémentaires s'avéraient nécessaires pour retenir ces effets, dans l'objectif de construire une DJA.

Le JECFA en 2010 n'avait pas non plus retenu les effets osseux comme effet critique dans son évaluation (JECFA, 2010).

En 2011, puis 2012, Engström *et coll.* ont mené deux études épidémiologiques visant à étudier une corrélation entre une exposition au cadmium et une baisse de la densité osseuse (pouvant

entraîner une augmentation du risque d'ostéoporose ou de fractures) (Tableau 10). Ces deux études portaient sur des populations de femmes suédoises âgées de 56 à 69 ans (2 688 individus). A de faibles concentrations de cadmium urinaire ($< 1,0 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine), les auteurs ont mis en évidence une relation entre une exposition prolongée au cadmium et un risque d'ostéoporose ou de fractures osseuses. La concentration en cadmium urinaire la plus basse observée, liée à une exposition par ingestion est de $0,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine.

Tableau 10 : Risques d'ostéoporose et de fractures suite à une exposition prolongée au cadmium ($\text{CdU} > 0,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ créat) (Engström, 2011)

		ORs (IC _{95%})	
		∑ Femmes	Non-fumeuses
Col du fémur	$< 0,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ créat.	1,00 (réf)	1,00 (réf)
	$0,5-0,75 \mu\text{g.g}^{-1}$ créat	2,17 (1,51-3,11)	2,09 (1,12-3,93)
	$>0,75 \mu\text{g.g}^{-1}$ créat	2,45 (1,51-3,97)	3,47 (1,46-8,23)
Rachis lombaire	$< 0,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ créat.	1,00 (réf)	1,00 (réf)
	$0,5-0,75 \mu\text{g.g}^{-1}$ créat	1,30 (0,91-1,86)	1,17 (0,64 -2,15)
	$>0,75 \mu\text{g.g}^{-1}$ créat	1,97 (1,24-3,14)	3,26 (1,44-7,38)

Thomas *et coll.* (2011) ont étudié l'association entre cadmium alimentaire (estimé à partir de questionnaires et mesuré en $\mu\text{g.j}^{-1}$) et l'incidence des fractures dans une cohorte de plus de 20 000 hommes Suédois de 45 à 79 ans. Ils observent que des niveaux relativement bas d'exposition au cadmium induits par l'alimentation augmentent le risque de fracture chez les hommes. Cette relation est indépendante du tabagisme et plus accentuée chez les faibles consommateurs de fruits et légumes.

En 2016, l'étude de Wallin *et coll.* montre dans une cohorte d'hommes suédois de 70 à 81 ans un risque accru d'ostéoporose et une diminution de la densité osseuse associés à des niveaux relativement bas de cadmium urinaire (moyenne : $0,67 \mu\text{g/g}$ créat, étendue : $0,37-6,98 \mu\text{g.g}^{-1}$ créat). D'autres études récentes menées chez les hommes vont donc dans le même sens que chez les femmes (Thomas *et coll.*, 2011 ; annexe 6).

Récemment, en 2017, Moberg *et coll.* signalent que des niveaux élevés de cadmium sanguin ($>0,51 \mu\text{g.L}^{-1}$) n'augmentent pas le risque de fractures osseuses chez des femmes d'âge moyen (52-63 ans), mais doubleraient le taux de mortalité global (Moberg *et coll.*, 2017).

3.1.6 Effets cardiovasculaires relatifs à une exposition au cadmium

Un recensement des études épidémiologiques sur les effets cardiovasculaires du cadmium a été réalisé (Tellez-Plaza *et coll.*, 2012 ; Tellez-Plaza *et coll.*, 2013a et b ; Borné *et coll.*, 2015 ; Barregard *et coll.*, 2015). Ces études ont été menées sur des populations adultes composées d'hommes et de femmes (Tableau 11).

Ces études ont démontré un lien entre l'exposition au cadmium et le développement de l'athérosclérose d'une part, et une augmentation de la prévalence des maladies vasculaires en lien avec l'athérosclérose d'autre part.

Ces études, de par leur construction hétérogène en termes de population, du ratio homme/femme, de choix du marqueur d'effet, etc., n'ont pas été retenues pour le choix de l'effet critique. Toutefois, ces travaux viennent compléter les études épidémiologiques basées sur les effets osseux, puisqu'à des doses similaires ($0,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine), des effets cardiovasculaires ont été observés chez des hommes et des femmes.

Tableau 11 : Etudes épidémiologiques sur des effets cardiovasculaires du cadmium

	Tellez-Plaza et coll. EHP 2012	Tellez-Plaza et coll. Circ Card. Qual. Out. 2013c	Borné et coll. BMJ Open 2015	Barregard et coll. EHP 2015
Cohorte	NHANES (US)	Strong Heart Study (SHS) 1989 – 1991 US	Malmö Diet & Cancer MDC, 1991-1996, Suède → MDC-CC cohorte cardiovasculaire (6103 participants)	
Population	14 213	Indiens US/ Arizona, Oklahoma, Nord & Sud Dakota		
période	1999-2004			
Nbre	8 989 (4 497 femmes postménop)	2 864 (61% femmes (75% postménop)	4 378 (60% femmes)	4 819 (59% femmes)
Tranche d'âge	> 20 ans	45-74 ans	46-67 ans	46-67 ans
Suivi	Mortalité → déc 2006 Suivi 3,2 à 4,8 ans Mal. cardiovasculaires, cardiaques, coronarienne	2 examens (1993-1995; 1997-1999) Suivi ≈10ans incidence PAD* (mal. art. périphérique) Pression art.	Suivi sur 17 ans Insuffisance cardiaque Fibrillation auriculaire	Suivi sur 17 ans (→2010) Infarctus myocarde ou mortalité accident coronaire, attaque, AVC ischémique, mortalité cardiovasculaire
Paramètres*	CdB cotinine sérique CdU sur 2867 individ.	CdU	CdB	CdB (sang total) Cd érythrocytes
RESULTATS				
Cd sanguin	moy 0,44 µg.L ⁻¹		médiane 0,25 (0,02-5,07) µg.L ⁻¹	moy 0,46 µg.L ⁻¹ médiane 0,26 µg.L ⁻¹ P25-P75: 0,17-0,50 µg.L ⁻¹
Cd urinaire	moy 0,28 µg.g ⁻¹ créat.	Moy géom. 0,94 µg.g ⁻¹ créat		
	↗ mortalité (tt causes), mal cardiovasculaires, mal card. et coronarienne Avec ↗ CdB et CdU	↗PAD* Indice de pression systolique	Relation CdB et insuffisance cardiaque Mais pas de relation avec fibrillation auriculaire Q4 signt ≠ Q1	Assoc entre CdB et morbidité et mortalité cardiovasculaire Q4 signt ≠ Q1
	↗ risque à partir du 80è centile (CdB >0,8 µg.L ⁻¹ CdU > 0,57 µg.g ⁻¹ créat)	Relation CdU significative pour CdU >1,23 µg.g ⁻¹ créat	à partir de CdB>0,97 (0,49-5,07) µg.L ⁻¹ hommes, femmes	Q4 CdB (0,5-5,1) µg.L ⁻¹ médiane 0,99 µg.L ⁻¹ comparé à

				Q1 CdB (0,02-0,17) µg.L ⁻¹ médiane 0,13 µg.L ⁻¹
--	--	--	--	---

PAD : Pression artérielle diastolique

3.1.7 Mécanisme d'action génotoxique

L'interaction directe avec l'ADN semble d'importance mineure (pas d'interaction avec l'ADN dans un système acellulaire) et les tests de mutagenèse sont négatifs dans la plupart des essais sur les bactéries, négatifs chez la drosophile et n'induisent pas de mutation létale dominante chez la souris (IARC 2012). La génotoxicité du cadmium serait plutôt le résultat d'un mécanisme indirect.

3.1.8 Cancérogénicité

3.1.8.1 Chez l'Homme

3.1.8.1.1 Exposition par inhalation

La relation entre l'exposition au cadmium et l'incidence des cancers du poumon et 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 limitées aux travailleurs exposés de façon prolongée et à de fortes doses de cadmium (afin d'avoir une sensibilité suffisante). Des études récentes ont élargi le nombre de sujets en incluant les expositions à court terme et les faibles expositions au cadmium.

Une augmentation de l'incidence de cancers du poumon après exposition au cadmium est rapportée dans des cohortes américaines (employés d'usine de récupération de cadmium dans le Colorado) (Thun *et coll.*, 1985 re-analysé par Park 2012, puis Haney 2016 ; Stayner *et coll.*, 1992).

Une estimation de la dose associée à une augmentation de cancers du poumon serait nécessaire à l'étude de Thun (OEHHA, 2006) pour établir une VTR. 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, 1999).

Dans une étude de Sorahan *et coll.* (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, une augmentation des 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 coll.* (2007) sur 1462 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 coll.* (2009), comprenant 2422 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 pas non plus 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 coll.* (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 = 4,7 ; IC_{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.

3.1.8.1.2 Exposition par ingestion

Les résultats des études d'expositions environnementales (par voie orale) examinant l'association possible entre le cadmium urinaire et le risque de cancer (poumon, vessie, prostate, sein...) sont non concluants (ATSDR, 2012). Certaines études épidémiologiques et méta analyses ont montré une augmentation du cancer du sein, associée à une concentration urinaire de cadmium proche de 0,6 µg.g⁻¹ de créatinine (Lin *et coll.* 2016, Gallagher *et coll.* 2010). Cependant l'interprétation des résultats reste compliquée en raison des facteurs de confusion tels que d'éventuelles co-expositions qui rendent les résultats de ces études non exploitables.

3.1.8.2 Chez l'animal

Les études animales ont révélé que l'exposition aux composés du cadmium par différentes voies induisait des tumeurs. L'induction des tumeurs est influencée par la dose de cadmium et de 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 un niveau de preuve suffisant de la cancérogénicité du cadmium chez l'animal (IARC 2012).

3.1.8.2.1 Exposition par inhalation

Les études par inhalation pratiquées chez le rat 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 12,5, 25,0, et 50,0 µg.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 chlorure de cadmium et la survenue du cancer du poumon (Takenaka, 1983).

Le même protocole expérimental a été réalisé sur des rats Wistar mâles et femelles exposés à 30 ou 90 µg Cd.m⁻³ de chlorure, de poussières d'oxyde ou de fumées d'oxyde de cadmium ou à 90 µg Cd.m⁻³ de sulfate ou de sulfure de cadmium. Une augmentation de la survenue d'adénomes bronchio-alvéolaires, d'adénocarcinomes et de cancers épidermoïdes a été observée. L'exposition aux fumées d'oxyde de cadmium induit des effets moins importants (Glaser *et coll.* 1990).

Les études expérimentales sur des animaux exposés par inhalation ou injection ont fourni des preuves évidentes de la cancérogénicité du cadmium. Des différences de sensibilité sont constatées. Le hamster ne développe pas de cancer pulmonaire après exposition au cadmium par inhalation. Chez le rat, le cadmium provoque une variété de tumeurs dont des tumeurs malignes

(au point d'injection et dans les poumons par inhalation). Le JECFA a conclu que le cadmium est cancérigène par inhalation ou injection. (Waalkes et Rehm, 1994a et b, 1998).

3.1.8.2.2 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 a été 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 chez les rats ayant un régime adéquat en zinc, exposés à 50 et 100 ppm de cadmium ; et chez 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 leucémogènes du cadmium par voie orale (Waalkes, 1999 ; 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).

Selon l'ATSDR, la plupart des études réalisées par voie orale sur les animaux n'ont pas montré d'augmentation significative de l'incidence du cancer. L'effet cancer apparaîtrait à des doses supérieures à celle entraînant des effets sur d'autres organes tels que les reins.

Le risque de cancer retenu par le CIRC pour le cadmium est basé sur des études en milieu professionnel avec l'inhalation comme principale voie d'exposition (CIRC 2012).

Le CES VSR considère que l'action cancérigène du cadmium est liée à un mécanisme à seuil.

En conclusion, le CES considère que

- A. Pour une exposition orale, l'effet cancer ne peut être retenu comme effet critique car :**
- 1. Chez l'animal, il a été montré que des effets sur d'autres organes, notamment sur les reins, apparaissent à des doses inférieures à celles induisant le cancer.**
 - 2. Chez l'Homme, aucune étude ne permet de montrer clairement une association entre exposition orale et cancer. Les études portant sur l'association entre l'augmentation de certains types de cancer (sein par exemple) associée à une concentration urinaire de cadmium ne sont pas exploitables.**
- B. La publication récente d'études épidémiologiques (Engström *et coll.* 2011 et 2012, Wallin *et coll.* 2016) permet de retenir les effets osseux comme effet critique pour la construction d'une VTR chronique par voie orale, en remplacement des effets rénaux dont les marqueurs ont servi à l'établissement des valeurs de référence jusqu'en 2011.**
- C. La concentration en cadmium urinaire ([CdU]) à retenir, liée à une exposition par ingestion, est de 0,5 µg.g⁻¹ de créatinine.**

3.2 Analyse des VTR existantes

Actuellement, plusieurs VTR chroniques par voie orale toutes basées sur les effets rénaux (cf. Tableau 2) sont disponibles (EFSA, 2009a ; JECFA, 2010 ; ATSDR, 2012). La recherche bibliographique de nouvelles données toxicologiques sur le cadmium postérieures au travail de l'Anses en 2011 a mené les experts à considérer de nouvelles données scientifiques permettant d'élaborer une nouvelle VTR.

3.3 Choix de l'étude clé

Les experts ont retenu les études épidémiologiques d'Engström *et coll.* (2011 et 2012) comme études clés. Ces études mettent en évidence une corrélation entre une exposition au cadmium et une baisse de la densité osseuse (pouvant entraîner une augmentation du risque d'ostéoporose ou de fractures) chez des femmes suédoises âgées de 56 à 69 ans (2 688 individus). Cette relation a également été démontré chez les hommes (âge > 69ans) selon une étude récente (Wallin *et coll.*, 2016).

3.4 Choix de la dose critique

Les experts ont analysé la relation entre une exposition prolongée au cadmium et un risque d'ostéoporose ou de fractures osseuses à partir des articles d'Engström *et coll.* (2011 et 2012).

La concentration en cadmium urinaire de 0,5 µg.g⁻¹ de créatinine correspond à un NOAEL et a été choisie comme concentration critique.

Ainsi, sur la base de ce NOAEL, les experts ont choisi de retenir la concentration urinaire en cadmium de 0,5 µg.g⁻¹ de créatinine pour dériver la VTR.

3.5 Calcul de la VTR

L'exposition orale suite à l'ingestion de denrées alimentaires représentant la source principale d'exposition au cadmium pour les non-fumeurs, les experts ont choisi de construire une VTR par voie orale en utilisant le modèle cinétique de Kjellström et Nordberg (Kjellström et Nordberg, 1978) (cf. Annexe 8) qui permet de faire le lien entre les concentrations urinaires de cadmium et les valeurs d'exposition par voie orale.

Ce modèle permet de simuler l'absorption, l'accumulation et l'élimination du cadmium à travers huit compartiments qui représentent les poumons, le tractus gastro-intestinal, le sang (lui-même divisé en trois compartiments, le plasma, les érythrocytes et la métallothionéine), le foie, les reins et les « autres tissus ».

La capacité prédictive de ce modèle avait déjà fait l'objet d'une expertise par l'ATSDR (ATSDR, 2012) et l'Anses (Anses, 2012). Ce modèle permet la modélisation du transfert de cadmium du tractus digestif et/ou respiratoire vers le sang et les organes cibles. Par voie orale, le cadmium entre dans le tractus gastro-intestinal *via* l'alimentation ou l'ingestion d'eau. Le cadmium peut ensuite se lier aux protéines plasmatiques (par exemple l'albumine), les érythrocytes et les métallothionéines. A partir de ce compartiment sanguin, le cadmium est distribué au niveau hépatique, rénal et dans d'autres tissus. L'élimination se fait *via* les fèces et les urines.

Au regard de l'étude de Chaumont *et al.* (2013) relative à la population belge, il convient de préciser qu'en l'absence de données d'exposition externe relatives à ce pays, il n'est pas possible de vérifier la capacité prédictive de ce modèle, c'est-à-dire le lien entre exposition externe (alimentation) et dose interne (cadmiurie), pour cette population.

Le modèle PBPK (Kjellström & Norberg 1978) a également permis d'estimer l'évolution de la concentration urinaire limite de cadmium (valeurs sanitaires repères du cadmium, en $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine en fonction de l'âge) à ne pas dépasser afin d'éviter d'atteindre un dépassement de la VTR interne ($0,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine à l'âge adulte) (cf. Annexe 7 - figure 3). Les valeurs reportées en annexe (cf. Annexe 7) sont données à titre indicatif et doivent être interprétées au regard des valeurs estimées du poids et de l'estimation de l'excrétion journalière de la créatinine urinaire.

La construction de la VTR du Cadmium par ingestion reposant sur des études épidémiologiques menées sur la population générale, il a été décidé de ne pas appliquer de facteur d'incertitude supplémentaire.

A partir de ce modèle, une VTR par voie orale a pu être dérivée. Ainsi, une Dose Journalière Tolérable de $0,35 \mu\text{g Cd.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ou une Dose hebdomadaire tolérable (DHT) de $2,45 \mu\text{g Cd.kg pc}^{-1}.\text{sem}^{-1}$ est compatible avec une concentration urinaire de cadmium n'excédant pas $0,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine, chez un adulte de 60 ans en supposant que l'ingestion soit la seule source d'exposition de cadmium.

