
RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées au cadmium du fait de leur lieu de résidence

Validé par le Collège le 4 juillet 2024

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés dans le descriptif de la publication et détaillés dans l'argumentaire scientifique.

Ce dernier ainsi que la synthèse de la recommandation sont téléchargeables sur www.has-sante.fr.

Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées, revues systématiques d'études expérimentales ou métrologiques bien conduites (prenant en compte la pertinence des méthodes de mesure, les éventuelles relations dose-effet ou dose-réponse et la convergence des résultats obtenus).
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte ; des études métrologiques bien conduites dans un échantillon représentatif de la population générale, des études caractérisant les relations dose-effet ou les relations entre l'exposition et les concentrations d'un indicateur biologique d'exposition, méthodologiquement bien conduites, en population générale, dans une cohorte de travailleurs ou chez des volontaires.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne soient pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Descriptif de la publication

Titre	Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées au cadmium du fait de leur lieu de résidence
Méthode de travail	Recommandation pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	— Définir l'intérêt et les modalités de dépistage des contaminations par le cadmium, dans les populations résidant sur des sites pollués par cet élément — Proposer aux professionnels de santé des modalités de prise en charge des personnes surimprégnées pour le diagnostic, le traitement et le suivi de leur intoxication — Informer les populations concernées
Cibles concernées	Populations concernées Personnes résidant sur des sites ou à proximité immédiate des sols dont la pollution par le cadmium est avérée ou possible ou dont le fond géochimique de cadmium est naturellement élevé Professionnels concernés — Ensemble des professionnels de santé intervenant dans le dépistage, la prise en charge et le suivi des personnes résidant sur un site pollué ou potentiellement pollué par le cadmium. Il s'agit principalement des médecins généralistes, des pédiatres, des médecins scolaires, médecins de PMI, médecins des centres de prévention et de soins, des médecins de santé publique, des médecins ou pharmaciens biologistes, des gynécologues-obstétriciens, des néphrologues, des diététiciens et des personnels infirmiers impliqués dans la prise en charge de ces personnes, mais aussi des médecins de centres antipoison et des centres régionaux de pathologies professionnelles et de l'environnement — Pouvoirs publics : ministère de la Santé, ARS...
Demandeur	Direction générale de la Santé (DGS)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS), Société de toxicologie clinique (STC)
Pilotage du projet	Coordination : Aude Gautier, chef de projet, service des bonnes pratiques de la HAS ; (chef de service : Dr Pierre Gabach) Assistante : Sladana Praizovic
Recherche documentaire	Gaëlle Fanelli, documentaliste ; Laurence Frigère, assistante documentaliste (chef de service : Frédérique Pagès)
Auteurs	Dr Robert Garnier, médecin du travail, toxicologue clinicien, Paris
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liants aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base « Transparence-Santé » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 4 juillet 2024

Actualisation

Autres formats

Texte des recommandations et fiches d'information de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur www.has-sante.fr

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – juillet 2024 – ISBN : 978-2-11-172657-4

Sommaire

Introduction	11
1. Identification et propriétés physico-chimiques du cadmium et de ses principaux composés	14
2. Sources et utilisations du cadmium et de ses principaux composés	15
2.1. Synthèse	16
3. Cadmium dans l'environnement	17
3.1. Cadmium dans l'air	17
3.1.1. Émissions et transformations du cadmium dans l'air	17
3.1.2. Concentrations du cadmium dans l'air	18
3.2. Cadmium dans l'eau	18
3.2.1. Origines du cadmium de l'eau	18
3.2.2. Concentrations du cadmium dans l'eau	19
3.3. Cadmium dans les sols	20
3.3.1. Origines du cadmium des sols	20
3.3.2. Comportement du cadmium dans les sols	20
3.3.3. Concentrations du cadmium dans les sols	21
3.4. Cadmium dans les végétaux	23
3.5. Exposition au cadmium des faunes sauvage et domestique	26
3.6. Synthèse	26
3.6.1. Cadmium des sols	26
3.6.2. Cadmium dans l'air	27
3.6.3. Cadmium dans l'eau	27
3.6.4. Cadmium dans les végétaux	28
3.6.5. Cadmium chez les animaux sauvages et domestiques	28
4. Cadmium dans l'alimentation	29
4.1. Synthèse	34
5. Toxicocinétique du cadmium	35
5.1. Toxicocinétique et métabolisme du cadmium	35
5.1.1. Absorption	35
5.1.1.1. Absorption respiratoire	35
5.1.1.2. Absorption digestive	35
5.1.1.3. Absorption cutanée	36
5.1.1.4. Parts relatives des différentes voies à l'exposition globale de la population générale au cadmium	36

5.1.2.	Distribution	38
5.1.3.	Métabolisme	38
5.1.4.	Excrétion	39
5.2.	Modèles PBPK	39
5.2.1.	Modèle de Nordberg-Kjellström	39
5.2.2.	Modèle de Shank <i>et al.</i>	42
5.2.3.	Modèle de Matsubara-Khan	42
5.3.	Synthèse	43
6.	Indicateurs biologiques d'exposition	45
6.1.	Techniques d'analyse	45
6.2.	Indicateurs biologiques d'exposition	46
6.2.1.	Cadmium urinaire	46
6.2.2.	Cadmium sanguin	48
6.2.3.	Autres indicateurs biologiques d'exposition	49
6.2.3.1.	Concentrations du cadmium dans les phanères	49
6.2.3.2.	Concentrations du cadmium dans d'autres matrices biologiques	49
6.3.	Concentrations urinaires et sanguines du cadmium en population générale	50
6.3.1.	Cadmiurie en population générale	50
6.3.2.	Cadmiémie en population générale	61
6.4.	Synthèse	66
6.5.	Recommandations	69
7.	Effets toxiques du cadmium	72
7.1.	Toxicité aiguë	72
7.1.1.	Ingestion	72
7.1.2.	Inhalation	72
7.1.3.	Synthèse	72
7.2.	Toxicité chronique	72
7.2.1.	Effets rénaux	72
7.2.1.1.	Lésions tubulaires	73
7.2.1.2.	Lésions glomérulaires	73
7.2.1.3.	Réversibilité des lésions rénales	73
7.2.1.4.	Signification de la protéinurie tubulaire	73
7.2.1.5.	Cadmium et insuffisance rénale	74
7.2.1.6.	Indicateurs d'effets précoces rénaux	74
7.2.1.7.	Relation dose-réponse pour les effets tubulaires rénaux	75
7.2.2.	Effets osseux	78
7.2.2.1.	Méta-analyses	78
7.2.2.2.	Mécanismes de la déminéralisation osseuse associée à l'exposition au cadmium	80

7.2.2.3.	Déminéralisation osseuse associée aux faibles expositions au cadmium	80
7.2.3.	Effets cardiovasculaires	85
7.2.3.1.	Études en milieu professionnel	85
7.2.3.2.	Études en population générale	85
7.2.3.3.	Synthèse	88
7.2.4.	Diabète	88
7.2.4.1.	Synthèse	89
7.2.5.	Effets neurologiques	89
7.2.6.	Autres effets systémiques	91
7.2.6.1.	Anémie	91
7.2.6.2.	Effets hépatiques	91
7.2.7.	Effets respiratoires	92
7.2.8.	Synthèse	93
7.3.	Effets sur la reproduction	94
7.3.1.	Effets sur la fertilité	94
7.3.2.	Effets sur la grossesse et le développement	95
7.3.3.	Synthèse	98
7.4.	Génotoxicité	98
7.4.1.	In vitro	98
7.4.2.	In vivo	99
7.4.3.	Mécanisme des effets génotoxiques	99
7.4.3.1.	Induction du stress oxydant	99
7.4.3.2.	Inhibition de la réparation de l'ADN	99
7.4.3.3.	Dérégulation de la prolifération cellulaire et altération des fonctions de suppression des tumeurs	99
7.4.4.	Synthèse	100
7.5.	Cancérogénicité	100
7.5.1.	Études expérimentales chez l'animal	100
7.5.1.1.	Administration orale	100
7.5.1.2.	Inhalation	101
7.5.1.3.	Instillation intra-trachéale	102
7.5.1.4.	Injection sous-cutanée ou intramusculaire	102
7.5.1.5.	Synthèse	104
7.5.2.	Études épidémiologiques	106
7.5.2.1.	Cancer du poumon	106
7.5.2.2.	Cancer de la prostate	115
7.5.2.3.	Cancer du sein	122
7.5.2.4.	Cancer du rein	130

7.5.2.5.	Autres cancers	132
7.5.3.	Évaluation de la cancérogénicité	134
8.	Revue des valeurs toxicologiques de référence pour la protection de la santé de la population générale	137
8.1.	VTR pour les effets non cancérogènes	137
8.1.1.	Exposition par voie respiratoire	137
8.1.1.1.	OMS	137
8.1.1.2.	OEHHA	137
8.1.1.3.	ATSDR	138
8.1.1.4.	Anses	139
8.1.1.5.	CTEQ	140
8.1.2.	Exposition par voie digestive	141
8.1.2.1.	US-EPA	141
8.1.2.2.	RiVM	142
8.1.2.3.	OEHHA	142
8.1.2.4.	EFSA	142
8.1.2.5.	OMS (FAO-JECFA)	144
8.1.2.6.	Umweltbundesamt (UBA)	144
8.1.2.7.	ATSDR	145
8.1.2.8.	Anses	146
8.1.2.9.	HBM4EU	147
8.1.2.10.	Food and Drug Administration	148
8.2.	VTR pour les effets cancérogènes	150
8.2.1.	Exposition par voie respiratoire	150
8.2.1.1.	US-EPA	150
8.2.1.2.	Anses	150
8.2.1.3.	TCEQ	151
8.2.2.	Exposition par voie orale	151
8.3.	Synthèse	151
8.3.1.	VTRi	151
8.3.2.	VTR pour les effets non cancérogènes après exposition aiguë par voie respiratoire	153
8.3.3.	VTR pour les effets non cancérogènes après exposition de durée intermédiaire au cadmium par voie respiratoire	154
8.3.4.	VTR pour les effets non cancérogènes après exposition chronique au cadmium par voie respiratoire	154
8.3.5.	VTR pour les effets non cancérogènes après exposition aiguë ou subaiguë au cadmium par voie orale	155