Tableau 12 : VTR chronique par voie orale basée sur des effets osseux

Effet critique	Dose critique	VTR
Risque d'ostéoporose ou de fractures osseuses Engström <i>et coll.</i> (2011 et 2012)	Cadmium urinaire = $0,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine <u>Modélisation PBPK</u>	VTR = $0,35 \mu\text{g Cd.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$

3.6 Niveau de confiance

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance de la base de données : fort
- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : moyen.

La toxicité du cadmium sur l'os est établie, mais elle est encore peu documentée. Le mode d'action aux faibles doses n'est pas complètement élucidé.

- Niveau de confiance dans le choix de l'étude clé : fort.

Les études épidémiologiques d'Engström *et coll.* (2011 et 2012) sont très détaillées et bien argumentées. Elles ont été jugées robustes par les experts.

- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique : moyen.

N'ayant pas accès aux données individuelles, il n'a pas été possible de dériver une BMD à partir des études épidémiologiques d'Engström *et coll.* (2011 et 2012).

Un niveau de confiance global **moyen-fort** a été attribué à cette VTR.

3.6.1 Application de la VTR aux enfants

Les valeurs de référence citées précédemment ont été établies à partir d'études épidémiologiques de populations adultes qui avaient été exposées vie entière, c'est à dire dès l'enfance.

En conséquence, l'impact négatif éventuel d'une exposition infantile est pris en compte dans les manifestations toxiques au niveau rénal qui s'exprimeront plus tard à l'âge adulte, et les valeurs de référence établies protègent d'une toxicité rénale les adultes et les enfants.

Même si des travaux menés sur le développement staturo-pondéral (cf § 3.1.4) ont alerté sur de possibles dangers liés à une exposition au cadmium, il n'est pas possible de conclure en l'état actuel des connaissances sur la réalité ou l'ampleur du risque. Des études supplémentaires pourraient éventuellement permettre de statuer sur les effets spécifiques du cadmium dans le développement de l'enfant.

4 Conclusions et recommandations

En l'état actuel de l'expertise, le CES « Valeurs sanitaires de référence » propose :

- des valeurs sanitaires repères du cadmium (en $\mu\text{g/g}$ de créatinine en fonction de l'âge) à ne pas dépasser afin de respecter la **VTR de $0,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine à l'âge adulte** (Annexe 7 - tableau 14) ;
- une **VTR par ingestion pour le cadmium correspondant à la DJT de $0,35 \mu\text{g Cd.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (équivalent à une DHT de $2,45 \mu\text{g Cd.kg p.c}^{-1}.\text{sem}^{-1}$).**

Tableau 13 : VTR chronique par voie orale basée sur des effets osseux

Effet critique	Dose critique	VTR
Ostéoporose ou de fractures osseuses Engström <i>et coll.</i> (2011 et 2012)	Cadmium urinaire = $0,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine <u>Modélisation PBPK</u>	VTR = $0,35 \mu\text{g Cd.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ Niveau de confiance Moyen

5 Bibliographie

Date de fin de la bibliographie : Mars 2017

5.1 Publications

► Rapport

- AFSSA (2009). Etude individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires 2 - 2006-2007 (INCA 2). Afssa, Maisons-Alfort, France. 228 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER-Ra-INCA2.pdf>
- ANSES (2018). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le cadmium et ses composés. Avis de l'Anses et Rapport d'expertise collective. Saisine n°2007-SA-0425. 90 p. <https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapport-de-lanses-relatif-%C3%A0-levaluation-des-indicateurs-biologiques-d%E2%80%99exposition-e-0>
- ANSES (2018b). 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. Maisons-Alfort 134 p.
- ANSES (2017). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Rapport d'expertise collective. Saisine n°2016-SA-0248. 142 p. <https://www.anses.fr/fr/content/rapport-de-lanses-relatif-%C3%A0-lexpertise-en-vue-de-la-fixation-de-valeurs-limites-d%E2%80%99exposition>
- ANSES (2016). Avis et rapport de l'Anses relatif à l'exposition alimentaire des enfants de moins de 3 ans à certaines substances – Etude de l'Alimentation Totale Infantile (EAT infantile). Saisine n°2010-SA-0317. <https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-infantile>
- ANSES (2012). Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective : Valeur toxicologique de référence pour le cadmium et ses composés. Saisine n°2009-SA-0344. 100 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0344Ra.pdf>
- ANSES (2011a). Avis de l'Anses relatif à la révision des teneurs maximales en cadmium des denrées alimentaires destinés à l'homme. Saisine n°2011-SA-0194. 31 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2011sa0194.pdf>
- ANSES (2011b). Avis et rapport relatifs aux résultats de l'étude nationale de surveillance des expositions alimentaires aux substances chimiques (Etude de l'Alimentation Totale 2 - 2006-2010). Saisine n°2006-SA-0361. <https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-eat-2-l%E2%80%99anses-met-%C3%A0-disposition-les-donn%C3%A9es-de-son-analyse>

► Articles scientifiques

Abbas S., Khan K., Khan M. P., Nagar G. K., Tewari D., Maurya S. K., Dubey J., Ansari N. G., Bandyopadhyay S., Chattopadhyay N. (2013). Developmental exposure to As, Cd, and Pb

- mixture diminishes skeletal growth and causes osteopenia at maturity via osteoblast and chondrocyte malfunctioning in female rats. *Toxicol. Sci.* 134, 207–220.
- ACGIH. (2007), Cadmium. Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Proceedings of the American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
- Åkesson A, Bjellerup P, Lundh T, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Skerfving S, and Vahter M (2006). Cadmium-Induced Effects on Bone in a Population-Based Study of Women, *Environ Health Perspect.* 114(6): 830–834.
- Åkesson A, Barregard L, Bergdahl IA, Nordberg GF, Nordberg M, Skerfving S. (2014). Non-Renal Effects and the Risk Assessment of Environmental Cadmium Exposure. *Environ Health Perspect.* 122 (5) 431-438.
- Amzal B, Julin B, Vahter M, Wolk A, Johansson G and Åkesson A, (2009). Population toxicokinetic modeling of cadmium for health risk assessment. *Environ Health Perspect* 117 (8), 1293-1301.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2012). Toxicity profile for cadmium. U.S. Department of Health and Human Services.
- Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J. (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM, Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu. Report 711 701 025.
- Bao Q-S, Lu C-Y, Song H, Wang M, Ling W, Chen W-Q, Deng XQ, Hao YT, Rao S. (2009). Behavioural development of school-aged children who live around a multi-metal sulphide mine in Guangdong province, China: a cross-sectional study. *BMC Public Health.*, 9, 217.
- Barański B, Stetkiewicz I, Sitarek K, Szymczak W (1983). Effects of oral, subchronic cadmium administration on fertility, prenatal and post-natal progeny development in rats, *Arch Toxicol.* 54(4) 297-302.
- Baranski B. (1984). Effect of exposure of pregnant rats to cadmium on pre-natal and post-natal development of the young, *J Hyg Epidemio Microbio Immuno.* 29(3) 253-62.
- Barregard L, Sallsten G, Fagerberg B, Borné Y, Persson M, Hedblad B, Engström G (2015). Blood Cadmium Levels and Incident Cardiovascular Events during Follow-up in a Population-Based Cohort of Swedish Adults: The Malmö Diet and Cancer Study, *Environ Health Perspect*,
- Bhattacharyya, M. H., Whelton, B. D., and Peterson, P. D. (1982). Gastrointestinal absorption of cadmium in mice during gestation and lactation: II. Continuous exposure studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 66(3), 368-75.
- Bhattacharyya M.H (1983). Bioavailability of orally administered cadmium and lead to the mother, fetus and neonate during pregnancy and lactation: an overview. *Sci Total Environ* 28, 237-42.
- Bhattacharyya, M. H. (2009). Cadmium Osteotoxicity in Experimental Animals: Mechanisms and Relationship to Human Exposures. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238(3), 258–265. <http://doi.org/10.1016/j.taap.2009.05.015>
- Becker K., Kaus S., Krause C., et coll. (2002). German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health.* 205(4): 297-308.
- Bernard, A. (2016). Confusion about cadmium risks: the unrecognized limitations of an extrapolated paradigm. *Environ Health Perspect* 124:1–5.
- Bodo M, Balloni S, Lumare E, Bacci M, Calvitti M, Dell'Omo M, Murgia N, Marinucci L. (2010). Effects of sub-toxic Cadmium concentrations on bone gene expression program: results of an in vitro study. *Toxicol In Vitro.* 2010 Sep; 24(6):1670-80.

- Borné Y, Barregard L, Persson M, Hedblad B, Fagerberg B, Engström G, (2015). Cadmium exposure and incidence of heart failure and atrial fibrillation: a population-based prospective cohort study. *BMJ Open* 2015, 5.
- Brako E.E, Wilson AK, Jonah MM, Blum CA, Cerny EA, Williams KL, Bhattacharyya MH. (2003). Cadmium pathways during gestation and lactation in control versus metallothionein 1,2 knockout mice. *Toxicol Sci.*, 71 (2), 154-163.
- Buchet J.P., Lauwerys R., Roels H., Bernard A., Bruaux P., Claeys F., Ducoffre G., de Plaen P., Staessen J., Amery A., Lijnen P., Thijs L., Rondia D., Sartor F., Saint Remy A., Nick L., (1990). Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 336(8717), 699-702.
- Cao Y, Chen A, Radcliffe J, Dietrich KN, Jones RL, Caldwell K, Rogan W J. (2009). Postnatal cadmium exposure, neurodevelopment, and blood pressure in children at 2, 5, and 7 years of age. *Environ Health Perspect* 117:1580–1586.
- Caride A, Fernández-Pérez B, Cabaleiro T, Bernárdez G, Lafuente A., (2010), Cadmium chloride exposure modifies amino acid daily pattern in the mediobasal hypothalamus in adulte male rat. *J Appl Toxicol.*, 30(1), 84-90.
- Chaumont, A., Voisin, C., Deumer, G., Haufroid, V., Annesi-Maesano, I., Roels, H., Thijs, L., Staessen, J., Bernard, A., (2013). Associations of urinary cadmium with age and urinary proteins: further evidence of physiological variations unrelated to metal accumulation and toxicity. *Environ Health Perspect* 121, 1047-1053.
- Chaumont A., de Winter F., Dumont X., et coll. (2011). The threshold level of urinary cadmium associated with increased urinary excretion of retinol-binding protein and beta2-microglobulin: a re-assessment in a large cohort of nickel-cadmium battery workers. *Occupational and Environmental Medecine.* 68(4): 257-264.
- Ciesielski T, Weuve J, Bellinger DC, Schwartz, Lanphear J B, Wright R O., (2012). Cadmium exposure and neurodevelopmental outcomes in U.S. children. *Environ Health Perspect* 120:758–763.
- CIRC (IARC), International Agency for Research on Cancer, 2012. Cadmium. Vol 100C. 121-145.
- CIRC (IARC), International Agency for Research on Cancer, 1993. Cadmium and cadmium compounds. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 58: 119–237.
- Clancy B, Finlay BL, Darlington RB, Anand KJ., (2007), Extrapolating brain development from experimental species to human. *Neurotoxicol.*, 28(5), 931-7.
- Cortona G, Apostoli P, Toffoletto F, Baldasseroni A, Ghezzi I, Goggi E, Fornari S, Alessio L, (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.
- Desi I., Nagymajtenyi L, Schulz H., (1998). Behavioural and neurotoxicological changes caused by cadmium treatment of rats during development, *J Appl Toxicol.*, 18(1), 63-70.
- EC (European Commission) (2007). European Union Risk Assessment Report. Cadmium metal and oxide. CAS No: 7440-43-9. EINECS No: 231-152-8. <<http://ecb.jrc.it/home.php?CONTENU=/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/>>.
- EFSA (2009a). Cadmium in food. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. *The EFSA Journal* 980, 1-139.
- EFSA (2009b). Meta-analysis of Dose-Effect Relationship of Cadmium for Benchmark Dose Evaluation1. Prepared by the Assessment Methodology Unit EFSA Scientific Report (2009) 254, 1-62.
- EFSA (2011a). Comparison of the Approaches Taken by EFSA and JECFA to Establish a HBGV for Cadmium. *The EFSA Journal* 2011; 9(2):2006.

- EFSA (2011b). Statement on tolerable weekly intake for cadmium. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). The EFSA Journal 2011; 9(2):1975.
- Engström A. (2011). Cadmium As A Risk Factor For Osteoporosis And Fractures In Women, Academic thesis at Karolinska Institutet, Institute of Environmental Medicine, Sweden
- Engström A, Michaëlsson K, Suwazono Y, Wolk A, Vahter M, Akesson A. (2011). Long-term cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a population-based study among women. J Bone Miner Res. 2011 Mar; 26(3):486-95.
- Engström A., Michaëlsson K., Vahter M., Julin B., Wolk A., Åkesson A., (2012), Associations between dietary cadmium exposure and bone mineral density and risk of osteoporosis and fractures among women, *Bones* 50 (2012) 1372-1378.
- FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/ World Health Organization), 2004. Evaluation of certain food additives (Sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 922, 2004.(2003, TRS 922-JECFA 61). <<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v52je22.htm>>.
- Fantino, M. (2005). Etude SFAE sur la consommation alimentaire des nourrissons et enfants en bas âge français de 1 mois à 36 mois - Analyse des données nutritionnelles (rapport non publié).
- Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. (2011). Cadmium. In 'Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement – Tome 1'. (Institut de veille sanitaire: Saint-Maurice, France).
- Forns J, Fort M., Casasa M. Cáceresa A., Guxensa M., Gascona M, Garcia-Estebana R., Julveza J., Grimaltd J-O, Sunyera J., 2014, Exposure to metals during pregnancy and neuropsychological development at the age of 4 years, *NeuroToxicology*, 40,2014, 16–22.
- Fournier A, Achard JM. (Validation of 24-hour urine sampling by estimation of the 24-hour creatinuria according to the Cockcroft and Gault formula). *Nephrologie*. 2000; 21(1):27-8. French.
- Gardner RM, Kippler M, Tofail F, Bottai M, Hamadani J, Grandér M, Nermell B, Palm B, Rasmussen KM, Vahter M., 2013, Environmental exposure to metals and children's growth to age 5 years: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2013 Jun 15; 177(12):1356-67.
- Glaser, U., D. Hochrainer, F.J. Otto and H. Oldiges. 1990. Carcinogenicity and toxicity of four cadmium compounds inhaled by rats. *Toxicol. Environ. Chem.* 27(1-3): 153-162.
- Gupta A *et coll.*, 1991. Gestational cadmium exposure and brain development: a biochemical study. *Ind Health*, 29(2), 65-71.
- Haddam, N., Samira, S., Dumont, X., Taleb, A., Lison, D., Haufroid, V., Bernard, A., 2011. Confounders in the assessment of the renal effects associated with low-level urinary cadmium: an analysis in industrial workers. *Environ Health* 10, 37.
- Hanson M.L *et coll.*, 2012. Prenatal cadmium exposure alters postnatal immune development and function. *Toxicol Appl Pharmacol*, 261(2), 196-203.
- Haney Jr J., 2016. Development of an inhalation unit risk factor for cadmium. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 77, 175-183.
- Health Canada. 1996b. Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List. Supporting Documentation: Health-Based Tolerable Daily Intakes/Concentrations and Tumourigenic Doses/Concentrations for Priority Substances (Unedited Version). This is the supporting document for Health Canada (1996a). Available at: <http://www.tera.org/iter/HCPSSL1supportdoc.pdf>
- Heilmaier H.E *et coll.*, 1987. Metallothionein, cadmium, copper and zinc levels of human and rat tissues. *Toxicol Letters*, 38(3), 205-211.
- INERIS. 2014. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Cadmium et dérivés. 60 p.

- IPCS, International Programme on Chemical Safety, 1992. Cadmium. Environmental Health Criteria 134, World Health Organization, Geneva.
- Järup L, Hellstrom L, Alfven T, *et coll.*, 2000. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med* 57 (10), 668-672.
- Järup, L. and Åkesson, A., Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009. 238(3): p. 201-208.
- Järup, L., Berglund, M., Elinder, C.G., Nordberg, G., and Vahter, M., Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health*, 1998. 24 Suppl 1: p. 1-51.
- JECFA, 2010. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Who food additives Series 64. Seventy-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (Internet). World Health Organization; 2011. Disponible sur: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v64je01.pdf>.
- Jeong KS, Park H, Ha E, Hong Y-C, Ha M, Park H, *et coll.*, 2015. Performance IQ in children is associated with blood cadmium concentration in early pregnancy. 2015, *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem* 30, 107-11.
- Julin B, Wolk A, Thomas L D, Åkesson A, 2013a. Exposure to cadmium from food and risk of cardiovascular disease in men: a population-based prospective cohort study, *Eur J Epidemiol* 28:837–840.
- Julin B, Bergkvist C, Wolk A, Thomas L D, Åkesson A, 2013b. Cadmium in diet and risk of cardiovascular disease in women, *Epidemiology*, 24, 6, 880-885.
- Kaufman AS. 2001. Do low levels of lead produce IQ loss in children? A careful examination of the literature. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.*, 16(4), 303-41.
- Kaufman AS. 2001. How dangerous are low (not moderate or high) doses of lead for children's intellectual development? *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.*, 16(4), 403-31.
- Kim Y, Ha E-H, Park H, Ha M, Kim Y, Hong Y-C, *et coll.*. 2013. Prenatal lead and cadmium co-exposure and infant neurodevelopment at 6 months of age: the Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Neurotoxicology*. 35, 15-22.
- Kido T., Sunaga K., Nishijo M., *et coll.*. 2004. The relation of individual cadmium concentration in urine with total cadmium intake in Kakehashi River basin, Japan. *Toxicology Letters*. 152(1): 57-61.
- Kippler M, Tofail F, Hamadani JD., Gardner R *et coll.*, 2012b. Early-Life Cadmium Exposure and Child Development in 5-Year-Old Girls and Boys: A Cohort Study in Rural Bangladesh. *Environ Health Perspect* 120:1462–1468.
- Kjellström T, Nordberg GF, 1978. A kinetic model of cadmium metabolism in the human being. *Environ Res* 16:248–269.
- Klaassen C.D *et coll.*, 2009. Metallothionein protection of cadmium toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 238(3), 215-220.
- Klotz K, Weistenhöfer W, Drexler H. 2013. Determination of cadmium in biological samples. *Met Ions Life Sci.*, 11, 85-98.
- Kobayashi E., Suwazono Y., Uetani M., *et coll.*. 2005. Association between lifetime cadmium intake and cadmium concentration in individual urine. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 74(5): 817-821. Kippler M, Wagatsuma Y, Rahman A, *et coll.*, 2012a. Environmental exposure to arsenic and cadmium during pregnancy and fetal size: A longitudinal study in rural Bangladesh. *Reprod. Toxicol* 34, 504–511.
- Kordas K., Ardoino G., Coffman Donna L, *et coll.*, "Patterns of Exposure to Multiple Metals and Associations with Neurodevelopment of Preschool Children from Montevideo, Uruguay," *Journal of Environmental and Public Health*, vol. 2015, Article ID 493471.

- INRS. (2012). Cadmium. In 'Base Biotox'. (Institut National de Recherche et de Sécurité: Paris, France). Available on website <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/biotox.html> consulted August 2012.
- Lafuente A *et coll.*, 2002. Possible role of glutamate, aspartate, glutamine, GABA or taurine on the hypothalamic pituitary axis activity in adult male rats. *Biometals*, 15(2), 183-187.
- Lafuente A *et coll.*, 2003. Are cadmium effects on plasma gonadotropins, prolactin, ACTH, GH and TSH levels, dose dependent? *Biometals*, 16(2), 243-50.
- Larsson S C, Wolk A, 2015. Urinary cadmium and mortality from all causes, cancer and cardiovascular disease in the general population: systematic review and meta-analysis of cohort studies, *International Journal of Epidemiology*, 2015, 1–10.
- Lin M, Doyle P, Wang D, Hwang Y-H, Chen P-C, 2011. Does prenatal cadmium exposure affect fetal and child growth? *Occup Environ Med* 2011;68;641-646.
- Lynes M.A & al., 2006. Metallothionein and anti-metallothionein, complementary elements of Cd-induced renal disease. *Toxicological Science*, 91(1), 1-3.
- Mage DT, Allen RH, Kodali A, 2008. Creatinine corrections for estimating children's and adult's pesticide intake doses in equilibrium with urinary pesticide and creatinine concentrations. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2008 Jul;18(4):360-8.
- Messner B, Bernhard D, 2010. Cadmium and cardiovascular diseases: cell biology, pathophysiology, and epidemiological relevance, *Biometals* 23, 811–822.
- Moberg L, Nilsson PM, Samsioe G, Sallsten G, Barregard L, Engström G, Borgfeldt C, 2017. Increased blood cadmium levels were not associated with increased fracture risk but with increased total mortality in women: the Malmö Diet and Cancer Study. *Osteoporos Int*. 2017 28(8), 2401-2408.
- Nagymajtenyi L & al., 1997. Behavioural and functional neurotoxicological changes caused by cadmium in a three-generational study in rats. *Hum Exp Toxicol.*, 16(12), 691-699.
- Nakanishi T., 2007. The problem of species comparison of developmental toxicity: can we extrapolate human developmental toxicity induced by environmental chemicals from the data on rodents? *Yakugaku Zasshi*, 127(3), 491-500.
- Nawrot T, Geusens P, Nulens TS, Nemery B. 2010. Occupational cadmium exposure and calcium excretion, bone density, and osteoporosis in men. *J Bone Miner Res*. 2010 Jun; 25(6):1441-5.
- Nishimura *et coll.*, 1992. Localization of metallothionein in the brain of rat and mouse. *The J of Histochemistry and cytochemistry*, 40(2), 309-315.
- Nogawa K., Honda R., Kido T., Tsuritani I., Yamada Y., Ishizaki M., Yamaya H., 1989. A dose-response analysis of cadmium in the general environment with special reference to total cadmium intake limit. *Environ. Res.* 48, 7-16.
- Ortega J *et coll.*, 2012. Cadmium as an endocrine disruptor: correlation with anterior pituitary redox and circadian clock mechanisms and prevention by melatonin. *Free Radical Biology and Medicine*, 53(12), 2287-97.
- Park R M, Stayner L T, Petersen M R, Finley-Couch M, Hornung R, Rice C 2012. Cadmium and lung cancer mortality accounting for simultaneous arsenic exposure. *Occup Environ Med*. 2012 May ; 69(5): 303–309.
- Penkowa M., 2002. Metallothionein expression and roles in the central nervous system. *Biomed Rev.*, 13, 1-15.
- Peterson Gruvé K., 2003. Lactational Transfer of cadmium in rodents-CNS effects in the offspring. *Acta Universitatis Agriculturae Sueciae Veterinaria* 150, 1-41.
- Prozialeck W. C., Edwards J. R. 2010. Early biomarkers of cadmium exposure and nephrotoxicity. *Biometals*. 23(5): 793-809.

- Rastogi R.B., 1977. Cadmium alters behaviour and the biosynthetic capacity for catecholamines and serotonin in neonatal rat brain. *J Neurochem.*, 28(4), 789-94.
- Remer T, Neubert A, Maser-Gluth C., 2002. Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research. *Am J Clin Nutr.* 2002 Mar;75(3):561-9.
- Rodríguez-Barranco M, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Alguacil J, Gil F, González-Alzaga B, *et coll.*, 2013. Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioural disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ.* 1 juin 2013; 454-455:562-77.
- Rodríguez-Barranco M, Lacasaña M, Gil F, Lorca A, Alguacil J, Rohlman DS, *et coll.*, 2014. Cadmium exposure and neuropsychological development in school children in southwestern Spain. *Environ Res.* 134, 66-73.
- Santé publique France. Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006). Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). Institut de veille sanitaire, Université de Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers, 2007, 74 p.
- Schoeters G *et coll.*, 2006. Cadmium and children: exposure and health effects. *Acta Paediatr Suppl.*, 95(453), 50-4.
- SCOEL. (2010). SCOEL/SUM/138 cadmium and its inorganic compounds. Recommendation from the SCOEL. (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Luxembourg, France). 26 p.
- Shimbo S., Zhang Z.W., Moon C.S., *et coll.* 2000. Correlation between urine and blood concentrations, and dietary intake of cadmium and lead among women in the general population of Japan. *International Archive of Occupational and Environmental Health.* 73(3):163-70.
- Smith M.J., 1982. Postnatal cadmium exposure and long term behavioral changes in the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol.*, 4(3), 283-7.
- Solaiman D *et coll.*, 2001. Increased metallothionein in mouse liver, kidneys and duodenum during lactation. *Toxicol Sciences*, 60, 184-192.
- Staessen *et coll.*, 1999. Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. *The Lancet*, 353, 9159, 1140-1144.
- Stolakis V *et coll.*, 2013. Development neurotoxicity of cadmium on enzyme activities of crucial offspring rat brain regions. *Biometals*, 26(6), 1013-21.
- Sughis M, Penders J, Haufroid V, Nemery B, Nawrot TS. 2011. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in children: a cross-sectional study. *Environ Health.* 2011 Dec 8; 10:104.
- Sun H, Chen W, Wang D, Jin Y, Chen X, Xu Y. 2014. The effects of prenatal exposure to low-level cadmium, lead and selenium on birth outcomes. *Chemosphere.* 2014 Aug; 108:33-9.
- Takeda *et coll.*, 1999. 109Cd transport in rat brain, *Brain Res Bull.*, 49(6), 453-7.
- Takenaka, S., H. Oldiges, H. Konig, D. Hochrainer, and G. Oberdorster. 1983. Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in Wistar rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 70: 367-373.
- Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Menke A, Crainiceanu C M, Pastor-Barriuso R, Guallar E, 2012. Cadmium Exposure and All-Cause and Cardiovascular Mortality in the U.S. General Population, *Environmental Health Perspectives*, 120, 7, 1017-1022.
- Tellez-Plaza M, Guallar E, Howard B V, Umans J. G, Francesconi K A, Goessler W, Silbergeld E K, Devereux R B, Navas-Acien A, 2013a. Cadmium Exposure and Incident Cardiovascular Disease, *Epidemiology.* ; 24(3), 421-429.

- Tellez-Plaza M, Jones M R, Dominguez-Lucas A, Guallar E, Navas-Acien A, 2013b. Cadmium Exposure and Clinical Cardiovascular Disease: a Systematic Review, *Curr Atheroscler Rep.*; 15(10).
- Tellez-Plaza M., Guallar E, Fabsitz R R., Howard B. V., Umans J. G., Francesconi K. A., Goessler W., Devereux R. B., Navas-Acien A., 2013c, Cadmium Exposure and Incident Peripheral Arterial Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:626-633.
- Thomas LD, Michaëlsson K, Julin B, Wolk A, Åkesson A. Dietary cadmium exposure and fracture incidence among men: a population-based prospective cohort study. 2011. *J Bone Miner Res.* 2011 Jul; 26(7):1601-8.
- Tian L-L, Zhao Y-C, Wang X-C, Gu J-L, Sun Z-J, Zhang Y-L, *et coll.*. 2009. Effects of gestational cadmium exposure on pregnancy outcome and development in the offspring at age 4.5 years. *Biol Trace Elem Res.*, 132(1-3), 51-9.
- Torrente M, Colomina MT, Domingo JL. 2005. Metal concentrations in hair and cognitive assessment in an adolescent population. *Biol Trace Elem Res.*,104(3), 215-21.
- Tsuchiya K, 1969. Causation of the Ouch-Ouch disease (Itai-Itai Byo)-An Introductory Review-Part II Epidemiology and evaluation. *Keio J. Med.* 18: 195-211.
- U.S. EPA. 1985. Drinking Water Criteria Document on Cadmium. Office of Drinking Water, Washington, DC. (Final draft)
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; 2008. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008 Apr ;61(4):344-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008.
- Waalkes MP1, Diwan BA, 1999. Cadmium-induced inhibition of the growth and metastasis of human lung carcinoma xenografts: role of apoptosis. *Carcinogenesis.* Jan ;20(1):65-70.
- Waalkes MP1, Rehm S, 1992. Carcinogenicity of oral cadmium in the male Wistar (WF/NCr) rat: effect of chronic dietary zinc deficiency. *Fundam Appl Toxicol.* Nov ;19(4):512-20.
- Wahdan M.H *et coll.*, 2014. Effect of cadmium exposure on the structure of the cerebellar vermis of growing male albino rat. *Int Res J Appl and basic Sciences*, 8(2), 163-176.
- Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Karlsson MK, Lorentzon M, Ohlsson C, Mellström D. 2016. Low-Level Cadmium Exposure Is Associated With Decreased Bone Mineral Density and Increased Risk of Incident Fractures in Elderly Men: The MrOS Sweden Study. *J Bone Miner Res.* 2016 Apr; 31(4):732-41.
- Wang B *et coll.*, 2013. Cadmium and its neurotoxic effects. *Oxidat Medicine and cellular Longevity*, 2013.
- Wang B *et coll.*, 2014. BNIP3 Upregulation by ERK and JNK Mediates Cadmium-Induced Necrosis in Neuronal Cells. *Toxicol Sci.*, 140(2), 393-402.
- Whelton BD *et coll.*, 1993. Cadmium-109 metabolism in mice IV Diet versus maternal stores as a source of cadmium transfer to mouse fetuses and pups during gestation and lactation. *J Tox Envir Health.*, 40(4), 531-46.
- WHO Food additives, 2001, Series 46 : Cadmium.
- Wright RO, Amarasinghwardena C, Woolf AD, Jim R, Bellinger DC, 2006. Neuropsychological correlates of hair arsenic, manganese, and cadmium levels in school-age children residing near a hazardous waste site. *Neurotoxicology.* 2006;27(2):210-6.
- Yang Z *et coll.*, 2007, Cadmium-induced toxicity in rat primary mid-brain neuroglia cultures: role of oxidative stress from microglia. *Toxicol Sciences*, 98(2), 488-494.
- Yousef S, Adem A, Zoubeidi T, Kosanovic M, Mabrouk AA, Eapen V. 2011. Attention deficit hyperactivity disorder and environmental toxic metal exposure in the United Arab Emirates. *J Trop Pediatr.*, 57(6), 457-60.

Zhang Y.M *et coll.*, 2009. Lipid peroxidation and ultrastructural modifications in brain after perinatal exposure to lead and/or cadmium in rat pups. *Biomed Envir Sciences*, 22, 423-429.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine

2015 -SA- 0 1 4 0



COURRIER ARRIVE

22 JUIN 2015

DIRECTION GENERALE

Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie
 Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes
 Ministère du travail, de l'emploi, de la formation professionnelle et du dialogue social
 Ministère de l'agriculture, de l'agro-alimentaire et de la forêt
 Ministère de l'économie, de l'industrie et du numérique

N°113

Paris le 27 AVR. 2015

Le Directeur général de la santé

La Directrice générale de la prévention des risques

Le Directeur général du travail

Le Directeur général de l'alimentation

La Directrice générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

à

Monsieur le Directeur général
 de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de
 l'alimentation, de l'environnement et du travail
 14, rue Pierre et Marie Curie
 94701 MAISONS-ALFORT Cedex

Objet : Exposition au cadmium – Propositions de valeurs toxicologiques de référence par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques (sang, urines, ...) et de niveaux en cadmium dans les matières fertilisantes et supports de culture permettant de maîtriser la pollution des sols agricoles et la contamination des productions végétales.

Le cadmium est un métal lourd ubiquitaire qui se retrouve dans les différents compartiments de l'environnement (sols, eau, air) du fait de sa présence à l'état naturel dans la croûte terrestre et des apports anthropiques liés aux activités industrielles et aux pratiques agricoles. Le cadmium pénètre facilement dans les végétaux par leurs racines et il entre ainsi dans la chaîne alimentaire.

Chez l'homme, une exposition prolongée au cadmium par voie orale induit une atteinte tubulaire rénale mise en évidence par une micro-protéinurie. Une fragilité osseuse, des troubles de la reproduction ont également été rapportés, ainsi qu'un risque accru de cancer ayant donné lieu à un classement comme « cancérogène pour l'homme » (groupe 1) par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en 1993 et dans la catégorie 2¹ par l'Union Européenne en 2004.

Selon l'avis et le rapport de l'Anses sur la deuxième étude de l'alimentation totale (EAT2) de juin 2011, la source principale d'exposition de la population générale au cadmium est l'alimentation. L'exposition alimentaire des français par le cadmium semble en augmentation importante (+ 400 %) par rapport à l'étude précédente EAT1 parue en 2004. Un dépassement de la valeur toxicologique de référence (VTR) définie par l'EFSA en 2009 est constaté chez 0,6% des adultes et 15% des enfants. L'agence nationale s'est autosaisie sur les suites à donner à cette deuxième EAT, en

¹ Correspondant à la catégorie 1B actuelle définie par le règlement (CE) N° 1272/2008 : substance présumée cancérogène chez l'être humain

particulier sur le cadmium, pour lequel il s'agit d'identifier l'origine de la forte augmentation des estimations entre les deux études.

La pollution d'origine industrielle peut sensiblement augmenter l'exposition au cadmium des populations riveraines. Pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre de la gestion des sites et sols pollués, le choix des VTR est défini par la note d'information DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence. La VTR utilisée doit ainsi être publiée dans l'une des 8 bases de données (Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA ou EFSA). Il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'Anses ou, à défaut, les VTR qu'elle a sélectionnées parmi les VTR disponibles dans ces bases de données. A ce propos, le Comité mixte d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires et les contaminants (JECFA) a, en 2010, fixé comme VTR par ingestion, la dose mensuelle tolérable provisoire (DMTP) de $25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de poids corporel. En 2011, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a reconduit comme VTR par ingestion la dose hebdomadaire tolérable de $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de poids corporel, qu'elle avait établie en 2009. La VTR à utiliser dans le cadre de la gestion des sites et sols pollués par du cadmium n'a, à ce jour, pas été définie au niveau national.

En outre, l'action 24 du Plan National Santé Environnement 3 (PNSE3) prévoit d'évaluer la pertinence et la faisabilité d'actions de dépistage ou de surveillance des imprégnations des populations exposées aux métaux tels que le cadmium sur les sites concernés prioritaires, de les mettre en œuvre le cas échéant et de diffuser des informations de prévention en fonction des résultats. Au niveau national, il n'a toutefois pas été fixé de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques pour un dépistage.