8.3.6. VTR pour les effets non cancérogènes après exposition de durée intermédiaire au cadmium par voie orale	155
8.3.7. VTR pour les effets non cancérogènes après exposition chronique au cadmium par voie orale	156
8.3.8. VTR pour les effets cancérogènes après exposition chronique au cadmium par voie respiratoire	157
9. Choix de VTR	159
9.1. VTR internes pour les effets non cancérogènes	159
9.2. VTR pour les effets non cancérogènes associés à une exposition aiguë au cadmium par voie respiratoire	160
9.3. VTR pour les effets non cancérogènes associés à une exposition au cadmium de durée intermédiaire par voie respiratoire	161
9.4. VTR pour les effets non cancérogènes associés à une exposition chronique au cadmium par voie respiratoire	161
9.5. VTR pour les effets non cancérogènes associés à une exposition aiguë au cadmium par voie digestive	162
9.6. VTR pour les effets non cancérogènes associés à une exposition au cadmium, de durée intermédiaire, par voie digestive	162
9.7. VTR pour les effets non cancérogènes associés à une exposition chronique au cadmium par voie digestive	163
9.8. VTR pour les effets cancérogènes du cadmium après exposition par voie respiratoire	163
9.9. VTR pour les effets cancérogènes du cadmium après exposition par voie orale	164
9.10. Synthèse	164
9.11. Recommandation	166
10. Populations sensibles	167
10.1. Populations à risque d'exposition élevée	167
10.1.1. Jeunes enfants	167
10.1.2. Autres populations	167
10.2. Individus sensibles du fait de particularités toxicocinétiques	168
10.3. Individus sensibles du fait de particularités toxicodynamiques	168
10.4. Synthèse	168
11. Valeurs de référence du cadmium dans les sols	169
11.1. Référentiels utilisés dans le cadre de la méthodologie nationale de gestion des sites et sols pollués	169
11.2. Valeurs repères proposées par le HCSP	170
11.3. Recommandations	176
12. Dépistage des surexpositions au cadmium sur les sites où la concentration dans le sol est élevée	177
12.1. Sites et situations pouvant entraîner une surexposition au cadmium	177
12.2. Outils du dépistage	177

12.3. Populations cibles du dépistage	177
12.4. Interprétation des résultats du dépistage	178
12.5. Transmission et conservation des résultats du dépistage	179
12.6. Synthèse	179
12.7. Recommandations	181
13. Diagnostic et prise en charge médicale des intoxications par le cadmium	183
13.1. Diagnostic des complications de la surexposition au cadmium	183
13.2. Traitement de l'intoxication	185
13.2.1. Chélation	185
13.2.1.1. Principe de la chélation	185
13.2.1.2. Chélateurs du cadmium	185
13.2.2. Autres mesures thérapeutiques	186
13.3. Enquête environnementale	187
13.4. Prévention des contaminations par le cadmium des sols et des poussières de sols	187
13.4.1. Sources et modes de contamination par le cadmium des sols	188
13.4.2. Diminution de l'exposition au cadmium	188
13.4.2.1. Conseils diététiques	188
13.4.2.2. Limitation de l'exposition des jeunes enfants au cadmium des sols	189
13.4.2.3. Règles d'hygiène applicables à l'ensemble de la population	189
13.5. Synthèse	190
13.6. Recommandations	191
14. Surveillance médicale de l'exposition au cadmium et de ses effets sanitaires éventuels sur les sites où la concentration de cadmium dans le sol est élevée	195
14.1. Synthèse	196
14.2. Recommandations	198
Table des annexes	200
Références bibliographiques	262
Participants	280
Abréviations et acronymes	282

Introduction

Contexte d'élaboration de la recommandation

À la demande du ministère des Solidarités et de la Santé, la Haute Autorité de santé (HAS) a élaboré, en partenariat avec la Société de toxicologie clinique (STC), une recommandation de bonne pratique à l'intention des professionnels de santé et des usagers, pour le dépistage, la prise en charge et le suivi des populations résidant sur des sites à risque de pollution par le cadmium.

En France, sont recensés, à ce jour, plus de 7 000 sites et sols pollués ou potentiellement pollués du fait d'activités industrielles anciennes (anciens sites miniers, anciennes installations classées pour la protection de l'environnement [ICPE], etc.) ou actuelles, appelant une action des pouvoirs publics à titre préventif ou curatif (base de données BASOL). L'action des agences régionales de santé (ARS) pour la gestion sanitaire de l'exposition des populations via les sites et sols pollués s'inscrit dans le cadre de la méthodologie nationale de gestion de ces sites, portée par la direction générale de la Prévention des risques (DGPR) du ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires, et qui a fait l'objet d'une actualisation par la note du 19 avril 2017 relative aux sites et sols pollués¹. L'organisation des services déconcentrés et de l'ARS autour du préfet est précisée dans l'instruction technique du 27 avril 2017 relative à la gestion des sites pollués et de leurs impacts nécessitant la mise en œuvre de mesures de gestion sanitaire et d'études de santé et/ou de mesures de gestion sanitaire des productions animales et végétales². Une instruction ministérielle du 13 juin 2019 précise le rôle des ARS dans la gestion des situations de sites et sols pollués exposant les populations riveraines, ainsi que leur articulation avec les autres acteurs mobilisés³.

Le cadmium est l'un des polluants inorganiques les plus souvent impliqués. Une concentration élevée de cadmium dans les sols peut également être observée du fait du fond géochimique, en l'absence de pollution industrielle.

Les populations résidant⁴ sur ou à proximité immédiate des sols dont la concentration de cadmium est élevée peuvent se contaminer, du fait de l'inhalation et/ou de l'ingestion des dérivés impliqués (par manutention des poussières, consommation d'aliments produits sur le site). Le risque de contamination des individus (et celui d'effets sanitaires indésirables résultants) dépend(ent) du comportement des individus, mais aussi de la bioaccessibilité et de la biodisponibilité des formes de cadmium présentes dans les sols.

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

La présente expertise s'est fondée sur celles préalables :

- de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), sur les effets sanitaires du cadmium et pour l'élaboration de valeurs de référence pour le cadmium (valeurs toxicologiques de référence externes et internes pour la population générale et

¹ [Note du 19 avril 2017 relative aux sites et sols pollués – Mise à jour des textes méthodologiques de gestion des sites et sols pollués de 2007](#) ; disponible sur le site [Legifrance.gouv.fr](#)

² [Instruction interministérielle n° DGS/EA1/DGPR/DGAL/2017/145 du 27 avril 2017](#) ; disponible sur le site [Legifrance.gouv.fr](#)

³ [Instruction ministérielle n° DGS/EA1/2019/43 du 13 juin 2019 précisant les missions des agences régionales de santé dans la gestion sanitaire des sites et sols pollués.](#)

⁴ La résidence peut être considérée comme habituelle si elle est de plusieurs heures par jour, plusieurs jours par semaine, quel que soit le site (résidences avec jardin, jardins collectifs, terrains d'activités sportives ou de loisirs).

- les travailleurs ; recommandations pour les surveillances biologiques des expositions professionnelles et environnementales au cadmium) ;
- du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) qui a défini, en 2022, des valeurs repères pour la concentration du cadmium dans les sols pollués ;
 - de Santé publique France (SpF) qui a décrit, en 2007-2008 (étude nationale nutrition santé [ENNS]), puis en 2014-2016, (étude Esteban), la distribution de la concentration urinaire de cadmium, dans un échantillon représentatif de la population résidant en France.

Un représentant du HCSP a également participé au groupe de travail pour l'élaboration des présentes recommandations de bonne pratique ; trois représentants de l'Anses (voir compte-rendu de l'audition en annexe 1), de SpF (voir compte-rendu de l'audition en annexe 2) et du laboratoire en charge des analyses de cadmium dans l'enquête ENNS (voir compte-rendu de l'audition en annexe 3) ont été auditionnés.

Objectifs de la recommandation

Les enjeux de cette recommandation de bonne pratique sont : la prévention des effets sur la santé de l'exposition environnementale au cadmium, l'identification de populations à risque et leur information sur les dangers et les risques, la détection précoce des contaminations et des effets sur la santé du cadmium dans ces populations, une meilleure prise en charge médicale et un suivi adapté et harmonisé des personnes contaminées ou à risque de l'être.

Les objectifs de cette recommandation sont :

- de définir l'intérêt et les modalités de dépistage des contaminations par le cadmium, dans les populations résidant sur des sites pollués par cet élément ;
- de proposer aux professionnels de santé des modalités de prise en charge des personnes surimprégnées pour le diagnostic, le traitement et le suivi de leur intoxication ;
- d'informer les populations concernées.

Les points suivants développés au préalable dans ce document sont un prérequis indispensable à la réalisation des objectifs de cette recommandation :

- l'identification des sources d'exposition de la population générale au cadmium et la caractérisation des modalités des contaminations ;
- la caractérisation des effets toxiques du cadmium et l'identification des valeurs toxicologiques de référence garantissant la préservation de la santé des personnes exposées ;
- la caractérisation de la toxicocinétique et du métabolisme du cadmium ; l'identification des indicateurs biologiques d'exposition et de leurs valeurs de référence sanitaires, ainsi que la description de la distribution de leurs concentrations dans la population générale.

Limites de la recommandation

Le champ de cette recommandation est limité au dépistage, à l'évaluation, au traitement et à la prévention des effets sur la santé, associés à l'exposition environnementale au cadmium. La recommandation de valeurs de gestion dans les milieux (en l'occurrence, dans le sol) est du ressort du Haut Conseil de la santé publique (HCSP).

Sont exclues du champ de l'analyse :

- les expositions professionnelles au cadmium ;
- les expositions aiguës au cadmium.

Populations concernées

Cette recommandation vise les personnes résidant sur des sites ou à proximité immédiate des sols dont la pollution par le cadmium est avérée ou possible ou dont le fond géochimique de cadmium est naturellement élevé.

Professionnels concernés

Cette recommandation de bonne pratique est destinée aux professionnels suivants :

- l'ensemble des professionnels de santé intervenant dans le dépistage, la prise en charge et le suivi des personnes résidant sur un site pollué ou potentiellement pollué par le cadmium. Il s'agit principalement des médecins généralistes, des pédiatres, des médecins scolaires, médecins de PMI, médecins des centres de prévention et de soins, des médecins de santé publique, des médecins ou pharmaciens biologistes, des gynécologues-obstétriciens, des néphrologues, des diététiciens et des personnels infirmiers impliqués dans la prise en charge de ces personnes, mais aussi des médecins de centres antipoison et des centres régionaux de pathologies professionnelles et de l'environnement ;
- les pouvoirs publics : ministère de la Santé, ARS...

1. Identification et propriétés physico-chimiques du cadmium et de ses principaux composés

Le cadmium est un métal gris argenté. Il est malléable, ductile et son point de fusion est bas (321 °C). Le tableau 1 présente ses propriétés physico-chimiques et celles de quelques-uns de ses dérivés inorganiques les plus présents dans l'environnement.

Tableau 1. Propriétés physiques du cadmium et de ses principaux dérivés (1)

Identification	Aspect	Masse molaire	Point de fusion	Odeur	Solubilité dans l'eau
Cadmium (CAS n° 7440-43-9)	Métal gris argenté	112,41	321 °C	Inodore	Insoluble
Oxyde de cadmium (CAS n° 1306-19-0)	Poudre ou cristaux cubiques brun foncé	128,41	Décomposé à 950 °C	Inodore	Insoluble
Hydroxyde de cadmium (CAS n° 21041-95-2)	Cristaux blancs ou poudre blanc verdâtre	146,4	188 °C	Non renseigné	Soluble
Carbonate de cadmium (CAS n° 513-78-0)	Poudre ou paillettes rhomboédriques blanches	172,42	Décomposé à 357 °C	Inodore	Insoluble
Chlorure de cadmium (CAS n° 10108-64-2)	Cristaux rhomboédriques blancs	183,32	568 °C	Inodore	Soluble
Sulfate de cadmium (CAS n° 10124-36-4)	Cristaux monocliniques incolores	208,47	1 000 °C	Inodore	Soluble
Sulfure de cadmium (CAS n° 1306-23-6)	Cristaux cubiques ou hexagonaux, jaune clair à brun orangé	144,48	1 750 °C	Non renseigné	Faiblement soluble

2. Sources et utilisations du cadmium et de ses principaux composés

Le cadmium est un élément trace largement distribué dans la croûte terrestre, mais il y est généralement présent en faibles concentrations (0,05 à 1 mg/kg), principalement sous forme de sulfure et en association avec les minerais de zinc et de plomb, parfois de cuivre. En conséquence, la production de cadmium est majoritairement (80 %) associée à l'affinage du zinc, dans un ratio d'approximativement 3 kg de cadmium pour une tonne de zinc. Les 20 % de la production de cadmium qui ne sont pas issus de la métallurgie du zinc sont des sous-produits des affinages du plomb et du cuivre ou constitués par du cadmium de deuxième fusion (recyclé) (1). La production mondiale de cadmium a été de 24 000 tonnes en 2021 ; ce chiffre ne comprend pas la production des États-Unis qui n'est plus communiquée depuis 2011 ; dans les années 2000, celle-ci était comprise entre 700 et 1 500 tonnes par an. En 2018, hors les États-Unis, les principaux producteurs mondiaux de cadmium étaient : la Chine (10 000 t), la Corée du Sud (3 000 t), le Japon (1 900 t), le Canada (1 800 t), le Kazakhstan (1 500 t), la Russie (1 000 t), les Pays-Bas (900 t), le Mexique (800 t), le Pérou (600 t) et l'Allemagne (500 t) (2). La France ne produit plus de cadmium de première fusion depuis 1993, mais elle conserve une production de cadmium de 2^e fusion (recyclé) ; elle était d'une centaine de tonnes en 2016 (3).

Le cadmium élémentaire est principalement utilisé pour la production de batteries cadmium-nickel (Cd-Ni), mais cet emploi diminue rapidement, les batteries Cd-Ni étant remplaçables par d'autres technologies, dans la plupart de leurs applications⁵. Le cadmium métallique a également été largement utilisé, du fait de ses propriétés physiques (résistance à la corrosion, basse température de fusion, bonnes conductibilités thermique et électrique), dans de multiples applications : en particulier, traitement de surface (anticorrosion) des pièces métalliques, production de fils et bâtons de soudage.

Les composés inorganiques du cadmium ont principalement été utilisés comme⁶ :

- pigments (pour la production de peintures, d'encre, de révélateurs photographiques, de toners, de teintures, d'émaux, de verres, de matières plastiques...). Les plus employés ont été le sulfure (jaune) et le sélénure (rouge) ;
- comme stabilisants de matières plastiques (en particulier, du PVC) ;
- et pour les productions de semi-conducteurs et de cellules photo-électriques (sulfure et tellure) (1).

Les batteries Cd-Ni représentent environ 80 % du tonnage de cadmium actuellement utilisé dans l'UE ; les pigments, environ 10 % ; les alliages, soudures et la métallisation de surface, environ 8 % et l'emploi comme stabilisant dans les matières plastiques, environ 1 %.

En raison de la toxicité élevée du cadmium et des dispositions réglementaires limitant les usages du cadmium, toutes ces applications sont en rapide décroissance. Cependant, la très large utilisation passée du métal et de ses dérivés a été à l'origine d'importantes pollutions de l'environnement dans certaines régions du monde et constitue toujours une source potentielle de pollution, en cas de

⁵ La réglementation a aussi participé à la diminution de l'emploi des batteries Cd-Ni. Par la directive 2013/56/UE, le Parlement européen a modifié la directive batterie (2006/66/CE) afin de fixer la date de l'interdiction de l'inclusion de batteries Cd-Ni dans les outils électriques sans fil au 31 décembre 2016. Toutefois, les batteries Cd-Ni peuvent encore être utilisées dans les systèmes d'urgence et l'équipement médical, dans l'UE.

⁶ Des dispositions réglementaires récentes de l'UE limitent également les concentrations de cadmium dans les matières plastiques ($\leq 0,01$ %), les peintures ($\leq 0,01$ %), les brasures ($\leq 0,01$ %), les bijoux et accessoires vestimentaires métalliques ($\leq 0,01$ %), certains autres articles métalliques, les dispositifs électriques et électroniques ($\leq 0,01$ %), mis sur le marché européen.

traitement inadapté (en particulier, par incinération) de déchets domestiques ou industriels contenant du cadmium.

En outre, le cadmium a pu et peut encore être émis dans l'environnement du fait de l'affinage des minerais de zinc, de plomb et de cuivre, dont il est une impureté. Il peut également contaminer certains combustibles fossiles (charbons, tourbes, pétroles bruts...) (1).

Une autre source de pollution de l'environnement par le cadmium est l'emploi d'engrais phosphatés. Ces engrais sont produits à partir de roches naturelles qui peuvent contenir du cadmium en concentration variable selon la zone d'extraction : dans certaines roches sédimentaires utilisées pour la production d'engrais phosphatés et originaires du Sénégal ou des États-Unis, cette concentration peut dépasser 100 mg/kg (3).

2.1. Synthèse

Le cadmium est largement distribué dans la croûte terrestre, mais ses concentrations y sont naturellement généralement faibles (0,05 à 1 mg/kg) [niveau de preuve : 1].

Les principales sources de contamination de l'environnement par le cadmium sont ou ont été : les métallurgies du cadmium et du zinc et à un moindre degré, celles du plomb et du cuivre, ainsi que l'emploi d'engrais phosphatés pour l'amendement des terres agricoles et la production de batteries cadmium-nickel (niveau de preuve : 1). Dans le passé, le cadmium a aussi été largement employé pour le traitement anticorrosion de matériels métalliques, pour la production de matériaux de soudure (brasage) à basse température, comme pigment de peintures, émaux, verres..., comme stabilisant de matières plastiques. Toutes ces applications sont en rapide diminution depuis plusieurs décennies, mais la diffusion des matériels et matériaux concernés a été très large (niveau de preuve : 1).

3. Cadmium dans l'environnement

Le cadmium présent dans l'environnement, quel que soit le milieu considéré, est celui émis par les activités industrielles associées aux métallurgies du cadmium, du zinc, du plomb et du cuivre (voir section 2) et à celles qui sont utilisatrices du cadmium ou de composés du cadmium, mais aussi les activités professionnelles ou domestiques impliquant des combustibles fossiles, ainsi que l'incinération des déchets domestiques ou industriels, le traitement des sols par des engrais phosphatés ou des boues issues d'installations de traitement des eaux usées. Certains sols ont naturellement des concentrations élevées de cadmium.

3.1. Cadmium dans l'air

3.1.1. Émissions et transformations du cadmium dans l'air

Le cadmium du sol (ou de l'eau) est une source potentielle de cadmium dans l'air. Le cadmium est naturellement présent dans les sols en concentrations généralement faibles (0,05 à 1 mg/kg), mais des concentrations naturellement beaucoup plus élevées sont possibles (4). Le cadmium du sol peut être mis en suspension dans l'air ou volatilisé par le vent, les éruptions volcaniques, les feux de forêt ou d'autres phénomènes naturels. De même, le cadmium est naturellement présent dans l'eau à des concentrations comprises entre quelques nanogrammes et plus de 100 nanogrammes par litre et il peut être émis dans l'air ambiant par divers processus naturels produisant des aérosols (c'est particulièrement fréquent avec l'eau de mer).

Cependant, le cadmium de l'air est, presque partout, majoritairement (85-90 %) d'origine anthropogénique : métallurgies du cadmium, du zinc, du plomb et du cuivre, combustion de carburants fossiles (émission de 50 à 100 mg de cadmium par tonne de combustible), production et utilisation d'engrais phosphatés, incinération de déchets (voir section 2). Les émissions de cadmium par les stations d'incinération des déchets sont aujourd'hui généralement faibles (de quelques $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), mais elles ont pu atteindre plusieurs centaines à plusieurs milliers de $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans le passé.(1). En France, un arrêté du 12 janvier 2021 limite à 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ la somme des concentrations de cadmium et de thallium dans les émissions des installations d'incinération. La production de ciment émet environ 10 mg de cadmium par tonne de mortier ; celle d'acier environ 100 mg par tonne (5).

Les espèces de cadmium les plus souvent détectées dans l'air sont l'oxyde et le chlorure (1). Elles sont principalement présentes sous forme particulaire. Les aérosols particuliers émis par les processus industriels, l'incinération de déchets ou la combustion de carburants fossiles sont majoritairement des particules inhalables (diamètre aérodynamique inférieur à 100 μm et même généralement à 10 μm) ; en conséquence, elles peuvent être transportées sur de longues distances (1, 6).

Les émissions aériennes de cadmium ont été réduites d'environ 90 % au cours des 3 dernières décennies, du fait de la réduction drastique des emplois du cadmium et aussi d'un bien meilleur contrôle des rejets (1, 7). Selon le Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique (CITEPA), en France, entre 1990 et 2020, la diminution des émissions de cadmium a été globalement de 88 % : de seulement 67 % pour les activités agricoles qui représentaient 6 % des émissions en 2020 ; de 84 % pour les émissions associées à l'utilisation de combustibles fossiles (68 % des émissions en 2020) ; de 90 % pour les émissions par les procédés industriels, en particulier la métallurgie (18 % des émissions en 2020) ; de 95 % pour les émissions du fait du traitement des déchets (8 % des émissions, en 2020) (7).

Les principaux composés du cadmium présents dans l'air (chlorure, oxyde, sulfate) y sont stables (1). Dans les aérosols aqueux, le sulfure est partiellement photo-oxydé en sulfate (8).

3.1.2. Concentrations du cadmium dans l'air

La concentration du cadmium dans l'air ambiant (extérieur) est généralement comprise entre 0,1 et 5 ng/m³ en zone rurale, 1 à 10 ng/m³ en zone urbaine et elle peut ou a pu atteindre plusieurs dizaines de ng/m³, voire dépasser 100 ng/m³ dans certaines zones industrielles (1). En France, dans un inventaire des données de bruit de fond disponibles pour l'air ambiant, en 2009, l'INERIS avait identifié des concentrations maximales de cadmium en zones rurale, urbaine et industrielle de respectivement 0,3 ng/m³, 1,5 ng/m³ et 2 ng/m³ (9). Le trafic routier n'influence pas la concentration de cadmium dans l'air ambiant (10).