Cependant, diverses valeurs sanitaires repères ont, d'une part, été utilisées dans le cadre d'études menées par l'InVS et, d'autre part, recommandées par des organismes sanitaires européens et internationaux. Dans l'étude relative à l'évaluation de l'exposition à des sols pollués au plomb, au cadmium et à l'arsenic en Aveyron (InVS, 2008), les valeurs sanitaires repères du cadmium pour un dépistage ont été définies par des concentrations urinaires supérieures à la valeur de $2 \mu\text{g}$ de cadmium. g^{-1} de créatinine chez les adultes, et de $1 \mu\text{g}$ de cadmium. g^{-1} de créatinine chez les enfants. En 2011, l'InVS a publié les résultats de l'étude d'imprégnation de la population adulte française en divers polluants de l'environnement dont le cadmium (étude nationale nutrition santé ENNS 2006-2007). L'InVS soulignait que le JECFA recommandait que la cadmiurie ne dépasse pas la valeur de $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine ; le Comité scientifique sur la toxicité, l'écotoxicité et l'environnement (CSTEE-2004) recommandait que la cadmiurie ne dépasse pas la valeur $2 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine. En 2009, l'EFSA recommandait une valeur de cadmiurie inférieure à $1 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ créatinine.

Enfin, dans son avis de novembre 2011 relatif à la révision des teneurs maximales en cadmium des denrées alimentaires destinées à l'homme, l'Anses recommande, afin de réduire l'exposition de la population, d'agir sur le niveau de contamination des sources environnementales, en particulier au niveau des intrants (engrais contaminés, épandage des boues de station d'épuration, ...) à l'origine de la contamination des sols et des aliments.

Au niveau européen, les engrais inorganiques sont régis par le règlement (CE) n° 2003/2003 du Parlement européen et du Conseil du 13 octobre 2003, modifié par le règlement (UE) n° 463/2013 de la Commission du 17 mai 2013. Un projet de nouveau règlement est en cours d'élaboration, élargi à l'ensemble des matières fertilisantes (engrais minéraux et organiques, amendements minéraux et organiques (carbonates, dolomie, composts, lisiers, ...), supports de cultures, ...) incluant la fixation de valeurs limites en contaminants. La fixation de telles valeurs concernera donc le cadmium dans l'ensemble des matières fertilisantes et supports de culture. Dans ce contexte, la France soutient la récente proposition de la Commission européenne de soumettre au Comité Scientifique des Risques Sanitaires et Environnementaux (SCHER) l'étude de 2013 de Fertilizer Europe² pour évaluation notamment en termes sanitaires. En effet, au vu de ces nouvelles données, il apparaît nécessaire de mettre à jour l'analyse³ du Comité scientifique sur la toxicité, l'écotoxicité et l'environnement (CSTEE devenu le SCHER) datant de 2002.

² Revisiting and updating the effect of phosphate fertilizers to cadmium accumulation in European agricultural soils.

³ Member State assessments of the risk to health and the environment from cadmium in fertilizers.

Au regard de ces éléments, nous souhaitons donc recueillir votre avis, sur les questions suivantes :

- 1- Pour les populations riveraines de sites pollués susceptibles d'être surexposées au cadmium :
 - quelles valeurs toxicologiques de référence par ingestion (adultes, enfants, ...) faut-il retenir dans le cadre de la réalisation des évaluations quantitatives des risques sanitaires ?
 - quelles valeurs sanitaires repères du cadmium faut-il retenir dans les milieux biologiques (sang, urine, ...), selon l'âge, dans le cadre de la prise en charge sanitaire ?
- 2- Pour les populations de travailleurs en contact avec des matières fertilisantes, des produits ou procédés impliquant du cadmium, ou intervenant sur des sites pollués, et à la lumière des informations qui pourraient être obtenues dans le cadre de la saisine adressée à l'InVS sur le même sujet :
 - les risques liés à l'exposition au cadmium dans ces contextes professionnels sont-ils bien évalués aux titres des réglementations santé et sécurité au travail (à l'aide d'une enquête de filière par exemple) ?
 - quels sont les niveaux de contamination qui pourraient être estimés selon les activités ou situations professionnelles ?
 - quelles conclusions peuvent en être tirées en comparaison des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) et des valeurs limites biologiques (notamment celles recommandées par l'Anses) ?
- 3- Dans l'ensemble des matières fertilisantes et supports de culture, quels seraient les niveaux en cadmium permettant, en prenant en compte les travaux européens susmentionnés et la spécificité de ces produits, de maîtriser la pollution des sols agricoles et la contamination des productions végétales ?

Votre avis sur les valeurs sanitaires repères du cadmium dans les milieux biologiques sera établi en lien avec l'InVS, en copie de cette saisine.

Nous saisissons parallèlement l'Institut de veille sanitaire concernant, d'une part, la communication des résultats de l'enquête d'imprégnation par le cadmium chez l'enfant de 6 mois à 6 ans et, d'autre part, l'établissement de valeurs de référence du cadmium dans les milieux biologiques (sang, urine...).

Nous vous remercions de bien vouloir nous transmettre le rapport final concernant le point 1 de cette saisine dans le délai de six mois. Le rapport final concernant les points 2 et 3 sera transmis dans le délai de 18 mois.

Le Directeur général de la santé

Benoit VALLET

Le Directeur général du travail

Yves STRUILLLOU

La Directrice générale
de la concurrence, de la consommation
et de la répression des fraudes

Nathalie HOMOBONO

La Directrice générale de la prévention
des risques

Patricia BLANC

Le Directeur général de l'alimentation

Patrick DEHAUMONT

Copie : Monsieur le directeur général de l'InVS

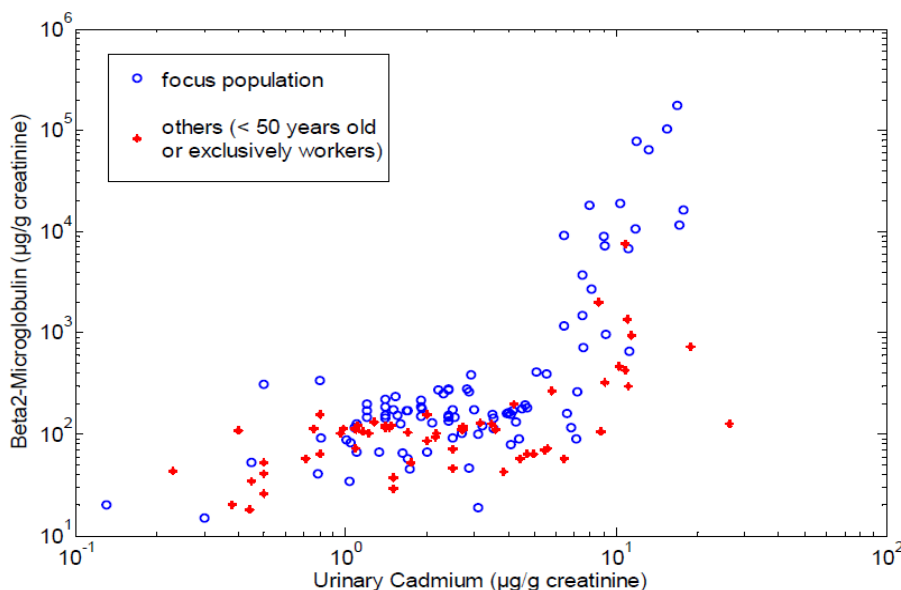
Annexe 2 : Comparaison des approches de l'EFSA (2009) et du JECFA (2010) pour l'établissement des valeurs de référence par voie orale

L'EFSA a examiné une base de données de près de 500 travaux et articles intégrant les effets rénaux ou osseux, avant de préciser sa stratégie pour la conduite de la méta-analyse des études épidémiologiques. Les critères de sélection des études étaient les suivants :

- cadmium urinaire exprimé en $\mu\text{g/g}$ de créatinine ;
- marqueurs rénaux ou osseux, exprimés au minimum en valeur moyenne avec l'écart type ;
- sélection de l'étude la plus pertinente et documentée en cas de travaux redondants ;
- covariables prises en compte : poids, âge, genre, ethnie, méthodes analytiques, type exposition (environnementale/professionnelle, coexpositions).

Parmi les études répondant à ces critères, 54 études portaient sur les marqueurs rénaux et 9 sur les marqueurs osseux (EFSA, 2009a et b). La β2M était l'indicateur le plus étudié parmi les marqueurs tubulaires (35 études), par rapport à l' $\alpha\text{-1M}$ (16), la NAG (N-acétyl- β -glucosaminidase) (27), la RBP (10), et la protéinurie (11). Les marqueurs osseux portaient sur la densité osseuse (5 études), le calcium sérique (5), la phosphatase alcaline (5) et l'hormone thyroïdienne (4).

L'EFSA a choisi de faire une méta-analyse des 35 études épidémiologiques étudiant la β2M en relation avec le cadmium urinaire, dont l'ensemble fournissait 165 couples de valeurs (moyennes avec leur écart-type) de CdU- β2M (figure 1). L'ensemble couvrait environ 30000 individus, mais les valeurs individuelles n'étaient pas disponibles. L'EFSA a analysé la typologie des populations représentées et a trié les populations en fonction de l'âge en focalisant l'analyse sur les individus de 50 ans et plus.



(a) Chaque point représente la moyenne géométrique de chaque sous-groupe de la population étudiée

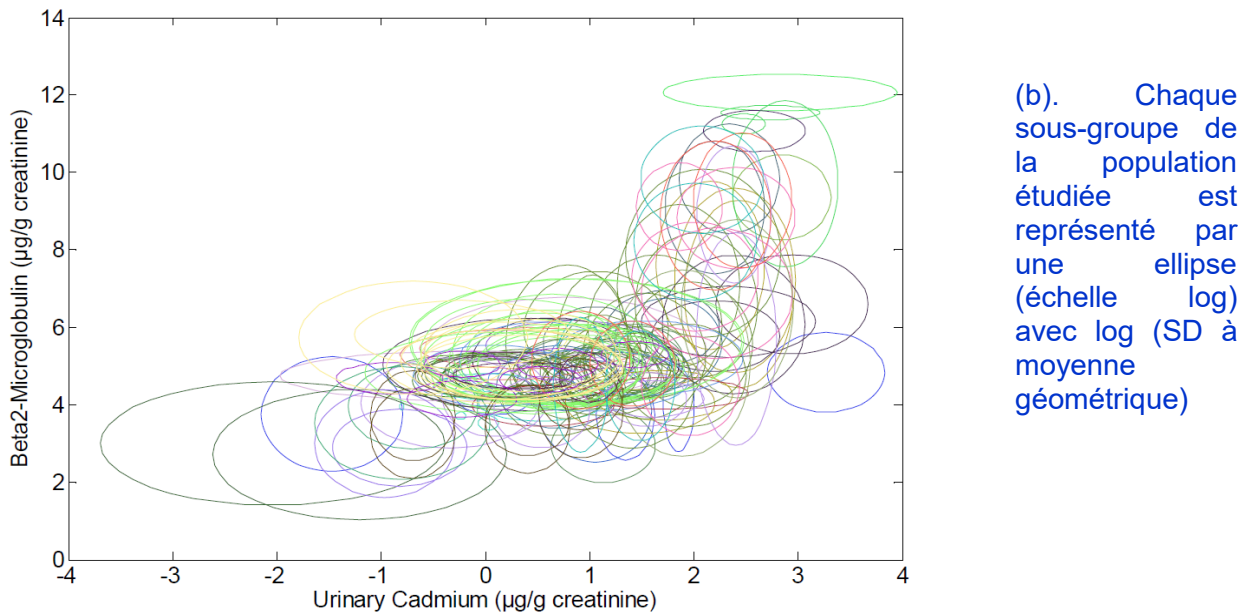


Figure 1 : Relations entre la β -2-microglobuline urinaire et la cadmiurie exprimées en $\mu\text{g/g}$ de créatinine pour l'ensemble des données : moyennes géométriques (a), représentation elliptique des sous-groupes soulignant la variabilité de CdU aux faibles doses (b) (EFSA, 2009b)

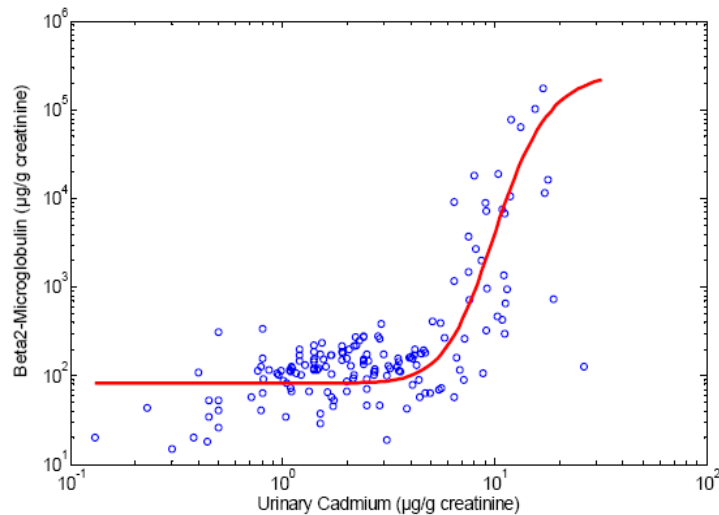
Analogies entre les deux approches EFSA (2009) et JECFA (2010)

Le JECFA a utilisé le même jeu de données que l'EFSA (à partir de 35 études épidémiologiques, valeurs moyennes et écart-type) pour la méta-analyse (FAO/WHO 2011, EFSA 2011a). La transformation du seuil de CdU critique en apport de cadmium alimentaire a été réalisée par les deux instances en utilisant également le même modèle toxicocinétique à un compartiment décrit par Amzal *et coll.* (2009) ; à ceci près que le JECFA y a introduit un paramètre statistique supplémentaire tenant compte de la demi-vie du cadmium (15 ans, contre 11,6 ans par Amzal), et a exprimé l'apport alimentaire avec un écart-type.

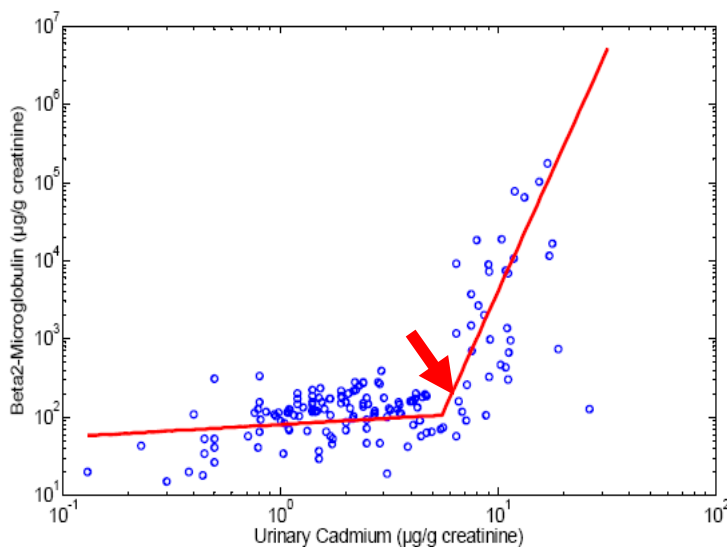
Différences entre les deux approches

Elles se situent dans la modélisation des données, le choix du point de référence pour dériver les valeurs guides, et le traitement des incertitudes :

- modèle de Hill adapté à la courbe en S des données, et approche benchmark dose pour l'évaluation des valeurs de BMDL5 (point de référence) par l'EFSA 2009 (figure 2a)
- modèle linéaire Piecewise et choix du point de rupture de pente comme point de référence pour la détermination de la valeur guide (point au-delà duquel l'augmentation de CdU peut être associée à des effets rénaux adverses pour le JECFA)
- approches statistiques tenant compte de la variabilité et des incertitudes sur CdU et β 2M dans le modèle concentrations-effets



Modèle de Hill ajusté au jeu complet de données selon une courbe en S (EFSA, 2009)



Modèle linéaire Piecewise ajusté au jeu complet des données,
→ Point de rupture de pente, point de référence (JECFA, 2010)

Figure 2 : Modélisation de l'ensemble des données : courbe en S modélisée par le modèle de Hill (EFSA, 2009) (haut) et modèle linéaire Piecewise indiquant le point de rupture de pente qui sera choisi comme point de référence par le JECFA (2010) (bas) (EFSA, 2009b ; FAO/OMS, 2011)

Dans l'approche du JECFA, la variation de sensibilité interindividuelle est prise en compte par la fonction de distribution log-triangulaire de β 2M $f(\text{CdU})$, avec un facteur fixe entre 1 et 3 de part et d'autre du point de rupture. Le facteur 3 (maximum) est assimilé à la composante toxicodynamique du facteur 10 conventionnel tenant compte de la sensibilité interindividuelle dans l'extrapolation des données.

Le point de rupture du modèle sélectionné par le JECFA correspond à 5,24 (4,94 - 5,57) $\mu\text{g CdU/g}$ créatinine. A cette valeur est associé un apport alimentaire en Cd de 1,2 (0,8-1,8) $\mu\text{g Cd/kg pc/j}$ au 5^{ème} percentile, selon le modèle dérivé d'Amzal *et coll.* (2009).

Le JECFA a sélectionné la limite inférieure de l'intervalle de confiance comme valeur guide : 0,8 $\mu\text{g Cd/kg pc/j}$, équivalent à 5,6 $\mu\text{g/kg pc/semaine}$.

Compte tenu de la longue demi-vie du cadmium, le JECFA a choisi d'exprimer l'apport alimentaire par mois, ce qui donne une dose mensuelle tolérable provisoire (DMTP) de 25 $\mu\text{g Cd /kg pc/ mois}$.

L'EFSA a calculé plusieurs valeurs de BMD5 et BMDL5 correspondant aux valeurs critiques de β 2M de 300 et 1000 $\mu\text{g/g}$ de créatinine, ainsi qu'aux valeurs de seuils statistiques de 211 et 374 $\mu\text{g/g}$ de créatinine correspondant respectivement à 95% de la population totale étudiée et de celle

des personnes âgées de 50 ans et plus. La BMDL5 de 4 µg/g de créatinine a été retenue et a été affectée d'un facteur d'ajustement de 3,9 pour tenir compte de la variabilité individuelle, non reflétée par les moyennes géométriques du jeu de données.