Dans l'air intérieur, le tabagisme des occupants est un fort déterminant de la concentration atmosphérique de cadmium. En l'absence d'occupant tabagique, la concentration dans l'air intérieur est la même que celle mesurée au même endroit dans l'air ambiant (extérieur). Une cigarette contient 0,5 à 2 µg/g (poids sec) de cadmium, soit 1 à 2 µg de cadmium par cigarette (une cigarette pesant un peu moins d'un gramme) dont environ 10 % sont inhalés par le fumeur (1). Dans une étude conduite en Allemagne, pendant les années 2000, la concentration atmosphérique moyenne de cadmium dans l'air intérieur des domiciles sans fumeur était de 0,1 ng/m³ ; elle était de 0,8 ng/m³ chez les fumeurs (11). D'autres études ont rapporté des concentrations du même ordre de grandeur chez les non-fumeurs. Dans des lieux publics (bars, restaurants, discothèques), à l'époque où le tabagisme n'y était pas interdit, des concentrations comprises entre 1 et 40 ng/m³ ont été rapportées (11, 12).

La valeur guide recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la concentration du cadmium dans l'air ambiant (air extérieur) est de 5 ng/m³ (13). C'est aussi cette concentration qui a été retenue comme valeur cible dans les États de l'Union européenne (UE), dont la France⁷.

En milieu de travail, des concentrations atmosphériques de cadmium bien plus élevées sont (et surtout, ont été) possibles. Dans les années jusqu'à la fin des années 1960, elles étaient fréquemment de plusieurs centaines de µg/m³, voire de plusieurs mg/m³, dans les entreprises de la métallurgie du cadmium, dans celles produisant des batteries cadmium-nickel, ou celles synthétisant de l'oxyde ou des sels de cadmium. Au cours des cinq dernières décennies, la situation s'est progressivement mais fortement améliorée, au moins en Europe et en Amérique du Nord (14). La valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP 8 heures) est aujourd'hui de 4 µg/m³ (fraction inhalable) en France. Elle sera abaissée à 1 µg/m³ le 12 juillet 2027⁸.

3.2. Cadmium dans l'eau

3.2.1. Origines du cadmium de l'eau

Le cadmium dans les eaux de surface et souterraines peut avoir une origine naturelle et provenir des sols environnants. Il peut aussi résulter de diverses pollutions directes ou indirectes (secondaires à une pollution des sols et/ou de l'air), du fait d'activités industrielles, de dépôts de déchets ou de traitements fertilisants des sols par des engrais riches en cadmium (voir section 2). Les rejets des stations d'épuration sont ou ont été des sources notables de contamination des eaux de surface. Globalement, la principale source de contamination des eaux de surface et souterraines semble avoir été la

⁷ Directive 2004/107/CE du 15 décembre 2004, modifiée par la directive 2015/1480/CE du 28 août 2015.

⁸ Arrêté du 14 mai 2019.

métallurgie des métaux non ferreux (celle du cadmium lui-même, celle du zinc et à un moindre degré, celles du plomb et du cuivre : voir section 2) (1).

Quelle que soit l'origine du cadmium des sols, sa solubilisation et son passage dans l'eau (puis dans les plantes) sont facilités en pH acide (1).

L'eau destinée à la consommation humaine peut être polluée par le cadmium du fait de la présence du métal dans les canalisations (canalisations galvanisées : le cadmium est une impureté du zinc ; plus rarement, soudures) (1).

Dans l'eau, les dérivés solubles, comme l'hydroxyde, sont en solution. Les composés insolubles (carbonate, oxyde, sulfure...) sont adsorbés sur des particules en suspension et/ou se déposent dans les sédiments. Le sulfure peut être partiellement photo-oxydé en sulfate soluble. Inversement, dans des eaux aux capacités réductrices, le sulfate peut être transformé en sulfure et précipité dans les sédiments.

Dans les eaux naturelles, le cadmium est principalement présent sous forme d'hydroxyde soluble ; dans les eaux polluées, il est principalement adsorbé sur des particules et lié à divers agents organiques. L'affinité pour différents ligands du cadmium ionisé dans l'eau est dans l'ordre : acides humiques > ion carbonate > ion hydroxyde $\geq$ ion chlorure $\geq$ ion sulfate. La concentration de cadmium dissous dans l'eau est inversement proportionnelle au pH du milieu et à la concentration de matières organiques. En d'autres termes, l'augmentation du pH de l'eau facilite la précipitation du cadmium dans les sédiments et inversement, sa diminution peut permettre la libération du cadmium des sédiments (1).

Globalement, les composés du cadmium sont très peu transformés pendant leur séjour dans l'eau ; en particulier, contrairement à d'autres éléments, le cadmium n'est pas méthylé (1).

3.2.2. Concentrations du cadmium dans l'eau

La concentration du cadmium dans l'eau de mer est comprise entre quelques nanogrammes par litre et 110 ng/L (1).

La concentration de cadmium dans les eaux douces de surface ou souterraines est généralement inférieure à 1 µg/L, mais des pollutions peuvent être et ont été à l'origine de contaminations massives avec des concentrations dépassant parfois 1 mg/L (1).

La valeur guide à ne pas dépasser dans l'eau destinée à la consommation humaine est de 3 µg/L, selon la dernière recommandation de l'OMS (15). En France, la limite de qualité⁹ pour la concentration de cadmium dans les eaux destinées à la consommation humaine est de 5 µg/L¹⁰. Dans les eaux minérales conditionnées ou distribuées en buvette publique, la limite est de 3 µg/L¹¹.

La directive 2008/CE fixe des normes de qualité environnementale pour les eaux de surface. Pour le cadmium, les normes de qualité en moyenne annuelle sont comprises entre $\leq 0,08$ µg/L et 0,25 µg/L, selon la dureté de l'eau ; en concentration maximale admissible, elles sont comprises entre $\leq 0,45$ µg/L

⁹ Selon l'article R1321-3 du Code de la santé publique, les eaux destinées à la consommation humaine doivent satisfaire à des références de qualité, portant sur des paramètres microbiologiques, chimiques et radiologiques, établies à des fins de suivi des installations de production, de distribution et de conditionnement d'eau et d'évaluation des risques pour la santé des personnes ; elles sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé.

¹⁰ Arrêté du 30 décembre 2022, modifiant l'arrêté du 11 janvier 2007, relatif aux limites de référence de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine.

¹¹ Arrêté du 14 mars 2007, relatif aux critères de qualité des eaux conditionnées, aux traitements et mentions d'étiquetage particuliers des eaux minérales naturelles et de source, conditionnées, ainsi que de l'eau naturelle distribuée en buvette publique, modifié par l'arrêté du 4 août 2017.

et 1,5 µg/L. En outre, réglementairement, s'agissant des eaux brutes destinées à la production d'eau destinée à la consommation humaine, la limite de qualité est de 5 µg/L et la valeur-guide de 1 µg/L¹².

3.3. Cadmium dans les sols

3.3.1. Origines du cadmium des sols

Quatre-vingts (80) à 90 pour cent du cadmium de l'environnement sont dans les sols.

Le cadmium est largement distribué dans la croûte terrestre, mais il y est généralement présent en faibles concentrations (0,05 à 0,5 mg/kg), principalement sous forme de sulfure. La concentration du cadmium dans les sols a généralement des déterminants majoritairement liés aux activités humaines : retombées d'émissions atmosphériques industrielles ou domestiques (métallurgie du cadmium, du zinc, du plomb et du cuivre ; incinération de déchets, combustion de carburants fossiles), application de fertilisants contaminés par le cadmium (voir section 2), effluents aériens ou liquides de sites de stockage de déchets, corrosion de structures métalliques contenant du cadmium (1).

En 2012, Belon *et al.* ont évalué à environ 7,5 tonnes par an les retombées atmosphériques sur les sols agricoles, pour l'ensemble du territoire français (16). Les émissions aériennes de fumées contenant du cadmium (fonderies, incinérateurs) peuvent être à l'origine de pollutions de sols situés à grande distance des installations émettrices (6).

En France, la concentration moyenne de cadmium dans les engrais phosphatés est de 7,4 mg/kg (17), mais il est établi que les engrais phosphatés et les déjections animales expliquent respectivement plus de 50 % et 25 % de la concentration de cadmium des sols agricoles (16, 18). Le cadmium peut avoir été également présent en fortes concentrations dans les matières fertilisantes d'origine résiduaire, en particulier dans les boues de station d'assainissement des eaux usées. Selon un rapport de l'Anses en 2018, la concentration moyenne de cadmium dans ce type de matière fertilisante était de 1,62 mg/kg de matière sèche (17). En France, la teneur en cadmium des fertilisants est réglementairement limitée : les valeurs de référence sont de 90 mg/kg de phosphates pour les engrais phosphatés, de 10 mg/kg de matière sèche pour les boues issues des stations d'épuration, de 2 mg/kg de matière sèche pour les supports de culture commercialisés et de 3 mg/kg de matière sèche pour les autres matières fertilisantes organiques. L'Anses a récemment recommandé de réduire la concentration maximale dans les engrais phosphatés à 20 mg/kg de matière sèche et de la fixer à 1 mg/kg de matière sèche dans les fertilisants d'origine organique (17). Le flux maximal de cadmium dans les sols agricoles est réglementairement limité à 15 grammes par hectare et par an (en moyenne sur 10 ans).

3.3.2. Comportement du cadmium dans les sols

La lixiviation des sols peut transférer le cadmium des sols vers les nappes phréatiques ou les eaux de surface, sous formes dissoute et colloïdale (adsorbé sur les argiles ou des matières organiques), mais principalement (> 90 %) sous forme dissoute (19).

Dans les sols, les principaux déterminants de la mobilité du cadmium sont, outre l'espèce ou les espèces du cadmium impliquées, le pH, des réactions d'oxydo-réduction et la formation de complexes avec les autres composants des sols.

Le cadmium ionisé peut s'adsorber à la surface des particules d'argile qui sont chargées négativement. Cette adsorption augmente avec le pH et peut devenir irréversible dans les sols basiques.(20). La

¹² Arrêté du 11 janvier 2007, relatif aux limites de référence de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine, modifié par les arrêtés du 9 décembre 2015, du 4 août 2017 et du 19 octobre 2017.

diminution du pH diminue l'adsorption du cadmium sur les argiles, sa liaison aux acides humiques augmente sa solubilisation dans l'eau et en conséquence facilite son transfert vers les milieux aqueux et les plantes.

Les complexes formés avec des agents organiques sont ceux qui diminuent le plus efficacement la biodisponibilité du cadmium. Le cadmium des sols est principalement stocké dans les premiers 15 centimètres (1), probablement parce que les horizons supérieurs des sols sont ceux qui sont les plus riches en matière organique.

La composition ionique de la solution du sol peut également moduler la mobilité du cadmium ionisé et sa phytodisponibilité. La présence d'autres cations divalents (Zn^{++} , Pb^{++} , Cu^{++} , Ca^{++} ...) peut limiter, par inhibition compétitive, son absorption par les végétaux (de même que son absorption digestive, chez l'homme) (21).

Le cadmium bioaccessible (susceptible d'être mis en solution dans les fluides digestifs s'il est ingéré), de même que le cadmium biodisponible (susceptible d'être absorbé s'il est ingéré) constituent une fraction variable du cadmium présent dans les sols ou les sédiments. La fraction bioaccessible du cadmium du sol est comprise entre moins de 1 et 100 %, selon les études (22-24). Cette grande variabilité implique une évaluation de la biodisponibilité, ou au moins de la bioaccessibilité du cadmium du sol ou de la poussière dans chaque cas particulier. La norme ISO/FDIS 17924 indique le mode opératoire recommandé pour l'estimation de la bioaccessibilité du cadmium des sols. La méthode de référence pour la détermination de la fraction bioaccessible du cadmium des sols est la méthode BARGE, qui a été validée *in vivo* (23). Cependant, elle est assez lourde à mettre en œuvre. La détermination de la fraction acido-soluble du cadmium en est un substitut acceptable, moins onéreux et qui donne des résultats très voisins de ceux de la méthode BARGE, pour la bioaccessibilité gastrique et en reste un proxy acceptable de la bioaccessibilité gastro-intestinale (25).

Les apports de cadmium par la terre/la poussière ingérée peuvent ensuite être estimés par la formule suivante :

$CCdS \times BDCd \text{ (ou à défaut } BACd) \times QIJ \times FI$

où CCdS est la concentration de cadmium dans le sol, BDCd la biodisponibilité du cadmium (BACd sa bioaccessibilité), QIJ la quantité de terre/poussière ingérée chaque jour et FI la fréquence de l'ingestion de terre (en jours par an).

3.3.3. Concentrations du cadmium dans les sols

En l'absence de contamination par des sources anthropogéniques, la concentration de cadmium dans les sols est généralement comprise entre 0,05 et 1 mg/kg de matière sèche, avec des extrêmes de 0,01 et 2,7 mg/kg (1). Dans les sédiments marins, les concentrations mesurées sont du même ordre de grandeur (0,1 à 1 mg/kg) (1).

En France, la concentration pédo-géochimique naturelle de cadmium varie d'une région à l'autre. Deux catégories de situations sont à l'origine de teneurs naturelles élevées ou très élevées dans certaines roches (26) :

- des minéralisations locales ou généralisées affectant des roches sédimentaires ou métamorphiques, dont les teneurs initiales en cadmium n'étaient pas élevées. Le cadmium est alors accompagné d'autres éléments. Cette situation est illustrée par le calcaire sinémurien qui affleure au nord et au nord-est du Morvan ; des phénomènes semblables de minéralisation avec concentration élevée de cadmium sont observés sur les pourtours est et sud-est du Massif central (Aveyron Lozère, Ardèche, Gard) ;

- des roches calcaires du Jurassique ou du Crétacé, en Poitou-Charentes, Berry, Champagne, Bourgogne, Jura et Vexin. Des études récentes indiquent que les calcaires jurassiques des époques bajocienne et oxfordienne sont particulièrement concernés (17).

Dans les sols agricoles, la concentration de cadmium est très variable et dépendante de l'utilisation de matières fertilisantes et de leur contamination par le cadmium. Les concentrations de cadmium dans les sols sont toujours plus élevées dans les horizons supérieurs : elles y sont principalement déterminées par les traitements des sols par des matières fertilisantes et par les retombées atmosphériques (1).

Les sols agricoles français sont presque tous plus ou moins contaminés par le cadmium, provenant des traitements fertilisants et/ou des retombées atmosphériques. Plusieurs bases de données permettent de caractériser la contamination des sols de France par le cadmium :

- ASPITET¹³ donne ces informations pour 768 sites de la moitié nord de la France ;
- BDETM¹⁴ (base de données éléments traces métalliques) renseigne sur la teneur en cadmium des sols de 10 634 sites dans la France entière, investigués dans le cadre de plans d'épandage de boues ;
- RMQS¹⁵ (réseau de mesure de la qualité des sols) informe sur 2 059 sites (maillage de 16 x 16 km du territoire).

Le tableau 2 présente les distributions des concentrations de cadmium dans les sols, dans ces 3 bases de données.

Tableau 2. Distribution des concentrations de cadmium dans les horizons supérieurs (0-30 cm) des sols de France (mg/kg de matière sèche)

Base de données	ASPITET (1994) n : 768	BDETM (2008-2010) n : 71 738	RMQS (2000-2009) n : 2144
Minimum	< 0,02	0,01	0,01
P10	0,03	0,12	-
Moyenne	0,42	0,39	0,30
Médiane	0,16	0,28	0,19
P90	1,06	0,69	0,61
Maximum	6,99	17,1	5,53

P10 : 10^e percentile ; P90 : 90^e percentile

La médiane de la concentration du cadmium dans les horizons supérieurs des sols, en France, se situe donc entre 0,16 et 0,28 mg/kg de matière sèche. En fait, les données issues de BDETM surévaluent probablement la médiane réelle, car la plupart des prélèvements inclus dans cette base sont de sols agricoles qui ont reçu des fertilisants. La distribution de la concentration de cadmium dans ASPITET est assez proche de celle observée dans RMQS, mais elle ne concerne que des sols de la moitié nord du territoire national. La distribution dans RMQS est voisine de celle observée dans une étude européenne, dans laquelle les médianes de la concentration de cadmium dans les sols cultivés et dans les sols de prairies étaient respectivement de 0,18 et 0,20 mg/kg (27).

¹³ <http://www7.inra.fr/lecourrier/assets/C22Baize.pdf>

¹⁴ <https://www.gissol.fr/le-gis/programmes/base-de-donnees-elements-traces-metalliques-bdetm-65>

¹⁵ <https://www.gissol.fr/le-gis/programmes/mqs-34>

Comme indiqué plus haut (section 3.3.2), le pH est un fort déterminant des mouvements du cadmium dans les sols et de sa bioaccessibilité. Dans l'étude RMQS, 50 % des sites ont des sols dont le pH est inférieur à 6,5, 20 % un pH compris entre 6,5 et 7,5 et 30 % un pH supérieur à 7,5 (17).

La figure 1 présente la distribution des concentrations prédites de cadmium dans les sols ruraux (0-30 cm), dans l'enquête RMQS [RMQS, 2015, d'après Marchant *et al.*, 2010, in HCSP, 2022 (3)].

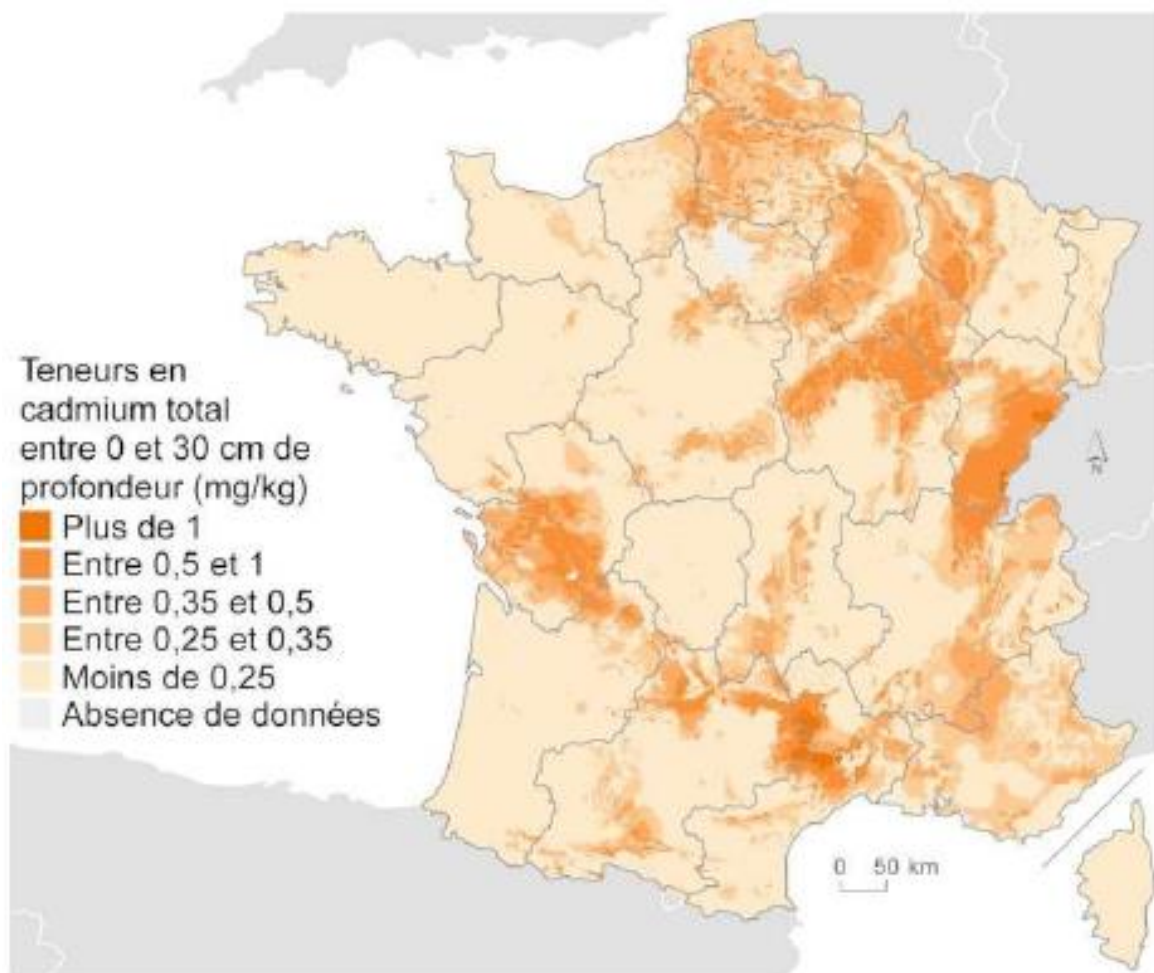


Figure 1. Distribution des concentrations prédites de cadmium dans les sols ruraux (0-30 cm) dans l'enquête RMQS

3.4. Cadmium dans les végétaux

Comme indiqué précédemment (section 3.3.2), le cadmium phytodisponible des sols est sa fraction mobile, soluble. Dans l'étude RMQS, la médiane de la concentration de cadmium phytodisponible (extractible par l'EDTA) des sols était de 0,1 mg/kg et son percentile 90 était inférieur à 0,3 mg/kg (17).