Le seuil critique de cadmium urinaire calculé est de 1 µg/g créatinine. Le modèle d'Amzal *et coll.* (2009) y associe un apport alimentaire de 0,36 µg/kg pc/j, qui est l'apport à ne pas dépasser pour que la concentration CdU reste inférieure au seuil critique à l'âge 50 ans pour 95% de la population.

L'EFSA exprime l'apport alimentaire tolérable en cadmium par semaine, compte tenu de sa longue demi-vie, soit une DHT de 2,52 µg/kg pc/semaine.

Annexe 3 : Etablissement du MRL chronique du cadmium par voie orale par l'ATSDR (2012)

Les marqueurs tubulaires rénaux ont également été retenus par l'ATSDR. Toutefois, l'ATSDR a pris en compte les études épidémiologiques quels que soient les marqueurs mesurés (sans restriction à la β 2M) et l'expression de la cadmiurie (en $\mu\text{g/l}$ ou $\mu\text{g}/24\text{h}$). En ce sens, le spectre des études épidémiologiques analysées est plus large que dans l'approche EFSA/JECFA, même si la méta-analyse porte sur un nombre plus faible d'études. Ainsi les études CadmiBel (Buchet *et coll.*, 1990) et Oscar (Jarüp *et coll.*, 2000) sont prises en considération par l'ATSDR alors qu'elles ne l'étaient pas par l'EFSA/JECFA du fait de l'expression de la cadmiurie (par 24h, pour cadmibel) et des effets tubulaires rénaux (α 1M, pour Oscar).

Une approche en 3 étapes a été adoptée par l'ATSDR avec :

- une évaluation des NOAEL ou LOAEL de 13 études individuelles
→ la plus basse valeur de LOAEL correspond à $\text{CdU} = 0,5 \mu\text{g/g}$ créatinine (Jarüp *et coll.*, 2000)
- une approche des BMDL10 à partir de 8 études individuelles
→ la plus basse valeur de BMDL₁₀ est de $0,7 \mu\text{g/g}$ créatinine (Uno *et coll.*, 2005)
- une méta analyse des doses internes de cadmium (CdU en $\mu\text{g/g}$ créatinine) correspondant à un excès de risque de protéinurie de 10%, soit les valeurs UCD_{10} (*urinary Cd dose*) et une $UCDL_{10}$ (*95% lower confidence limit*) qui servira au calcul de la MRL :
→ $UCD_{10} = 1,34 \mu\text{g/g}$ créatinine, et $UCDL_{10} = 0,5 \mu\text{g/g}$ créatinine

La cohérence des valeurs obtenues à l'issue de ces trois étapes conforte la valeur obtenue avec la méta-analyse, et la validité de l'UCDL₁₀ de $0,5 \mu\text{g/g}$ créatinine.

Le modèle à huit compartiments de Kjellstrom et Nordberg (1978) a été utilisé pour associer un apport alimentaire en cadmium à une valeur de cadmiurie de $0,5 \mu\text{g/g}$ créatinine, ce qui donne des apports alimentaires de $0,33 \mu\text{g/kg pc/j}$ chez les femmes (âgées de 55 ans) et $0,70 \mu\text{g/kg pc/j}$ chez les hommes. L'ATSDR a appliqué un facteur d'incertitude de 3 pour tenir compte de la sensibilité des diabétiques au cadmium.

Le MRL chronique par voie orale pour le cadmium est donc de $0,1 \mu\text{g/kg pc/j}$.

Annexe 4 : Détails de la revue de la littérature sur les effets du cadmium sur le développement neurocognitif

1. Méta-analyse de Rodriguez-Barranco *et coll.* (2013)

Cette méta-analyse avait pour objectif d'examiner les preuves scientifiques publiées entre janvier 2000 et mars 2012 d'effets potentiels du cadmium sur le neuro-développement et les troubles du comportement chez l'enfant. Les auteurs n'ont identifié que 6 études dans ce champ de recherche :

L'étude de Cao *et coll.* (2009) aux USA était un essai clinique randomisé testant l'efficacité d'un traitement contre l'imprégnation saturnine auprès de 675 enfants de 2 ans exposés au plomb (plombémies entre 200 et 400 µg/L). Une batterie de tests d'intelligence (BSID-II, PPSI-R, WISC-III, etc.) a été passée avant et après traitement jusqu'à l'âge de 7 ans. Aucun lien statistique n'a été retrouvé entre le taux de cadmium dans le sang total et ces tests. Plus de 40% des dosages sanguins étaient inférieurs à la limite de détection (0,2 µg/L).

L'étude de Wright *et coll.* (2006) aux USA était une étude pilote conduite auprès de 32 enfants de 11 à 13 ans qui ont passé une batterie de tests cognitifs (WASI, CVLT-C, WRAMI, etc.). L'exposition au cadmium, à l'arsenic et au manganèse était mesurée par un prélèvement de cheveu. Des liens statistiques n'ont été retrouvés que pour l'arsenic et le manganèse.

L'étude de Torrente *et coll.* (2005) en Espagne est une étude transversale réalisée auprès de 100 enfants de 12 à 14 ans qui ont passé des tests cognitifs. L'exposition à différents métaux et métalloïdes était mesurée dans les cheveux. Aucun lien n'a été retrouvé avec le cadmium.

L'étude de Youssef *et coll.* (2011) dans les Emirats s'est intéressé à 90 enfants de 5 ou 15 ans dans une étude cas-témoins sur les troubles du déficit de l'attention. L'exposition à différents métaux et métalloïdes était mesurée dans le sang ; Aucun lien n'a été retrouvé avec le cadmium mais il en existait pour le plomb, le manganèse et le zinc.

L'étude de Bao *et coll.* (2009) est une étude transversale réalisée auprès de 549 enfants de 7 à 16 ans vivant à proximité d'un site minier dont les auteurs ont évalué les troubles du comportement (*Child behaviour checklist*, utilisée en version chinoise validée). L'exposition au plomb, au cadmium et au zinc était mesurée dans les cheveux (7,33 µg Cd / g cheveu en moyenne). Après ajustements sur le sexe, l'âge, les revenus familiaux et les niveaux d'éducation des deux parents, ajustements qui représentaient 6% de la variance, un effet significatif, représentant 8 à 15% de la variance était retrouvé pour l'effet conjoint des trois métaux. Alors que les 8 dimensions du test étaient significativement liées aux concentrations en plomb et en zinc dans les cheveux, l'effet du cadmium n'était significatif que pour 2 d'entre elles : les troubles de l'attention et le repli sur soi. Seuls les résultats liés au plomb sont discutés par les auteurs. L'interprétation des résultats obtenus dans les sous-échelles pour le cadmium reste délicate en raison de la multiplicité des tests statistiques réalisés.

L'étude de Tian *et coll.* (2009) en Chine était une cohorte prospective ayant inclus 109 couples mère-enfants. Le cadmium était mesuré dans le sang de la mère, dans le placenta et dans le sang du cordon. Un test de Wechsler (WPPSI-R) a été passé à 97% des enfants à l'âge 4,5 ans. La corrélation entre les résultats du test et les niveaux de cadmium a été obtenue par un modèle de régression linéaire multiple avec ajustements sur différents paramètres environnementaux (teneur en plomb dans le sang du cordon, exposition au tabac, revenu du foyer, âge d'inscription en crèche), maternels (âge, âge gestationnel, niveau d'éducation, méthode d'accouchement) et infantiles (poids et taille à la naissance). Une corrélation négative significative a été mise en évidence entre la teneur en cadmium dans le sang du cordon et le test des capacités intellectuelles.

Seules 2 études sur les 6 ont permis de mettre en évidence un effet du cadmium sur le développement neurocognitif. Ces études étaient trop peu nombreuses pour permettre la réalisation d'une méta-analyse d'après les auteurs. Ils remarquent qu'aucune des valeurs de

cadmium mesurée dans le sang (périphérique ou de cordon) ne dépassait la valeur seuil de 5 µg/L établie par l'*American conference of governmental industrial hygienists* (ACGIH) en 2007.

2. Etude de Kippler et coll. (2012)

Cette étude de cohorte nichée dans une étude d'intervention de supplémentation en micronutriments en population générale au Bangladesh a fait passer à 1 305 enfants de 5 ans un test de Wechsler et un test de comportement (strengths & difficulties questionnaire). L'exposition au cadmium était estimée à partir de dosages urinaires chez les mères à 8 semaines de grossesse et chez les enfants à l'âge de 5 ans.

Cette étude de très bonne qualité met en évidence une corrélation inverse entre la cadmiurie (pendant la grossesse comme à l'âge de 5 ans) et le score des tests psychométriques obtenu à 5 ans. L'association est robuste et persiste après ajustements (usuels + exposition au plomb et à l'arsenic) dans un modèle de régression linéaire classique comme par quantiles. Elle semble légèrement plus importante chez les garçons que chez les filles (non significatif). Passer d'une cadmiurie maternelle de 0,18 µg/L (P5%) à 2 µg/L (P95%) pendant la grossesse entraîne une perte de 2,7 points de quotient intellectuel (QI) chez l'enfant à 5 ans. Un doublement de la cadmiurie entraînait une perte de 0,8 points de QI. L'alimentation était considérée comme la source principale de cadmium dans cette étude.

Cette étude est limitée par 34% de perdus de vue à 5 ans et 39% de données incomplètes. L'exposition médiane (2,8 et 3,8 µg/L pour, respectivement, la cadmiurie pendant la grossesse et 5 ans après) est supérieure à celle des pays occidentaux (0,3 µg/g dans ENNS ; 0,7 µg/L aux USA).

3. Etude de Ciesielski et coll. (2012)

Cette étude états-unienne a exploité les données de 2 199 enfants de 6 à 15 ans issues des enquêtes transversales récurrentes NHANES entre 1999 et 2004. L'exposition au cadmium était estimée à partir d'échantillons urinaires. Les atteintes cognitives et comportementales étaient évaluées par auto-questionnaire (faiblesse de l'étude) et concernaient : les troubles de déficit de l'attention / hyperactivité (11.5%), les difficultés d'apprentissage (12.6%) et la participation à des programmes d'éducation spécialisée (11.7%). Des odds-ratios significatifs et croissants en fonction des quartiles d'exposition ont été obtenus par régression logistique multivariée pour les difficultés d'apprentissage et le recours à des programmes d'éducation spécialisée mais pas pour l'hyperactivité. Passer d'une cadmiurie < 0.057 µg/L (P25%) à > 0.18 µg/L (P75%) augmentait le risque de difficultés d'apprentissage comme de recours une éducation spécialisée par 2,5 à 3 en fonction des ajustements retenus. Le recours à des auto-questionnaires plutôt qu'à des mesures neurocognitives fines ainsi que le caractère transversal de l'approche épidémiologique sont les deux plus fortes limites de cette étude. Une causalité inverse n'est pas exclue.

4. Etude de Kim et coll. (2013)

Cette étude prospective avait pour objectif d'étudier le développement cognitif de l'enfant en fonction de la co-exposition plomb / cadmium pendant la grossesse en Corée du Sud. L'exposition au plomb et au cadmium était évaluée par une prise de sang au cours de la grossesse. Les 884 nourrissons inclus étaient évalués à l'âge de 6 mois par deux scores de neurodéveloppement (*Mental development index (MDI)* et *psychomotor development index (PDI)*) issus de la version coréenne de l'échelle de développement infantile de Bayley (BSID-II). Trois modèles de régression linéaire multiple ont été construits : modèle non-ajusté, ajustements + (Cd ou Pb), ajustements + (Cd et Pb). Les mesures de plomb comme de cadmium réalisées en début de grossesse (< 20^e semaine) n'étaient pas associées aux scores de neurodéveloppement. Seules les mesures de plomb proches de l'accouchement étaient liées au *Mental development index* (pas pour le cadmium).

Une recherche complexe d'interactions plomb / cadmium a été développée par les auteurs : pour une plombémie inférieure à 13,6 µg/L (médiane), une cadmiémie inférieure à 1,47 µg/L diminuait significativement le score MDI ; pour une plombémie supérieure à 13,6 µg/L, une cadmiémie inférieure à 1,47 µg/L augmentait non significativement le score MDI.

Les auteurs concluaient à la mise en évidence d'une interaction dose-dépendant entre le plomb et le cadmium sur le neurodéveloppement, avec un effet protecteur du cadmium à faible dose. Les rapporteurs n'ont pas exclus une surinterprétation des données sur ce terme d'interaction, le principal résultat qu'il convient de retenir de cette étude étant un constat d'absence d'effet du cadmium sur les deux scores de neurodéveloppement étudiés.

5. Etude de Rodriguez-Barranco *et coll.* (2014)

Cette étude transversale avait pour objectif d'étudier le développement neuropsychologique de 261 enfants de 6 à 9 ans vivant dans une zone de forte activité industrielle et minière en Espagne. L'exposition a été évaluée par des mesures de cadmium, plomb, manganèse, mercure et arsenic dans les cheveux (moyenne géométrique : 0,01 µg/g) et les urines (moyenne géométrique : 0,95 µg/g créatinine). Le développement neuropsychologique a été évalué par 4 tests : un test de Wechsler (WISC-IV) et 3 tests d'attention : *Reaction time test* (RTT), *continuous performance test* (CPT) et *selective attention test* (SAT). Il n'y avait pas de corrélation entre les concentrations urinaires et dans les cheveux. Malgré de nombreux ajustements et des teneurs élevées en cadmium dans les urines (moyennes géométriques : 0,77 µg/g créat. (IC95% : 0.63-0.94) chez les garçons et 0,72 µg/g créat. (IC95% 0.57-0.91) chez les filles, le lien étudié par régression linéaire multivariée entre exposition au cadmium dans les urines et développement neuropsychologique n'était significatif que pour les garçons, et uniquement pour le test de Wechsler. Un doublement de la cadmiurie chez les garçons entraînait la perte de 2 points de QI. Aucune corrélation n'a été retrouvée avec les teneurs en cadmium dans les cheveux. Cette étude de bonne qualité est en faveur d'un lien entre cadmiurie et perte de points de QI mais son caractère transversal en limite la portée.

6. Etude de Kordas *et coll.* (2014)

Cette étude transversale a inclus 109 enfants entre 1 et 5 ans d'écoles ayant participé à une campagne de dépistage du saturnisme infantile à Montevideo en Uruguay. Des mesures de cadmium, arsenic et manganèse dans les cheveux ont été réalisés en parallèle à la plombémie. Le score neurocognitif était basé sur l'échelle de développement infantile de Bayley (*Bayley scales of infant development III*). Trois niveaux d'exposition ont été définis en fonction des teneurs en métaux par une analyse de classes latentes. Toutes les plombémies étaient inférieures à 100 µg/L (44 à 83 µg/L en fonction des groupes). Les teneurs en cadmium dans les cheveux variaient de 0,10 à 0,63 µg/g selon les groupes. L'analyse a été construite à l'aide d'un modèle de régression linéaire multiple avec plusieurs variables d'ajustement. Aucun lien n'a été retrouvé entre les scores neurocognitifs et la charge en métaux. Le regroupement des individus par une analyse de classes latentes a amené à la constitution de groupes hétérogènes du point de vue de la charge en métaux dont l'intérêt n'est pas évident. L'absence d'effet des plombémies élevées est surprenante. L'absence d'effet en lien avec les teneurs en cadmium dans les cheveux est cohérente avec les résultats obtenus par Rodriguez-Barranco *et coll.*. Cette étude de qualité moyenne présente un intérêt limité dans la recherche d'une relation entre cadmium et effets neurocognitifs.

7. Etude de Fornes *et coll.* (2014)

Il s'agit d'un projet de recherche issu de la cohorte *Infancia y Medio Ambiente* (INMA), étude de cohorte en population générale centrée sur l'étude des polluants environnementaux au cours de la grossesse et les premiers moments de vie en Espagne. Neuf métaux (cobalt, cuivre, arsenic, cadmium, antimoine, thallium et plomb) ont été mesurés dans les urines de 485 femmes enceintes au cours du 1^{er} et du 3^e trimestre de grossesse. Les enfants ont été évalués à l'âge de 4 ans par l'échelle de McCarthy (MSCA) qui mesure des aptitudes fondamentales dans 6 domaines : aptitudes verbale, quantitative, perception, intelligence générale, mémoire, motricité. Les troubles de déficit de l'attention / hyperactivité ont été évalués par rapport à la définition de ce trouble dans le DSM-IV. Des corrélations négatives avec le score de MSCA ont été retrouvées uniquement avec le cobalt et le cadmium urinaire mais elles ne sont pas significatives au plan statistique (la taille de l'échantillon étant néanmoins conséquente avec 485 mesures complètes et 553 mesures après imputation sur les valeurs manquantes). Cette étude de bonne qualité n'est donc pas véritablement en faveur d'un lien entre la cadmiurie de la mère et des troubles neurocognitifs chez l'enfant à l'âge de 4 ans pour des concentrations environnementales usuelles en Occident.

8. Etude de Jeong et coll. (2015)

Il s'agit d'une étude ancillaire de la cohorte *Mother's and Children's Environmental Health* (MOCEH - 1751 femmes enceintes) qui a inclus 119 enfants dont les mères avaient accepté un prélèvement sanguin en début de grossesse. Les critères d'inclusion ne sont pas précisés dans l'article et les biais de sélection qui peuvent en résulter ne sont pas discutés. Les enfants ont réalisé un test de Wechsler (WPPSI-R) à l'âge de 5 ans. La cadmiémie des mères était significativement, et négativement corrélée au test de QI après divers ajustements (mal précisés) dans un modèle de régression linéaire multiple. Pas d'ajustement sur l'exposition au plomb. Cette étude donne des résultats nettement en faveur d'un lien entre cadmiémie de la mère en début de grossesse et troubles neurocognitifs chez l'enfant à l'âge de 4 ans mais manque de détails pour être évaluée convenablement.