Le transfert du cadmium dans les végétaux dépend aussi de l'espèce et de la variété de la plante, de son stade de développement (17, 28). Dans les organismes végétaux, la concentration de cadmium est généralement plus élevée dans la partie racinaire que dans la partie foliaire ou dans les fructifications (graines ou fruits), mais cette règle souffre quelques exceptions. Les concentrations de cadmium souvent plus élevées dans les légumes à feuilles que dans les autres végétaux du même site n'en sont pas une démonstration, car la contamination de ces végétaux est interne (depuis les racines), mais aussi et surtout externe, par les poussières du sol contaminé ; ces dépôts externes ne sont que très incomplètement éliminés par un lavage, même soigneux, des feuilles. Globalement, comparativement

à d'autres éléments (comme le plomb, par exemple), le cadmium est considéré comme très phytodisponible.

La base de données BAPPET (éléments traces dans les plantes potagères) de l'ADEME compile les données publiées sur la contamination des plantes potagères par les éléments traces, dont le cadmium¹⁶. Le tableau 3 en présente les principaux résultats. Il confirme la plus forte contamination des parties comestibles des plantes potagères quand elles sont en contact direct avec les sols ou situées à proximité du sol et accessibles aux poussières et aux projections (pluie, arrosage).

Tableau 3. Cadmium dans les parties comestibles de plantes potagères (source BAPPET)

Plantes	Cadmium (mg/kg)
Légumes-feuilles	0,4-9
Bettes et céleris	0,4
Chou chinois	0,55
Épinards	1,9
Endives	4,5
Laitues	9
Légumes fruits	
Pois	0,55
Tomates	13
Légumes-racines	
Radis	1,6
Pommes de terre	0,01-0,25
Céréales	
Blé	0,22
Colza	6
Riz	7
Champignons	2,88-10
Fèves de cacao	3
Herbes aromatiques	
Ciboulette	0,5
Persil	0,9

Le cadmium contamine significativement le riz et la consommation de riz contaminé a été la source d'épidémies d'intoxication par le cadmium dans les pays du Sud-Est asiatique, en particulier au Japon. Le riz est cultivé sur des sols inondés, mais contrairement à ce qui est observé avec d'autres éléments (en particulier, avec l'arsenic), l'immersion des sols et des plants de riz n'augmente pas l'absorption du cadmium par le végétal, au contraire, elle la diminue, principalement en favorisant la réduction du sulfate de cadmium en sulfure, moins hydrosoluble et en conséquence, moins phytodisponible, ainsi

¹⁶ <http://librairie.ademe.fr/3441-base-de-donnees-des-teneurs-en-elements-traces-metalliques-plantes-potageres-bappet-presenta-tion-et-notice-d-utilisation.html>

qu'en favorisant son adsorption sur les oxyhydroxydes de fer et de manganèse (29). L'absorption du cadmium dans les plants de riz (comme dans n'importe quelle plante) est également dépendante :

- de la teneur du sol en matières organiques : celles-ci diminuent la biodisponibilité du cadmium qui forme des complexes stables avec les acides humiques (29) ;
- du pH du milieu : sa diminution augmente la solubilisation du cadmium dans la phase liquide du sol et sa biodisponibilité pour les espèces végétales (29).

En outre, une forte teneur en nitrates des sols facilite l'incorporation du cadmium dans les plants de riz, alors que la supplémentation des sols en fer et/ou en manganèse la diminue (29).

La capacité de bioaccumulation du cadmium par le riz est, par ailleurs, très variable d'un cultivar à l'autre. Outre le choix des cultivars, le principal paramètre permettant de limiter l'absorption de cadmium par les plants est l'augmentation du pH des sols (30).

Les céréales, dans leur ensemble, constituent une source importante d'exposition au cadmium du fait de l'alimentation. Les facteurs modulant l'absorption du métal ionisé à partir des sols sont les mêmes pour toutes les céréales que ceux décrits ci-dessus pour le riz. Dans les sols non immergés, le cadmium est présent sous forme de sulfate qui est hydrosoluble et en conséquence, bien mieux absorbé par les végétaux que le sulfure, dans lequel il se transforme quand les sols sont immergés. Le riz reste cependant une des céréales les plus fortement contributives aux apports alimentaires de cadmium, car tous cultivars confondus, il accumule plus de cadmium que le blé, l'orge ou le maïs (31). Quelle que soit la céréale concernée, les capacités d'accumulation sont très variables d'un cultivar à l'autre (31).

La capacité de bioaccumulation du cadmium de certaines espèces végétales est importante, au point que cette propriété a fait proposer l'utilisation de certaines d'entre elles pour la décontamination de zones aquatiques polluées par le cadmium : c'est par exemple le cas de la jacinthe d'eau (*Eichornia crasipes*) (32). Des plantes poussant sur des sols non immergés qui ont également un fort pouvoir d'extraction du cadmium ont été proposées pour la phytoremédiation des sols : par exemple, *Arabidopsis halleri*, *Noccaea caerulea* et *Solanum nigrum* (29).

Le cacaotier (*Theobroma cacao*) est un autre végétal accumulateur de cadmium. La concentration du métal dans les fèves est généralement supérieure à celle mesurable simultanément dans le sol où la plante est cultivée (mais comme avec les autres plantes, on observe une grande variabilité du rapport fève/plante, selon les cultivars de cette dernière). Comme pour les autres végétaux, la biodisponibilité du cadmium est diminuée par l'augmentation du pH et/ou de la concentration en matière organique, mais ces facteurs ne jouent qu'un rôle mineur et la teneur en cadmium des fèves est très majoritairement déterminée par la concentration de l'élément dans le sol (33).

À partir de la fin des années 2000, de multiples études ont montré la présence de cadmium en fortes concentrations dans diverses espèces d'algues marines, dont certaines utilisées dans l'industrie alimentaire (34). Un rapport récent de l'Anses indique des moyennes et des P95 de la concentration de cadmium dans les algues non transformées et dans les compléments alimentaires à base d'algues de respectivement 0,6 et 2,7 et 0,1 et 0,5 mg/kg de matière sèche (35). Le même rapport recommande une concentration maximale de 0,35 mg/kg de matière sèche, afin que 95 % des consommateurs ne dépassent pas la dose journalière tolérable du cadmium (la concentration maximale actuellement autorisée dans l'Union européenne est plus élevée : 3 mg/kg de poids à l'état frais : voir Tableau 5).

3.5. Exposition au cadmium des faunes sauvage et domestique

Les vertébrés (oiseaux, mammifères) absorbent le cadmium de l'environnement en consommant les végétaux qui ont poussé sur des sols pollués et/ou le sol lui-même, directement (oiseaux) ou parce qu'il contamine des végétaux ou des animaux (vers, insectes) vivant sur ou dans ces sols.

Au sein de la faune terrestre, il n'y a pas de biomagnification du cadmium : ce sont principalement les muscles des mammifères qui sont consommés, alors que le cadmium se concentre dans le foie et les reins de ces animaux. Les concentrations de cadmium dans les abats (foie, rein) peuvent être très élevées, mais pour la plupart des individus, ceux-ci ne représentent qu'une faible partie de l'alimentation globale.

De même, les études disponibles ne montrent pas de biomagnification dans la faune marine (1). Cependant, les mollusques marins, en particulier certains coquillages (huîtres, buccins, coquilles Saint-Jacques), les céphalopodes et à un moindre degré, les crustacés semblent capables d'accumuler le cadmium. S'agissant des crustacés, le cadmium s'accumule au niveau de leur hépatopancréas (1). Les concentrations de cadmium dans les fruits de mer, en particulier les bivalves et les céphalopodes, peuvent être très élevées (plusieurs mg/kg), mais comme ce type d'aliment ne constitue généralement qu'une faible fraction de l'alimentation globale, il ne participe que très minoritairement à la charge globale de cadmium de la plupart des individus (36).

3.6. Synthèse

3.6.1. Cadmium des sols

Quatre-vingts à 90 % du cadmium de l'environnement sont dans les sols (niveau de preuve : 1).

Le cadmium est largement présent dans les sols, mais naturellement, à une concentration généralement faible. En l'absence de contamination anthropogénique, cette concentration varie d'une région à l'autre, mais est généralement comprise entre 0,05 et 1 mg/kg de matière sèche (niveau de preuve : 1). Les sols agricoles sont tous, plus ou moins, contaminés par le cadmium provenant des traitements fertilisants (et plus rarement de retombées d'émissions industrielles). Les concentrations de cadmium sont toujours plus élevées dans les horizons supérieurs des sols, où leur principal déterminant est le traitement par des matières fertilisantes (sauf en cas de retombées actuelles ou passées d'émissions industrielles) [niveau de preuve : 1]. Selon la base de données consultée, la médiane de la concentration de cadmium dans les horizons supérieurs des sols français est comprise entre 0,16 et 0,28 mg/kg et son 90^e percentile entre 0,61 et 1,06 mg/kg (niveau de preuve : 1).

Les fertilisants phosphatés expliquent 50 % de la concentration de cadmium dans les horizons supérieurs des sols agricoles ou qui l'ont été (niveau de preuve : 1). Leur teneur en cadmium est limitée à 90 mg/kg de phosphates depuis la fin des années 1990, mais une récente évaluation de l'Anses (2018) a montré qu'elle devrait idéalement être réduite à 20 mg/kg pour limiter les contaminations alimentaires et l'exposition de la population générale. Les utilisations des boues de stations d'épuration et de déjections animales comme fertilisants sont également des sources notables (respectivement passées et toujours actuelles) de contamination des sols agricoles par le cadmium. La concentration maximale de cadmium dans les fertilisants organiques est actuellement limitée à 3 mg/kg de matière sèche et l'Anses recommande de réduire cette valeur limite à 1 mg/kg de matière sèche. Les apports de cadmium, du fait des amendements des sols, sont limités à 15 grammes par hectare et par an (en moyenne annuelle sur 10 ans).

La mobilité du cadmium dans les sols est très dépendante du pH et de la composition des sols. En pH basique, le cadmium ionisé s'adsorbe à la surface des particules d'argile qui sont chargées

négativement. De même, les complexes qu'il forme avec des agents organiques (acides humiques) sont ceux qui sont les plus stables. Cette double caractéristique explique la persistance du cadmium dans les horizons supérieurs de sols agricoles traités par des engrais. En cas d'acidification des sols, l'adsorption sur les argiles et la liaison aux acides humiques diminue, le cadmium devient plus hydro-soluble, mobile dans les sols, transférable dans les eaux de surface ou souterraines et aussi plus phytodisponible et plus largement bioaccessible et biodisponible (niveau de preuve : 1). La phytodisponibilité du cadmium, qui commande la contamination secondaire des végétaux, dépend aussi des autres composants du sol, en particulier de la présence d'autres cations divalents (Zn^{++} , Ca^{++} , Cu^{++} ...), susceptibles d'entrer en compétition avec le cadmium pour leur absorption par les végétaux (niveau de preuve : 2).

La biodisponibilité du cadmium dans les sols (sa fraction absorbable dans le tube digestif) et son proxy, sa bioaccessibilité (fraction solubilisable dans les fluides digestifs) sont très variables (de moins de 1 % à 100 %). Leur détermination est indispensable à l'évaluation des risques associés à l'ingestion de sols ou de poussières de sols contaminés par le cadmium (niveau de preuve : 1). La méthode de référence pour la mesure de la bioaccessibilité du cadmium des sols est assez lourde à mettre en œuvre, mais la mesure de la fraction acido-soluble, beaucoup plus simple, en est un substitut acceptable (niveau de preuve : 2).

3.6.2. Cadmium dans l'air

Les principales sources du cadmium dans l'air sont anthropiques : métallurgies du cadmium et du zinc (à un moindre degré, du plomb et du cuivre), production et utilisation d'engrais phosphatés, combustion de carburants fossiles, autrefois, incinération des déchets. Le cadmium de l'air est particulaire et les espèces impliquées sont principalement l'oxyde, le chlorure et le sulfate (niveau de preuve : 1).

Les concentrations de cadmium dans l'air ambiant (extérieur) et l'air intérieur sont aujourd'hui généralement faibles, inférieures à la valeur cible dans les États de l'Union européenne, qui est de 5 ng/m^3 . Dans l'air intérieur, le tabagisme des occupants est un fort déterminant de la concentration atmosphérique de cadmium ; même chez les fumeurs, celle-ci reste généralement inférieure à 5 ng/m^3 , mais avant l'interdiction du tabagisme dans les lieux publics, elle y a parfois largement dépassé ce seuil (niveau de preuve : 1).

Les expositions respiratoires professionnelles au cadmium ont pu, il y a quelques décennies, être très importantes, dépassant parfois 1 mg/m^3 ($1\,000 \text{ }\mu\text{g/m}^3$) [niveau de preuve : 1]. La situation s'est beaucoup améliorée. La valeur limite d'exposition professionnelle en vigueur en France actuellement est de $4 \text{ }\mu\text{g/m}^3$; elle sera abaissée à $1 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ en 2027.

3.6.3. Cadmium dans l'eau

Le cadmium des eaux de surface ou souterraines peut avoir une origine géologique (naturelle) ou anthropique (du fait d'activités industrielles ou agricoles). La contamination des eaux peut être directe ou indirecte (secondaire à la contamination de l'air ou des sols). La diminution du pH de l'eau facilite la solubilisation des composés du cadmium ; l'augmentation du pH promeut leur précipitation dans les sédiments (niveau de preuve : 1). Dans les eaux naturelles, le cadmium est principalement présent sous forme d'hydroxyde soluble ; dans les eaux fortement polluées, les principales espèces impliquées sont généralement des composés insolubles adsorbés sur des particules en suspension (niveau de preuve : 1).

Dans les eaux douces de surface ou souterraines, la concentration du cadmium est, presque toujours, inférieure à $1 \text{ }\mu\text{g/L}$ (niveau de preuve : 1). Dans les eaux brutes utilisables pour la production d'eau destinée à la consommation humaine (EDCH) et dans les EDCH elles-mêmes, la limite de qualité est

de 5 µg/L. La valeur limite recommandée par l'OMS est de 3 µg/L et ce seuil est la valeur limite, en France, pour les eaux embouteillées ou distribuées en buvette publique.

3.6.4. Cadmium dans les végétaux

Les principaux déterminants de l'absorption du cadmium des sols par les végétaux, quels qu'ils soient, sont le pH du sol (plus il est faible, plus la phytodisponibilité du cadmium est importante), l'espèce de la plante et son cultivar (pour une même plante, la capacité d'extraction du cadmium du sol est très variable d'un cultivar à l'autre) [niveau de preuve : 1]. Les parties des plantes les plus contaminées sont celles qui sont à proximité du sol (racines, feuilles ou fructifications), mais principalement du fait d'une contamination externe. Ces dépôts ne sont que très incomplètement éliminés par un lavage, même soigneux (niveau de preuve : 1).

Les végétaux qui contribuent le plus à l'exposition au cadmium de la population générale sont les céréales, parce que c'est la classe de végétaux la plus consommée, mais pas nécessairement la plus contaminée (niveau de preuve : 1). Le riz fait exception, il peut contenir de fortes concentrations de cadmium, mais à contamination égale des sols, celle des plants et des grains de riz est très variable selon le cultivar impliqué et le pH des sols ; les teneurs du sol en matières organiques, en fer, en manganèse (facteurs limitant la phytodisponibilité du cadmium) ou en nitrates (qui au contraire, augmentent l'absorption du cadmium par les plants de riz) sont des facteurs de moindre importance (niveau de preuve : 1).

Le cacaotier est également un végétal bioaccumulateur de cadmium (les concentrations dans les fèves sont supérieures à celles dans les sols où l'arbre est cultivé) [niveau de preuve : 1]. La concentration du cadmium dans les algues est également d'un niveau assez élevé et ces espèces végétales peuvent constituer une source notable d'exposition quand elles sont consommées habituellement, directement ou après transformation (niveau de preuve : 1).

3.6.5. Cadmium chez les animaux sauvages et domestiques

Au sein des faunes terrestre et aquatique, il n'y a généralement pas de biomagnification du cadmium. Chez les vertébrés, ce sont principalement les muscles des mammifères qui sont consommés, alors que le cadmium se concentre dans le foie et les reins de ces animaux. Les concentrations de cadmium dans les abats (foie, rein) peuvent être très élevées, mais pour la plupart des individus, ceux-ci ne représentent qu'une faible partie de l'alimentation globale. De même, chez les crustacés, le cadmium se concentre dans l'hépatopancréas. Les coquillages et les céphalopodes sont des exceptions : ils concentrent dans leurs tissus le cadmium de l'eau où ils séjournent (niveau de preuve : 1).

4. Cadmium dans l'alimentation

Chez les individus qui ne sont pas professionnellement exposés et qui séjournent en dehors des zones polluées, l'alimentation est la principale source d'exposition au cadmium.

En 2009, l'Agence européenne de sécurité sanitaire des aliments (EFSA) a publié les résultats d'une étude de l'exposition alimentaire au cadmium en Europe, à partir de données collectées dans les États de l'Union européenne entre 2003 et 2007 (37). La médiane et le 95^e percentile des concentrations de cadmium dans les principaux aliments ou groupes d'aliments sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4. Cadmium dans les principaux aliments – EFSA 2009 (37)

Aliments	Échantillons (n)	Médiane* (µg/kg)	P95 (µg/kg)
Blé (grains et farine)	4 243	26	80
Pâtes et pain	1 976	10	41
Riz	1 000	20	73
Légumes à feuilles	2 389	15	73
Champignons	2 017	25	1 200
Légumes-racines	2 542	10	74
Pommes de terre	2 116	15	142
Fruits	4 300	5	16
Café en poudre	544	0,5	24
Thé	816	15	130
Chocolat	1 022	42	300
Bière	874	0,5	5
Vin	2 371	0,5	5
Viandes	20 142	5	43
Abats	16 049	62	600
Bivalves marins autres que huîtres	1 388	163	1 400
Huîtres	164	235	840
Crustacés	1 896	12,5	460
Céphalopodes	1 017	120	1 200
Poissons	10 172	6,5	100
Œufs	667	0,6	10
Produits laitiers	7 305	2	10
Eau du robinet	19 000	0,1	0,7

Comme attendu, les aliments dont les teneurs en cadmium étaient les plus élevées sont les abats, les coquillages (dont les huîtres) et les céphalopodes.

À partir de ces données et en prenant en compte les études de l'alimentation les plus récentes pour chacun des pays de l'Union européenne (pour la France, EAT2), une étude complémentaire de l'EFSA a établi que les céréales (en particulier, blé et riz) et leurs produits dérivés (pain, pâtes, etc.) étaient la

principale source d'exposition alimentaire au cadmium : de 21,7 % (chez les très jeunes enfants) à 29,2 % (chez les adolescents) des apports totaux ; les végétaux (hors pommes de terre) étaient, par ordre d'importance, la 2^e source alimentaire de cadmium : de 12,9 % (chez les adolescents) à 19,1 % (chez les personnes les plus âgées) des apports alimentaires totaux ; les pommes de terre étaient en 3^e position : de 12,3 % (chez les adultes) à 18 % (chez les jeunes enfants). Les aliments les plus riches en cadmium étaient finalement des contributeurs mineurs à l'exposition totale, en raison des faibles quantités consommées (38).

En 2011, l'Anses a publié l'étude de l'alimentation totale française (EAT 2) (39). Cette étude comprend une évaluation de l'exposition alimentaire au cadmium :

- Les plus fortes concentrations de cadmium ont été mesurées dans les crustacés et les mollusques (moyenne : 167 µg/kg), dans les abats (moyenne : 53 µg/kg), dans les biscuits (salés ou sucrés) et les barres céréalières (moyenne : 30 µg/kg) et dans le chocolat (moyenne : 29 µg/kg).
- Dans EAT 2, l'exposition globale moyenne au cadmium, du fait de l'alimentation, a été estimée à 0,16 µg/kg p.c./j (0,15-0,17 µg/kg p.c./j) pour les adultes et à 0,24 µg/kg p.c./j (0,22-0,27 µg/kg p.c./j) chez les enfants. Au 95^e percentile, les chiffres correspondants étaient, respectivement, de 0,27 µg/kg p.c./j (0,24-0,30 µg/kg p.c./j) et 0,45 µg/kg p.c./j (0,41-0,55 µg/kg p.c./j).
- Chez les enfants comme chez les adultes, les aliments les plus fortement contributeurs à l'exposition étaient le pain (respectivement 13 % et 22 % des apports) et les pommes de terre (respectivement 14 % et 12 %).

En 2016, l'Anses a publié une étude de l'alimentation totale infantile (EATi) (40) qui comprend une évaluation de l'exposition des enfants de 0 à 36 mois au cadmium par l'alimentation.