Annexe 5 : Analyse des études chez l'animal sur les effets neuro-développement et toxicité du cadmium au niveau du système nerveux central (SNC)

Cette analyse a permis une mise à jour des données sur la toxicité du cadmium, depuis la plus récente revue de l'ATSDR (2012). Elle demeure restrictive puisqu'elle s'est limitée à la période d'exposition in utero et post natale, uniquement dans le cadre de faibles doses d'exposition par voie orale. Ainsi, n'ont été prises en compte que les études au cours desquelles des femelles gestantes ont été traitées par voie orale pendant la gestation, la lactation avec un suivi d'observation de la descendance sur plusieurs semaines après arrêt du traitement. De même, toute voie d'exposition autre que la voie alimentaire et toute étude ayant comporté des doses administrées jugées non conformes à de faibles expositions chez l'Homme ont été exclues.

Les études ont pratiquement toutes été construites sur un même modèle, au cours duquel le fœtus puis le nouveau-né sont exposés via la mère gestante puis allaitante exposée au cadmium. Les animaux sont sacrifiés au moment du sevrage (J21) ou de la puberté (J40-50). Les études analysées mentionnent uniquement la dose administrée à l'animal, sans mention de concentrations internes.

Rappelons également que les différences toxicocinétiques entre l'Homme et l'animal doivent être prises en compte pour l'extrapolation à l'Homme des effets observés chez l'animal :

- La métallothionéine (MT) présente chez l'animal et chez l'Homme joue un rôle capital dans la distribution du cadmium dans l'organisme. Des différences de concentration et de répartition tissulaire ont été observées entre l'Homme et l'animal pour la MT (Klaassen *et coll.*, 2009).
- Le faible passage foeto-placentaire et le transfert limité dans le lait. Une comparaison animal/femme n'a pu être réalisée par manque de données. Cependant, toutes les études montrent que le nouveau-né est exposé, même pour de faibles expositions maternelles en cadmium pour lesquelles aucun signe de toxicité systémique n'est observé et pouvant correspondre à des niveaux de contamination environnementale. Des perturbations de nature neuro-comportementale et neurotoxique sont rapportées (Baranski *et coll.*, 1983 ; Peterson-Grave, 2003 ; Whelton *et coll.*, 1993 ; Wang *et coll.*, 2013).

Concernant le neuro-développement, les études (rongeurs) ont été publiées avant 1990 et mettent en évidence des modifications sur l'activité locomotrice qui a tendance à être augmentée pour des doses administrées inférieures à 1 mg/kg pc/j. Les comportements moteurs peuvent être modifiés, sans que l'apprentissage ni la mémoire ne soient affectés. D'une manière générale, les modèles expérimentaux portant sur cette phase de développement ne sont pas particulièrement sensibles (Peterson-Grave, 2003 ; Rastogi, 1977 ; Smith, 1982 ; Baranski, 1983 ; Desi *et coll.*, 1998).

Pour les autres paramètres (mémoire, apprentissage, anxiété, ...), les résultats sont rares et peu significatifs, ces études n'ayant pu mettre en pratique des standards plus pertinents comme des batteries de tests fonctionnels d'exploration validées.

Bien que les données expérimentales chez l'animal soient imprécises en raison notamment du manque d'informations sur l'exposition des animaux au cadmium, celles-ci incitent à respecter une vigilance particulière pour la période du développement neuro-comportemental. Il n'est à ce jour pas possible de définir des valeurs seuils pour ces effets.

Par contre, les observations sur la toxicité sur le SNC méritent d'être davantage considérées. Les concentrations cérébrales en cadmium chez les animaux jeunes sont plus élevées que chez l'adulte. Pour de faibles doses d'exposition, des atteintes de structure, des perturbations d'activité de neuromédiateurs, des déséquilibres intervenant dans la régulation des formes réactives de l'oxygène sont mis en évidence, sans qu'il soit possible de fixer de seuils :

- Atteinte de structure marquée par une baisse de poids du cerveau, des altérations du cervelet, des changements vasculaires avec œdème/congestion et des atteintes d'ultrastructures

cellulaires (Peterson-Grawe, 2003 ; Zhang et coll., 2009 ; Wang et coll., 2013 ; Wahdan et coll., 2014). Certains paramètres électrophysiologiques sont également modifiés (Nagymajtenyi, 1997) ;

- Perturbations d'activité de certains neuromédiateurs portant sur l'acétylcholinestérase, la Na/K ATPase, la 5'-Nucléosidase (Rastogi, 1977 ; Stolakis et coll., 2013) ;
- Perturbations intervenant dans la formation intracellulaire d'espèces réactives de l'oxygène accompagnées d'une baisse d'activité des systèmes de défense des enzymes à propriétés anti-oxydantes (SOD, catalase, etc.) pouvant conduire à un stress oxydant et être à l'origine de phénomènes de lipopéroxydation (Yang et coll., 2007 ; Zhang et coll., 2009).

Une interférence avec les niveaux d'autres métaux (Fe, ...), indispensables au plan physiologique, doit aussi être envisagée. Ces perturbations sont observées pour des concentrations faibles en cadmium pour lesquelles aucun signe de toxicité n'est observé. Il est probable que ce type d'atteinte du SNC ait des répercussions transitoires et/ou durables sur le développement cérébral du nouveau-né et/ou de l'adolescent (Ciesielski, 2012 ; Kippler, 2012 ; Rodriguez, 2014 ; Tian, 2009).

Annexe 6 : Détails des études sur les effets osseux de l'exposition au cadmium

Six articles, publiés de 2006 à 2012 et portant sur les effets osseux du cadmium à la fois chez les hommes et chez les femmes ont été retrouvés.

1. Article d'Agneta Akesson et coll. (2006)

Le but de cette étude était de vérifier l'existence d'associations entre l'exposition au cadmium (mesuré dans le sang et dans les urines) et des effets osseux mesurés par des marqueurs du métabolisme osseux (PTH, ostéocalcine, bALP dans le sérum, U-DPD), le calcium dans l'urine et la densité de masse osseuse mesurée au poignet non dominant. Un second objectif était de savoir si ces effets se faisaient par l'intermédiaire des effets rénaux. Les marqueurs rénaux étaient le taux de filtration glomérulaire (GFR), la clairance de la créatinine, la protéine HC et U-NAG dans l'urine.

L'étude, de type transversal, portait sur une population de 820 femmes âgées de 50 à 59 ans de la communauté de Lund dans le sud de la Suède, recrutées en juin 1999 dans le but d'évaluer la santé des femmes en lien avec l'exposition au plomb et au cadmium (taux de participation : 71%). Critères d'exclusion : être atteinte d'hypo ou d'hyper-thyroïdie, d'arthrite rhumatoïde, ou consommer des corticostéroïdes. Les données urinaires étaient disponibles pour 797 femmes et les données sanguines pour 727. La médiane de concentration en cadmium urinaire était de 0,67 µg/g de créatinine.

Après ajustement sur les facteurs de confusion (tabagisme, consommation d'alcool, activité physique, histoire de la vie reproductive et âge aux premières règles) des modèles de régression linéaire montrent que la densité osseuse, la PTH et la U-DPD sont négativement associées avec la concentration urinaire en cadmium dans l'ensemble des femmes et parmi celles qui n'ont jamais fumé. Pour la U-DPD, il y avait une interaction significative entre le cadmium et la ménopause. Le cadmium sanguin n'est pas associé à la densité de masse osseuse, ni au bALP. Une analyse supplémentaire montre que parmi les marqueurs d'effet rénal, U-NAG est associé à PTH et U-DPD mais pas à la densité de masse osseuse. Ni le GFR, ni la protéine HC ne sont associés aux marqueurs osseux liés au cadmium.

L'étude suggère des effets osseux négatifs à des niveaux peu élevés de cadmium, peut-être exercés via une résorption augmentée de l'os. Ces effets, intensifiés après la ménopause, pourraient être considérés comme des signaux d'alerte.

2. Article de Tim Nawrot et coll. (2010)

L'objectif de cette étude était de vérifier si l'exposition au cadmium par l'air entraînait des effets sur la densité osseuse de la colonne vertébrale, de la hanche et de l'avant - bras chez 83 travailleurs. Les 48 travailleurs exposés professionnellement au matériau de soudage contenant du cadmium avaient une concentration en cadmium urinaire au-dessus de 2 µg /g de créatinine. Les non exposés étaient des employés de la même entreprise, sans exposition connue à ce matériau, appariés individuellement sur l'âge, le sexe et le statut tabagique à ces 48 sujets. La durée d'emploi moyenne était de 17 ans et la durée moyenne d'exposition chez les exposés d'au moins 10 ans.

Des régressions linéaires montrent qu'après ajustement sur l'âge, l'âge au carré, le BMD (Bone mineral density) le tabagisme actuel et la β 2-M, le cadmium urinaire était corrélé négativement à la densité de masse osseuse et positivement au calcium urinaire. Ajusté sur les mêmes cofacteurs, le risque d'ostéoporose augmentait proportionnellement à la dose. Comparés au plus bas tertile, les risques étaient 4,8 et 9,9 fois plus importants dans le 2ème et le 3ème tertile. Seulement 4 hommes avaient des dysfonctionnements tubulaires rénaux (β 2-M >300 µg /g de créatinine).

Les auteurs concluent que même en l'absence d'effets rénaux, l'exposition professionnelle au cadmium est associée chez l'homme à une densité de masse osseuse plus faible, à un risque accru d'ostéoporose, et à une excrétion urinaire de calcium plus élevée, suggérant un effet toxique direct sur l'os.

3. Article d'Annette Engström et coll. (2011)

Cette étude, de type transversal, avait pour objectif d'évaluer l'association entre le cadmium urinaire et la densité de masse osseuse dans un grand ensemble de femmes extrait d'une large cohorte de femmes non contaminées de façon professionnelle ou environnementale.

En 2003, toutes les femmes de la ville d'Upsala en Suède étaient invitées à bénéficier de mesures de densité de masse osseuse et à fournir des échantillons de sang et d'urine. De plus un questionnaire détaillé sur l'alimentation et sur le mode de vie leur était adressé. Pour cette étude toutes les femmes de moins de 70 ans (au moment de l'examen clinique) étaient sélectionnées. A la fin de 2008, 2 820 femmes avaient pratiqué cet examen. Après exclusion des sujets diabétiques (n=132), 2688 femmes ont participé à l'étude. Elles avaient entre 56 et 69 ans au moment de l'étude. La concentration médiane en cadmium était de 0,34 µg/g de créatinine et de 0,29 chez celles qui n'avaient jamais fumé.

Des modèles de régression linéaire montrent que le cadmium urinaire est inversement associé à la densité de masse osseuse de tout le corps, du col du fémur, du bassin et du rachis lombaire. En comparaison avec les femmes dont le taux de cadmium est < 0,50 µg/g de créatinine, celles au-dessus de 0,75 ont des odds-ratios respectivement égaux à 2,45 (IC95%=1,51-3,97) et 1,97 (IC95%=1,24-3,14) pour l'ostéoporose du col du fémur et celle du rachis lombaire. Chez les non-fumeuses les chiffres correspondants sont encore plus élevés (resp. 3,47 et 3,26). Toujours chez les non fumeuses, l'odds-ratio est respectivement de 2,03 (IC95%=1,33-3,09) pour une première fracture, 2,06 (IC95%=1,28-3,32) pour les premières fractures dues à l'ostéoporose, 2,18 (IC95%=1,20-3,94) pour une première fracture distale de l'avant- bras et 1,89 (IC95%=1,25-2,85) pour les fractures multiples. Pour le col du fémur, le bassin et le rachis lombaire, on observe un risque d'ostéoporose significativement augmenté de 40% à 60% pour une augmentation du cadmium de 0,42 µg/g créatinine.

L'étude montre qu'une exposition au cadmium de faible niveau est associée de façon modeste mais significative à la fois à la baisse de la densité de masse osseuse et à la survenue de fractures, spécialement chez les non fumeuses.

4. Article d'Annette Engström et coll. (2012)

Les buts de cette étude étaient d'évaluer les associations entre le cadmium évalué par des questionnaires alimentaires et la densité de masse osseuse, les risques d'ostéoporose et de fracture ainsi que de vérifier si les associations observées étaient affectées par la présence de cofacteurs alimentaires. Le jeu de données est le même, à quelques sujets près que celui utilisé par le même auteur dans l'étude de 2011.

Dans les régressions linéaires, le cadmium alimentaire est inversement associé à la densité de masse osseuse de tout le corps et du rachis lombaire. Après ajustement sur les facteurs importants pour la santé osseuse et sur le fer, le magnésium, le calcium et les fibres, les associations sont encore plus prononcées. Le risque d'ostéoporose est presque multiplié par 2 pour un incrément de 10 µg /j de cadmium alimentaire après ajustement complet. Entre le plus haut niveau de cadmium et le plus bas, l'odds-ratio est de 1,32 (IC 95% : (1,12-3,48)). Le risque de première fracture n'est pas significativement associé au cadmium alimentaire considéré comme variable continue mais l'odds-ratio est de 1,31 (IC 95% : (1,02-1,69)) si l'on considère les deux groupes inférieur ou supérieur à la médiane. Il en est de même si l'on se restreint aux femmes non fumeuses (odds-ratio significatif de 1,54). Enfin la combinaison de hauts niveaux de cadmium alimentaire et de cadmium urinaire montre chez les non fumeuses un odds-ratio de 2,65 pour l'ostéoporose (IC 95% : (1,12-3,48)) et de 3,05 (IC 95% : (1,66-5,59)) pour les fractures par rapport à la combinaison des niveaux les plus bas.

L'étude montre qu'une exposition même faible au cadmium alimentaire est associée à une fragilité osseuse chez des femmes ménopausées

5. Article de LDK Thomas et coll. (2012)

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre l'exposition alimentaire au cadmium et l'incidence des fractures, en particulier les fractures de la hanche, dans une cohorte d'hommes âgés de 45 à 79 ans représentative des Suédois en termes d'âge, de niveau éducatif et de prévalence de l'obésité.

Tous les hommes âgés de 45 à 79 ans résidant dans le comté de Västmanland en Suède centrale ont été invités fin 1997 à participer à l'étude et à remplir un auto-questionnaire comprenant environ 350 items sur le régime alimentaire et le mode de vie. L'analyse porte sur les 23 745 personnes vivant dans le comté de Västmanland ayant répondu et dont les données sur les fractures ont été retrouvées dans les registres. Après exclusion de sujets (erreurs de fusion avec les registres, sujets atteints de cancer ou de diabète avant 1998), la présente étude porte sur 20 173 hommes suivis pendant 10 ans.

Pendant les 10 années de suivi, 2183 fractures incidentes ont été observées, dont 374 fractures du col du fémur. L'exposition moyenne estimée est de 19 +/- 3,7 µg/ jour. 96,6% des sujets ont une ingestion de cadmium inférieure à la dose recommandée par semaine par l'UE (2,5 µg/kg de poids).

Dans le modèle « toute fracture », un risque relatif de 1,19 (IC 95% = 1,06-1,34) est observé dans le 3ème tertile (>20 µg/j) par rapport au premier tertile (<17 µg/j) (test de tendance <0,01). Les hommes dans le plus grand tertile de cadmium et le plus bas tertile de consommation de fruits et légumes présentent un risque augmenté de 41% par rapport à ceux du niveau de référence (cadmium le plus bas et consommation de fruits et légumes le plus haut). Dans le modèle « fracture du col du fémur », un risque relatif plus élevé est aussi observé dans le 3ème tertile par rapport au premier tertile mais cette association n'est significative que chez les sujets n'ayant jamais fumé (HR= 1,70 (IC 95% = 1,04-2,77)). Chez les fumeurs actuels, on observe un risque accru de fracture toute localisation et de fracture du col du fémur dans le 3ème plus haut tertile de cadmium et le plus bas niveau de consommation de fruits et légumes par rapport au groupe de référence (jamais fumé, bas niveau de cadmium, haut niveau de fruits et légumes), HR = 1,62 (IC 95% = 1,32-1,99) et HR= 1,75 (IC 95% = 1, 0,7-2,85)

On constate que des niveaux relativement bas d'exposition au cadmium induits par l'alimentation augmentent le risque de fracture chez les hommes. Cette relation est indépendante du tabagisme et est plus accentuée chez les bas consommateurs de fruits et légumes.

6. Article de Maria Wallin et coll. (2016)

Les objectifs de cette étude étaient d'examiner les effets de l'exposition au cadmium de faible niveau due à l'alimentation et au tabagisme sur la densité minérale osseuse et sur le risque de fracture dans une cohorte de 1010 Suédois âgés de 70 à 81 ans capables de marcher sans aide constituée de 2002 à 2004. A l'inclusion les participants subissaient une visite médicale, répondaient à un questionnaire sur leur mode de vie et leur histoire médicale et fournissaient des échantillons sanguin et urinaire. Enfin leur densité de masse osseuse était mesurée. Les fractures ont été recensées en 2009 et 2013.

Le modèle de régression linéaire (ajusté sur l'âge, le BMI, les paquets-années de cigarettes, l'activité physique) avec le cadmium en quartiles montre des densités de masse osseuse totale et pour tous les sites plus faibles dans le dernier quartile (m=0,67, >0,37) que dans le premier (m=0,14, <0,01). Ce résultat reste vrai pour presque tous les sites dans le 3ème quartile.

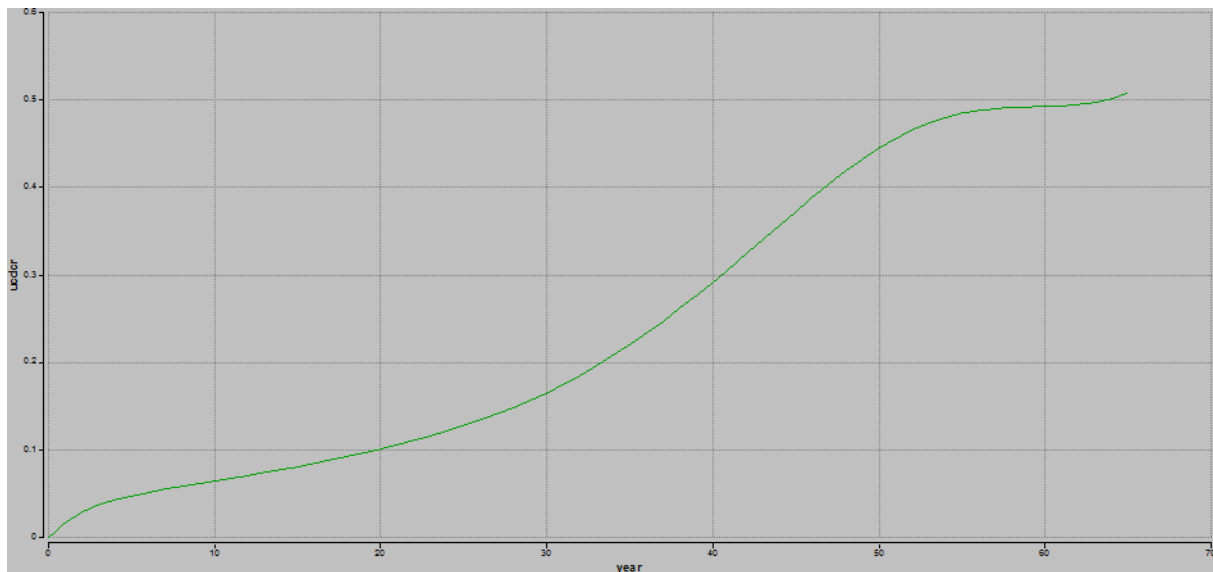
En 2009, on constate que 143 sujets inclus dans l'étude ont été victimes d'au moins une fracture. Une association positive est trouvée entre les fractures incidentes, spécialement les fractures non vertébrales dues à l'ostéoporose et le cadmium dans le 4ème quartile par rapport au premier avec des risques relatifs variant de 1,8 à 3,3 selon les modèles. Lorsque le cadmium est considéré

comme une variable continue, une association positive significative est observée avec les fractures non vertébrales dues à l'ostéoporose (risque relatif ajusté de 1,3 à 1,4 par $\mu\text{g/g}$ de créatinine). On observe le même résultat si on se restreint aux sujets n'ayant jamais fumé. Cette relation n'est pas retrouvée pour les autres types de fractures. L'analyse sur les données observées sur une durée de suivi plus longue (jusqu'en 2013) montre des résultats un peu différents : une association positive n'est observée que pour les fractures non vertébrales dues à l'ostéoporose et le cadmium dans le 4ème quartile par rapport au premier, avec des risques relatifs de l'ordre de 2.

Les auteurs de l'étude concluent que des niveaux relativement bas d'exposition au cadmium induits par l'alimentation et le tabagisme augmentent le risque d'une densité de masse osseuse basse et un risque de fractures liées à une ostéoporose chez les hommes âgés.

Cependant, une étude récemment publiée de Moberg et al 2017 a rapporté que des taux élevés de cadmium dans le sang n'augmentaient pas le risque de fracture (suivi de 20 ans), mais doubleraient le taux de mortalité toutes causes confondues chez les femmes d'âge moyen ($n=2920$) (dans la gamme des concentrations sanguines entre $<0.18 \mu\text{g/L}$ et $>0.51 \mu\text{g/L}$).

Annexe 7 : Evolution du taux de cadmium urinaire et des valeurs repères biologiques en fonction de l'âge



Ucdcr : valeur médiane de cadmium urinaire en µg/g de créatinine (spot urinaire) ; Year : âge en année

Figure 3: Evolution du taux de cadmium urinaire en fonction de l'âge

Tableau 13 : Valeurs repères biologiques du cadmium médiane (en µg/g de créatinine en fonction de l'âge)

Age (année)	Cd urinaire en µg/g de créatinine	Poids estimé (kg)	Age (année)	Cd urinaire en µg/g de créatinine	Poids estimé (kg)
0	0,00	4	33	0,20	72
1	0,02	8	34	0,21	72
2	0,03	12	35	0,22	72
3	0,04	16	36	0,23	73
4	0,04	20	37	0,25	73
5	0,05	24	38	0,26	73
6	0,05	27	39	0,28	73
7	0,06	31	40	0,29	73
8	0,06	34	41	0,31	73
9	0,06	37	42	0,32	73
10	0,06	40	43	0,34	72
11	0,07	42	44	0,36	72
12	0,07	45	45	0,37	72

Age (année)	Cd urinaire en µg/g de créatinine	Poids estimé (kg)	Age (année)	Cd urinaire en µg/g de créatinine	Poids estimé (kg)
13	0,07	47	46	0,39	72
14	0,08	50	47	0,40	72
15	0,08	52	48	0,42	71
16	0,08	54	49	0,43	71
17	0,09	56	50	0,44	71
18	0,09	58	51	0,46	71
19	0,10	59	52	0,47	70
20	0,10	61	53	0,47	70
21	0,11	62	54	0,48	70
22	0,11	64	55	0,48	70
23	0,12	65	56	0,49	69
24	0,12	66	57	0,49	69
25	0,13	67	58	0,49	69
26	0,13	68	59	0,49	69
27	0,14	69	60	0,49	69
28	0,15	69	61	0,49	69
29	0,16	70	62	0,49	69
30	0,16	71	63	0,50	69
31	0,17	71	64	0,50	69
32	0,19	71	65	0,51	69

Reconstruction de l'excrétion de créatinine urinaire en g par jour en fonction de l'âge

Equations

$$P_{50} = 0.05 + 0.0221 * \text{age} + 8.962e-03 * \text{age}^2 - 4.486e-04 * \text{age}^3 + 7.476e-06 * \text{age}^4 - 4.168e-08 * \text{age}^5$$

$$P_{95} = 0.08 + 1.5e-01 * \text{age} - 2.802e-03 * \text{age}^2 + 1.7e-05 * \text{age}^3 - 8e-8 * \text{age}^4 + 8.489e-12 * \text{age}^5$$

$$P_{05} = 0.04 + 0.000012 * \text{age} + 7.6e-03 * \text{age}^2 - 4e-04 * \text{age}^3 + 7.35e-06 * \text{age}^4 - 4.55e-08 * \text{age}^5$$

Relation poids en fonction de l'âge

Les données relatives à l'évolution du poids en fonction de l'âge sont issues des études BÉBés SFAE 2005 (Fantino 2005), et de l'étude individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires 2 - 2006-2007 (INCA 2 – Afssa 2009).

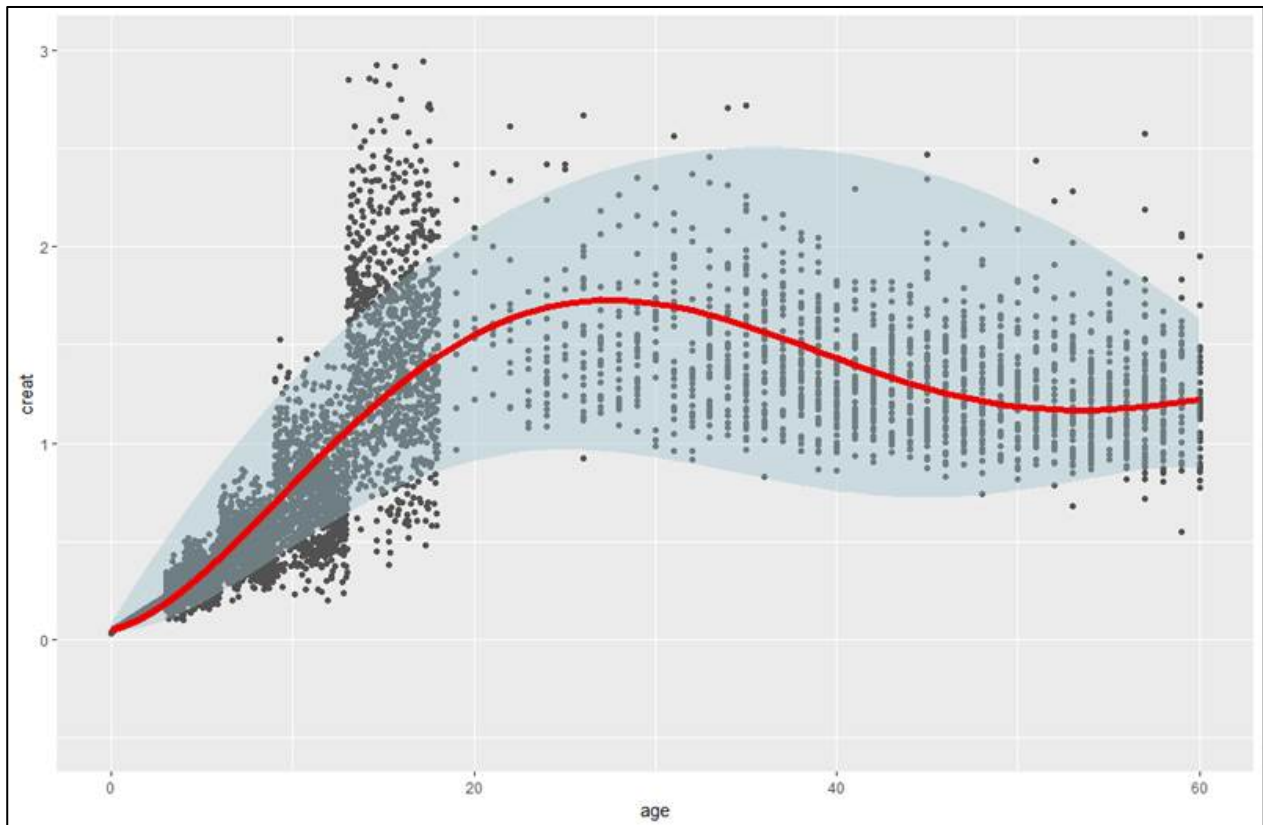


Figure 4 : Reconstruction de l'excrétion de créatinine urinaire en g par jour en fonction de l'âge (rouge : P50, courbe du bas P05, courbe du haut P95)

1
2

Tableau 14 : Valeurs repères biologiques du cadmium P05, P50 et P95 (en µg/g de créatinine en fonction de l'âge)

estimation excrétion créatinine urinaire en g par jour en fonction du centil			
Age	P05	P50	P95
0	0,04	0,05	0,08
1	0,05	0,08	0,23
2	0,07	0,13	0,37
3	0,10	0,19	0,51
4	0,14	0,25	0,64
5	0,18	0,33	0,76
6	0,24	0,42	0,88
7	0,29	0,51	1,00
8	0,35	0,60	1,11
9	0,41	0,69	1,21
10	0,47	0,79	1,32
11	0,53	0,88	1,41
12	0,58	0,98	1,50
13	0,64	1,06	1,59

cadmium urinaire en µg/g de créatinine basé sur les percentiles de créatinine urinaire et consécutive à une exposition orale vie entière de :			
	0.25 µg/kg.pc/jour	0.35 µg/kg.pc/jour	0.50 µg/kg.pc/jour
Age	P05	P50	P95
0	0	0	0
1	0,02	0,01	0,01
2	0,04	0,03	0,01
3	0,05	0,04	0,02
4	0,06	0,04	0,02
5	0,06	0,05	0,03
6	0,07	0,05	0,04
7	0,07	0,06	0,04
8	0,08	0,06	0,05
9	0,08	0,07	0,05
10	0,08	0,07	0,06
11	0,09	0,07	0,06
12	0,09	0,08	0,07
13	0,10	0,08	0,08

14	0,69	1,15	1,67
15	0,74	1,23	1,75
16	0,78	1,31	1,83
17	0,82	1,38	1,90
18	0,86	1,44	1,96
19	0,89	1,50	2,02
20	0,91	1,55	2,08
21	0,93	1,60	2,14
22	0,95	1,63	2,19
23	0,96	1,66	2,23
24	0,96	1,69	2,27
25	0,97	1,71	2,31
26	0,97	1,72	2,35
27	0,96	1,73	2,38
28	0,95	1,73	2,41
29	0,94	1,72	2,43
30	0,93	1,71	2,45
31	0,91	1,69	2,47
32	0,90	1,68	2,48
33	0,88	1,65	2,50
34	0,86	1,63	2,50
35	0,84	1,60	2,51
36	0,82	1,57	2,51
37	0,80	1,53	2,51
38	0,79	1,50	2,50
39	0,77	1,47	2,49
40	0,76	1,43	2,48
41	0,75	1,40	2,47
42	0,74	1,37	2,45
43	0,73	1,34	2,43
44	0,73	1,31	2,41

14	0,10	0,08	0,08
15	0,10	0,09	0,09
16	0,11	0,09	0,09
17	0,11	0,10	0,10
18	0,12	0,10	0,11
19	0,13	0,10	0,11
20	0,13	0,11	0,12
21	0,14	0,11	0,12
22	0,15	0,12	0,13
23	0,16	0,13	0,13
24	0,17	0,13	0,14
25	0,17	0,14	0,15
26	0,18	0,15	0,15
27	0,20	0,15	0,16
28	0,21	0,16	0,16
29	0,22	0,17	0,17
30	0,23	0,18	0,18
31	0,25	0,19	0,18
32	0,27	0,20	0,19
33	0,28	0,21	0,20
34	0,30	0,22	0,21
35	0,32	0,24	0,21
36	0,34	0,25	0,22
37	0,36	0,26	0,23
38	0,38	0,28	0,24
39	0,40	0,29	0,25
40	0,42	0,31	0,25
41	0,43	0,32	0,26
42	0,45	0,34	0,27
43	0,47	0,36	0,28
44	0,48	0,37	0,29

45	0,72	1,28	2,38
46	0,73	1,25	2,35
47	0,73	1,23	2,32
48	0,74	1,21	2,28
49	0,75	1,20	2,24
50	0,76	1,19	2,20
51	0,77	1,18	2,16
52	0,79	1,17	2,11
53	0,81	1,17	2,06
54	0,82	1,17	2,01
55	0,84	1,17	1,95
56	0,85	1,18	1,90
57	0,87	1,19	1,84
58	0,87	1,20	1,77
59	0,88	1,21	1,70
60	0,88	1,22	1,63

45	0,49	0,39	0,30
46	0,50	0,40	0,31
47	0,50	0,42	0,32
48	0,51	0,43	0,33
49	0,51	0,44	0,34
50	0,50	0,45	0,35
51	0,50	0,46	0,36
52	0,50	0,47	0,37
53	0,49	0,48	0,39
54	0,49	0,48	0,40
55	0,48	0,48	0,41
56	0,48	0,48	0,43
57	0,48	0,48	0,45
58	0,47	0,48	0,47
59	0,47	0,48	0,49
60	0,48	0,48	0,51

1

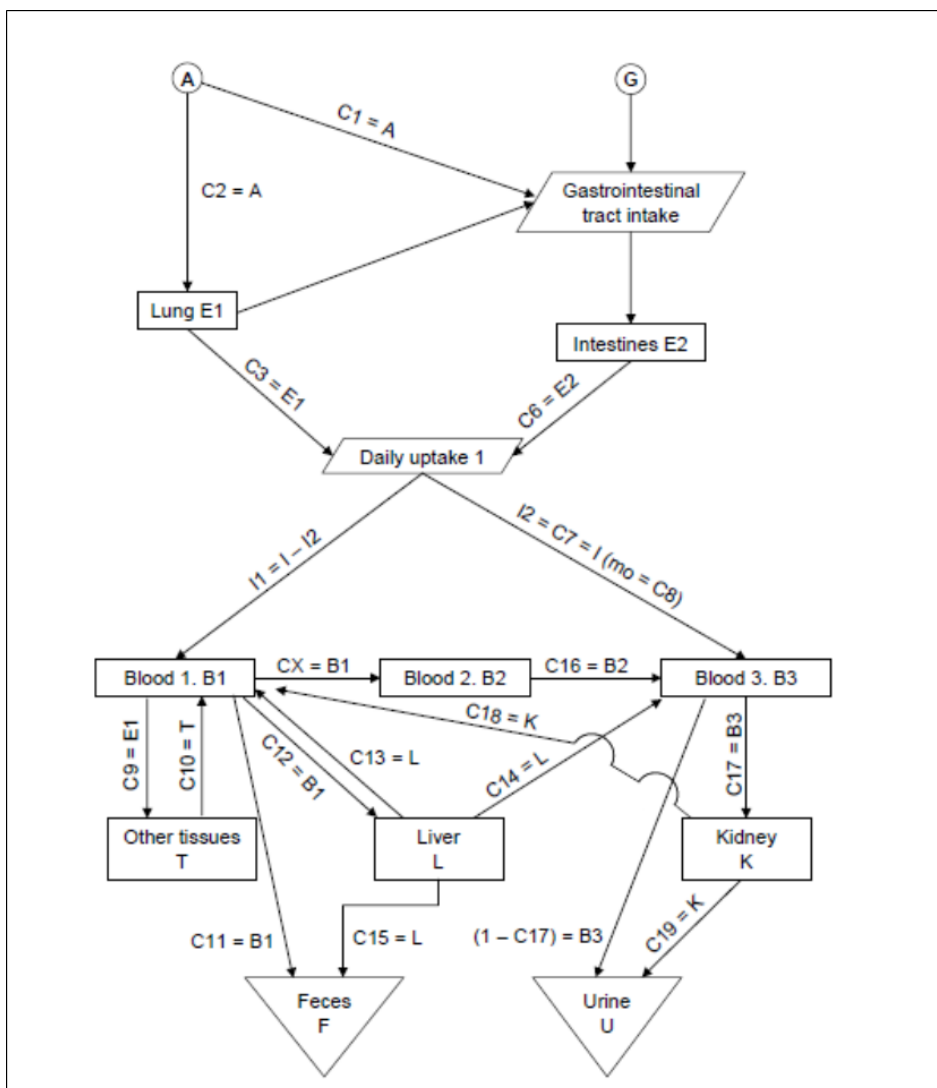
2

3

1 **Annexe 8 : Modèle PBPK utilisé**

2 **Description du modèle :**

3 Le modèle utilisé est celui décrit par Kjellström et Nordberg (1978). Il permet de simuler
 4 l'absorption, l'accumulation et l'élimination du cadmium à travers 8 compartiments qui représentent
 5 les poumons, le tractus gastro-intestinal, le sang (lui-même divisé en 3 compartiments, le plasma,
 6 les érythrocytes et la métallothioneine), le foie, les reins et « autre tissu » (Figure 5).



7
 8 **Figure 5 : Représentation du modèle cinétique de Kjellström et Nordberg (1978) (ATSDR,**
 9 **1999)**

7
 8
 9
 10
 11
 12
 13

1

% de la dose orale absorbée	
% de la dose inhalée absorbée	
répartition de la dose absorbée	
foie rein os	
Vitesses d'élimination/clairance	

2

3

4

Code du modèle PBPK

5

6

7

; Cadmium 1A.MMD

8

9

; Cadmium simulation with growth algorithm, CDEM intakes (ug/day) and water intakes

10 ; Deposition fractions k9, k11, k12 and k17 were revised to rate constants of values that

11 ; would approximate the daily deposition fractions in KJ78. Whole blood concentration has

12 ; been revised to the sum of all blood compartments

13

14 ; DEFINITION OF SIMULATION

15

16

Method Stiff

17

starttime = 0 ; beginning of simulation

18

stoptime = 23725 ; days 70 years

19

dtmin = 1e-6 ; minimum and initial step size

20

dtmax = 0.5 ; maximum step size

21

tolerance = 1e-06 ; error tolerance for stiff solver

22

dtout = 365 ; communication interval

23

24 ; Dose and environmental concentrations

25

dinzero= 0 ; dietary intake at time zero

26

27 ; soil conc

28

csoil = 0 ; Cd soil concentration (ug Cd/g soil)

29

30 ; water concentration

31

cwater = 0 ; Cd water concentration (ug/L)

32

33 ; Body weight

34

wbw0 = 3.6 ; kg

35

WBIRTH = 3.5 ; Weight at birth (kg)

36

WCHILD = 22 ; Maximum weight for early hyperbolic section

37

HALF = 3 ; Age at which weight is half WCHILD (yr)

38

WADULT = 70 ; Maximum weight for later logistic section

39

KAPPA = 600 ; Logistic constant kappa

40

LAMBDA = 0.0095 ; Logistic constant lambda (1/(kg-yr))

41

42 ; Smoking

43

Start_Smoking = 20 ; Age at which smoking started

44

Stop_Smoking = 50 ; Age at which quit smoking

45

Smoke_Cd = 0 ; ug/day per pack of cigs from Diamond et al 2003

46

Packs = 0 ; packs per day

47

1 ; fractional tissue volumes
2 VBLC = 0.067 ; total blood volume (L/kg BW)
3 VLC = 0.025 ; liver volume in the adult (L/kg BW)
4 VKC = 0.0045 ; kidney volume in the adult (L/kg BW)
5 VLUC = 0.015 ; lung volume in the adult (L/kg BW)
6 ;LB = 0.7 ; lean body mass
7
8 ; Initial Concentrations
9 p1zero = 0 ; Mass of cadmium in pulmonary region 1 of the respiratory tract at t=0
10 p2zero = 0 ; Mass of cadmium in pulmonary region 2 of the respiratory tract at t=0
11 p3zero = 0 ; Mass of cadmium in pulmonary region 3 of the respiratory tract at t=0
12 gzero = 0 ; Mass of cadmium in GI-tract at t=0
13 up1zero = 0 ; Mass of cadmium in uptake pool 1 at t=0
14 up2zero = 0 ; Mass of cadmium in uptake pool 2 at t=0
15 up3zero = 0 ; Mass of cadmium in uptake pool 3 at t=0
16 b1zero = 0 ; Mass of cadmium in blood pool 1 at t=0
17 b2zero = 0 ; Mass of cadmium in blood pool 2 (HMW fraction) at t=0
18 b3zero = 0 ; Mass of cadmium in blood pool 3 (CdMt and ultrafilterable fraction) at t=0
19 b4zero = 0 ; Mass of cadmium in blood pool 4 at t=0 (whole blood)
20 lzero = 0 ; Mass of cadmium in liver at t=0
21 kizero = 0 ; Mass of cadmium in kidney at t=0
22 otzero = 0 ; Mass of cadmium in other tissues (not otherwise specified) at t=0
23 wbzero = 0 ; Mass of cadmium in whole body at t=0
24 uzero = 0 ; Mass of cadmium in urine at t=0
25 fzzero = 0 ; Mass of cadmium in faeces (f)
26
27 ; Rate Constants and biokinetic variables
28 k1 = 0.25 ; fraction of inhalation intake deposited in NP and TB regions
29 k2 = 0.16 ; fraction of inhalation intake deposited in pulmonary region
30 k3 = 0.0009 ; rate of transfer of inhalation intake to uptake pool (/d)
31 k4 = 0.00009 ; rate of transfer of air cadmium to the GI-tract (/d)
32 k5 = 0.05 ; fraction of GI-tract cadmium retained in epithelium
33 k6 = 0.05 ; rate of transfer of cadmium in the GI-tract to uptake pool (/d)
34 k7 = 0.25 ; fraction of uptake pool transferred to blood pool B4
35 k8 = 1 ; maximum mass of cadmium in uptake pool UP2 (ug)
36 k9 = 0.5798 ; rate of transfer from blood pool B1 to other tissues OT
37 k10 = 0.00014 ; rate of transfer of cadmium in other tissues OT to blood pool B1 (/d)
38 k11 = 0.3147 ; rate of transfer of cadmium in blood pool B1 to feces
39 K12 = 0.2877 ; rate of transfer of cadmium in blood pool 1 to liver
40 kx = 0.0408 ; rate of transfer of cadmium in blood pool 1 to blood pool 2
41 k13 = 0.00003 ; rate of transfer of cadmium in liver to blood pool B1 (/d)
42 k14 = 0.00016 ; rate of transfer of cadmium in liver to blood pool B3 (/d)
43 k15 = 0.00005 ; rate of transfer of cadmium in liver to feces (/d)
44 k16 = 0.012 ; rate of transfer of cadmium in blood pool B2 to blood pool B3 (/d)
45 k17 = 2.9957 ; rate of transfer of cadmium in blood pool B3 to kidney (/d)
46 k17b= 0.0513 ; rate of transfer of cadmium in blood pool B3 to urine (/d)
47 k18 = 0.00001 ; rate of transfer of cadmium in kidney to blood pool B1 (/d)
48 k19 = 0.00014 ; age-specific rate constant for transfer of cadmium in kidney to urine (/d)
49 k20 = 0.1 ; fraction of Cd in blood pools B1+B2 that contribute to Cd in blood pool B4
50 k21 = 0.0000011 ; increased transfer of cadmium from kidney to urine after age 30 y
51 k22 = 0.005 ; fraction of Cd in whole body transferred to pulmonary region (Oberdoerster, 1990)
52
53
54 ; DERIVATIVE BLOCK
55
56 ; timing
57 day = time
58 year = INT(time/365)
59 month = INT(time/30.41666667)
60

```

1 ; Cadmium intakes***
2 ;drink = inwater(day)
3 ;wintake = cwater*drink ;---Intake of cadmium in drinking water (ug/day)
4
5 ;soil_ing = #insoil(day)
6 ;sintake = csoil*soil_ing ;---Intake of cadmium in soil (ug/day)
7
8 ;diet = #diny(day)
9 ;din = diet + wintake+ sintake ;---Total daily oral cadmium intake (ug/day)
10
11
12 ; Donnée EATi dépassement
13 ;din0=0.52
14 ;din1=0.42
15 ;din2=0.3
16 ;din3=0.4
17 ;din4=0.37
18 ;din5=0.24
19 ;din6=0.15
20 ;din7=0.14
21 ;din8=0.15
22 ;din9=0.16
23 ;din10=0.16
24 ;din11=0.16
25
26 ;intake =IF year <=0.5 THEN din0 ELSE IF year>0.5 AND year <=1 THEN din1 ELSE IF year>1 and
27 year <=3 THEN din2 ELSE
28 ;IF year >3 AND year <= 6 THEN din3 ELSE
29 ; IF year>6 AND year <=10 THEN din4 ELSE
30 ; IF year>10 AND year <=14 THEN din5 ELSE
31 ; IF year>14 AND year <=17 THEN din6 ELSE
32 ;IF year>17 AND year <=29 THEN din7 ELSE
33 ;IF year>29 AND year <=39 THEN din8 ELSE
34 ; IF year>39 AND year <=49 THEN din9 ELSE
35 ; IF year>49 AND year <=59 THEN din10 ELSE
36 ;IF year>59 THEN din11 ELSE 0
37
38 intake =0.32
39
40 air = IF year > Start_Smoking AND year < Stop_Smoking THEN Smoke_CD*Packs ELSE 0.0
41
42 k19x = IF year > 30 THEN k19 + k21*(year-30) ELSE k19 ; Age adj of k19
43 k17x = IF year > 30 THEN k17 -(k17/3)*(year-30)/50 ELSE k17 ; Age adj of k17
44
45
46 ; Calculate state variables based on Kjellstrom and Nordberg, (1978)
47 ; units of the state variables are ug Cd
48 d/dt(p1) = k2*air - p1*(k3 + k4) ; pulmonary region at t=T
49 INIT p1 = p1zero
50
51 d/dt(g) = k5*(intake*wbw+k1*air+k4*p1) - k6*g ; GI-tract
52 INIT g = gzero
53
54 d/dt(up1) = k3*p1 + k6*g - up2 - up3 ; uptake pool
55 INIT up1 = up1zero
56
57 up2 = IF (k7*up1) > k8 THEN k8 ELSE k7*up1 ; up2 flow to blood pool has a maximum = k8
58
59 up3 = up1 - up2 ; Up3 goes to blood pool 3(b3)
60

```

```

1
2      d/dt(b1) = up3 + k10*ot + k13*I - k9*b1 - k11*b1 - kx*b1 ; blood pool 1
3      INIT b1 = b1zero
4
5      d/dt(b2) = b1*kx - k16*b2 ; blood pool 2
6      INIT b2 = b2zero
7
8      d/dt(b3) = up2 + k14*I + k16*b2 - k17*b3 - k17b*b3 ; blood pool 3
9      INIT b3 = b3zero
10
11     b4 = b1 + b2 + b3
12
13     d/dt(I) = k12*b1 - (k13+k14+k15)*I
14     INIT I = Izero
15
16     ki1 = k17x*b3
17     ki2 = k18*ki
18     ki3 = k19x*ki
19     d/dt(ki) = ki1 - ki2 - ki3 ; kidney
20     INIT ki = kizero
21     kidney_burden = ki*0.001 ; kidney burden in mg
22
23     d/dt(ot) = k9*b1 - k10*ot ; other tissues
24     INIT ot = otzero
25
26     wb = b4 + I + ki + ot + p1 + g ; body burden
27
28     d/dt(f) = k11*b1 + k15*I ; feces
29     INIT f = fzero
30
31     d/dt(u) = b3*k17b + ki*k19x ; urine cumulative
32     INIT u = uzero
33
34     ur = b3*k17b + ki*k19x
35     ucdcr = ur/ucr ; spot urine Cd creatinine normalized (ug
36 Cd/g Cr)
37
38 ; Growth algorithms
39 ; body weight as a function of age
40 ;wbw = (BW1 * exp(BW2*((time/30.41667)+BW3)))/(1 + exp(BW4+BW5*time/30.41667))
41
42 ; poids selon l'age d'apres données françaises EAT2
43 ;wbw=3.68+4.47*year-0.093*year^2+0.00061*year^3
44
45 ;wbw = WBIRTH+WCHILD*(day/365)/(HALF+(day/365))+WADULT/(1.+KAPPA*EXP(-
46 LAMBDA*WADULT*(day/365)))
47 ; total blood volume (ml)
48 ;bw=1000*VBLC*wbw
49 ; liver volume/weight (ml/g)
50 ;lw=1000*(VLC*(WBIRTH+WADULT+WCHILD)*((wbw/(WBIRTH+WADULT+WCHILD))**.85))
51 ; kidney volume/weight (ml/g)
52 ;kw=1000*(VKC*(WBIRTH+WADULT+WCHILD)*((wbw/(WBIRTH+WADULT+WCHILD))**.84))
53 ; lung volume/weight (ml/g)
54 ;pw=1000*(VLUC*(WBIRTH+WADULT+WCHILD)*((wbw/(WBIRTH+WADULT+WCHILD))**.84))
55 ; leav body mass (kg)
56 ;lbm=wbw*LB
57 ; urinary creatinine (g/d)
58 ;ucr=((lbm/0.0272)-8.58)/1000
59
60 ;uc1=((36 +124*year)/1000)*0.895 ; formule Mage et al pour <à 3 mois en g/jour

```



```

1      ;uc2=((67 +65.6*(year-0.25))/1000)*0.895      ; formule Mage et al pour > à 3 mois et <à
2 36 mois en g/jour
3      ;uc3= (-0.159+0.0951*year)*1.2      ; de 3 à 18 ans
4      ;uc4=(((140-year)*wbw*1.77)/(8.85*1000))*1.35      ; à partir de 18 ans
5
6      ;ucr = IF year <=0.25 THEN uc1 ELSE IF year <=3 THEN uc2 ELSE IF year<=18 THEN uc3 ELSE
7 uc4
8      ;ucr=0.0322 +0.106*year -0.00237*year^2 + 0.0000151*year^3
9
10     ;ucr= 0.032+2.098e-02* year+9.104e-03* year^2-4.550e-04* year^3+7.578e-06* year^4-4.232e-08*
11 year^5
12
13
14
15
16 ;ucr=0.05+0.0221* year+8.962e-03* year^2-4.486e-04* year^3+7.476e-06* year^4 -4.168e-08* year^5      ;
17 P50 de la créatinine urinaire calculé par Camille bechaux
18 ;ucr=0.08+1.5e-01* year-2.802e-03* year^2+1.7e-05* year^3-8e-8* year^4+8.489e-12* year^5      ;
19 P95 de la créatinine urinaire calculé par Camille bechaux
20 ucr=0.04+0.000012* year+7.6e-03* year^2-4e-04* year^3+7.35e-06* year^4-4.55e-08* year^5      ;P05 de
21 la créatinine urinaire calculé par Camille bechaux
22
23
24
25
26
27 ; Tissue cadmium concentrations
28     kic = ki/kw      ;---Kidney (ug/g)
29     rcc = ki*1.5/kw      ;---Renal cotex (ug/g)
30     lc = l/lw      ;---Liver (ug/g)
31     bc = b4/bw      ;---Blood (ug/ml)
32     wbc = wb/wbw      ;---Whole body (mg/kg)
33     pc = p1/(pw*wbw)      ;---Respiratory tract (ug/g)
34
35
36 ; Mass balance
37     d/dt(cumdose) = k5*intake+k1*air+k2*air
38     INIT cumdose = 0.
39     ATOT = cumdose
40     ATissue = p1 + g + up1 + up2 + up3 + b1 + b2 + b3 + l + ki + ot
41     AExcrete = u + f
42     Masbal = ATOT - ATissue - AExcrete
43
44
45

```

6 Présentation des positions divergentes

Expert 1

Un expert est en désaccord avec le fait de retenir l'effet osseux comme effet critique pour l'établissement de la VTR orale du cadmium.

Il ne valide pas pour sa part les conclusions du CES VSR concernant le non retenu de la perte d'un point de QI populationnel comme effet toxique critique chez les enfants.

En effet pour lui, les lésions rénales tubulaires rénales constituent l'effet toxicologique le plus important de l'exposition au cadmium, selon les évaluations menées par le JECFA (2010), l'EFSA (2009) et l'ATSDR (2012).

Le présent rapport conclut par contre que l'effet critique du cadmium est l'ostéoporose ou la fracture osseuse, d'après Engström et coll. 2011 et 2012. Cependant, Moberg *et coll.* 2017 ont rapporté que les taux élevés de cadmium dans le sang n'augmentaient pas le risque de fracture (suivi de 20 ans), mais doubleraient le taux de mortalité global chez les femmes d'âge moyen (n=2920).

Pour cette raison, il pense qu'il n'y a pas de justification suffisante pour l'effet critique choisi.