- Les concentrations les plus élevées de cadmium ont été mesurées dans les pommes de terre ou apparentés (moyenne : 25 µg/kg), les biscuits sucrés ou salés et barres de céréales (22 µg/kg), les pâtes (16 µg/kg), les légumes hors pommes de terre (15,5 µg/kg), le pain et les produits de panification sèche (15,5 µg/kg), le riz et le blé dur ou concassé (10 µg/kg).
- Selon les scénarios d'exposition, l'exposition globale moyenne au cadmium était comprise entre 0,055 et 0,095 µg/kg p.c./j chez les 1-4 mois, 0,225 et 0,253 µg/kg p.c./j chez les 5-6 mois, 0,323 et 0,345 µg/kg p.c./j chez les 7-12 mois et entre 0,292 et 0,312 µg/kg p.c./j chez les 13-36 mois. Pour les 90^{es} percentiles, les valeurs correspondantes étaient 0,197 µg/kg p.c./j, 0,417-0,446 µg/kg p.c./j, 0,543-0,576 µg/kg p.c./j et 0,488-0,514 µg/kg p.c./j¹⁷.
- Chez les 1-4 mois, les contributeurs majeurs étaient les « préparations 1^{er} âge » (38,8-41,1 %), les pots de légumes (19,5-20,9 %) et les céréales infantiles (17,9-19,3 %). Chez les 5-6 mois, les légumes (hors pommes de terre), les pommes de terre et apparentés, les pots « légumes-viande » ou « légumes-poisson » et les pots de légumes constituaient respectivement 38,8 à 39,9 %, 18 à 18,5 %, 15 à 15,5 % et 11,1 à 11,4 % des apports. Chez les 7-12 mois, les principaux contributeurs étaient aussi les légumes, hors pommes de terre (38,7-39,3 %), les pommes de terre et apparentés (19,4-20,7 %) et les pots « légumes-viande » ou « légumes-poisson » (12-12,3 %). Chez les 13-36 mois, les principaux apports de cadmium étaient imputables aux légumes, hors pommes de terre (35-36 %), aux pommes de terre et apparentés (20,1-22,7 %) et aux pâtes (9,3-9,5 %).

En 2023, la Plateforme de surveillance de la chaîne alimentaire (SCA)¹⁸ a publié une synthèse des données de surveillance de la teneur en cadmium, collectées par onze dispositifs de surveillance de l'alimentation française, entre 2010 et 2019, recensant près de 71 059 résultats exploitables. Dans

¹⁷ Les fourchettes données pour les moyennes et les P90 correspondent aux estimations basse et haute.

¹⁸ La plateforme SCA est un espace collaboratif multidisciplinaire et multipartenarial dédié à la surveillance sanitaire de la chaîne alimentaire. Elle rassemble des acteurs publics (état, agences sanitaires, instituts de recherche, laboratoires d'analyse) et privés (réseaux d'instituts techniques et organisations professionnelles).

cette étude, les aliments dont la concentration de cadmium est la plus élevée sont les abats issus d'animaux d'élevage (moyenne géométrique (MG) : 66 µg/kg ; P95 : 268 µg/kg) ou d'animaux sauvages (MG : 138 µg/kg ; P95 : non précisée) ; les mollusques (bivalves marins, MG : 436 µg/kg ; P95 : 766 µg/kg) ; les graines de tournesol (MG : 354 µg/kg ; P95 : 922 µg/kg) ; les produits à base de cacao (fèves, poudre, chocolat noir..., MG : 205 µg/kg ; P95 : non précisé) ; les algues séchées (MG : 1020 µg/kg ; P95 : non précisé). Les concentrations mesurées dans le blé dur sont plus élevées que celles du blé tendre (MG : 56 et 34 µg/kg, respectivement ; P95 : 121 et 55 µg/kg). Parmi les légumes frais, ceux dont la concentration de cadmium est la plus élevée (environ 2 fois plus que dans les autres légumes frais) sont les épinards (MG : 54 µg/kg ; P95 : non précisé) (41).

Dans l'Union européenne, le règlement CE 1881/2006 du 19 décembre 2006, modifié par les règlements UE 420/2011, UE 488/2014, UE1332/2021 et UE 2023/915, fixe les teneurs maximales de cadmium dans les denrées alimentaires mises sur le marché (Tableau 5).

Tableau 5. Concentrations maximales de cadmium dans les aliments mis sur le marché, dans l'Union européenne

Aliments	Teneur maximale (mg/kg)*
Fruits et fruits à coque :	
Agrumes, fruits à pépins, fruits à noyau, olives de table, kiwis, bananes, mangues, papayes et ananas	0,020
Baies et petits fruits à l'exception des framboises	0,030
Framboises	0,040
Fruits à l'exception de ceux énumérés ci-dessus	0,050
Pignons	0,30
Fruits à coque autres que les pignons	0,20
Légumes-racines et légumes tubercules (à l'exception de ceux énumérés ci-après). Dans le cas des pommes de terre, la teneur maximale s'applique aux produits pelés	0,10
Radis autres que le souchet comestible	0,020
Souchet comestible (<i>tiger nut</i>)	0,10
Racines et tubercules tropicaux, persil à grosse racine, navets	0,050
Betteraves	0,060
Céleris-raves	0,15
Raifort, panais, salsifis	0,20
Légumes bulbes à l'exception des aulx	0,030
Aulx	0,050
Légumes-fruits, à l'exception des aubergines	0,020
Aubergines	0,030
Légumes du genre <i>Brassica</i> , autres que les choux-feuilles	0,040
Choux-feuilles	0,10
Épinards et feuilles similaires, plants de moutarde et herbes fraîches	0,20
Légumes-feuilles à l'exception de ceux cités à la ligne précédente	0,10
Légumineuses potagères	0,020

Légumes-tiges autres que les poireaux et les céleris	0,030
Poireaux	0,040
Céleris	0,10
Champignons cultivés autres qu' <i>Agaricus bisporus</i>	0,15
<i>Agaricus bisporus</i>	0,050
Champignons sauvages	0,50
Légumineuses séchées	0,040
Protéines provenant de légumineuses séchées	0,10
Graines oléagineuses :	
Graines de colza	0,15
Arachides et fèves de soja	0,20
Graine de moutarde	0,30
Graines de lin et de tournesol	0,50
Graines de pavot	1,20
Autres graines oléagineuses	0,10
Céréales :	
Seigle et orge	0,050
Riz, quinoa, son de blé et gluten de blé	0,15
<i>Triticum durum</i> (blé dur)	0,18
Germe de blé	0,20
Autres céréales	0,10
Produits spécifiques à base de cacao et de chocolat énumérés ci-dessous :	0,10
Chocolat au lait avec < 30 % de matière sèche totale de cacao	
Chocolat avec < 50 % de matière sèche totale de cacao	0,30
Chocolat au lait avec ≥ 30 % de matière sèche totale de cacao	0,80
Chocolat avec ≥ 50 % de matière sèche totale de cacao	
Poudre de cacao vendue au consommateur final ou comme ingrédient dans la poudre de cacao sucrée vendue au consommateur final (boisson chocolatée)	0,60
Viande de bovin, de mouton, de porc de volailles (à l'exception des abats)	0,050
Viande de cheval (à l'exception des abats)	0,20
Foie de bovin, de mouton, de porc, de volaille, de cheval	0,50
Rognons de bovin, de mouton, de porc, de volaille, de cheval	1,00
Chair musculaire de poisson, à l'exclusion des espèces nommées ci-après	0,050
Chair musculaire des poissons suivants : maquereau (<i>Scomber sp.</i>), thon (<i>Thunnus sp.</i> , <i>Katsuwonus pelamis</i> , <i>Euthynnus sp.</i>), sicyoptère à bec de lièvre (<i>Sicyopterus lagocephalus</i>)	0,10
Chair musculaire de bonite (<i>Auxis sp.</i>)	0,15
Chair musculaire d'anchois (<i>Engraulis sp.</i>), d'espadon (<i>Xiphias gladius</i>) ou de sardine (<i>Sardina pichardus</i>)	0,25

Crustacés : chair musculaire de l'abdomen. Dans le cas des crabes et crustacés de type crabe (<i>Brachyura</i> et <i>Anomura</i>), chair musculaire des appendices	0,50
Mollusques et bivalves	1,0
Céphalopodes (sans viscères)	1,0
Céréales, à l'exclusion du son, du germe, du blé et du riz	0,1
Préparations pour les nourrissons et préparations de suite :	
Préparations en poudre à base de protéines de lait de vache ou d'hydrolysat de protéines	0,010
Préparations liquides à base de protéines de lait de vache ou d'hydrolysat de protéines	
Préparations en poudre à base d'isolats de protéines de soja, seuls ou mélangés à des protéines de lait de vache	0,005
Préparations liquides à base d'isolats de protéines de soja, seuls ou mélangés à des protéines de lait de vache	0,020
	0,010
Préparations pour enfants en bas âge :	
Commercialisées sous forme de poudre et fabriquées à partir d'isolats de protéines végétales, autres que les isolats de protéines de soja, seuls ou mélangés à des protéines de lait de vache	0,020
Commercialisées sous forme liquide et fabriquées à partir d'isolats de protéines végétales, autres que les isolats de protéines de soja, seuls ou mélangés à des protéines de lait de vache	0,010
Préparations à base de céréales et aliments pour bébés, destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge	0,040
Boissons destinées aux nourrissons ou aux enfants en bas âge, autres que celles citées précédemment, commercialisées sous forme de liquides ou destinées à être reconstituées, en fonction des indications du fabricant, y compris les jus de fruits	0,020
Compléments alimentaires, à l'exclusion de ceux cités ci-après	1,0
Compléments alimentaires composés exclusivement ou principalement d'algues marines séchées, de produits issus d'algues marines, ou de mollusques bivalves séchés	3,0
Sel	0,50

Poids frais

Des teneurs maximales de cadmium sont également fixées pour les aliments pour animaux (Tableau 6).

Tableau 6. Teneurs maximales en cadmium dans les aliments pour animaux et leurs matières premières selon la directive CE 2002/32

Aliments pour animaux ou matière première	Teneur maximale (mg/kg)*
Matières premières des aliments pour animaux, d'origine végétale	1
Matières premières des aliments pour animaux, d'origine animale à l'exception des aliments pour animaux domestiques	2

Aliments minéraux	5
Phosphates	10
Aliments complets pour bovins (veaux exceptés), ovins (agneaux exceptés) et caprins (chevreaux exceptés)	1
Autres aliments (à l'exception des aliments complets pour animaux familiers)	0,5
Autres aliments complémentaires pour bovins, ovins ou caprins	25

* Teneur en humidité de 12 %.

4.1. Synthèse

Les principales sources d'exposition au cadmium de la population générale sont alimentaires (niveau de preuve : 1).

Les aliments dont les teneurs en cadmium sont les plus élevées sont certains abats (foie, rognons), les coquillages, les céphalopodes, les algues et à un moindre degré, le chocolat, mais ce sont des contributeurs mineurs à l'exposition totale au cadmium de la plupart des individus qui n'en consomment que de faibles quantités (niveau de preuve : 1).

Les céréales (en particulier, blé et riz) et leurs produits dérivés (pain, pâtes, biscuits, etc.) sont la principale source d'exposition alimentaire au cadmium des adultes et des enfants, les légumes hors pommes de terre sont en deuxième position et les pommes de terre en 3^e position) [niveau de preuve : 1].

L'étude EAT2 (2011) a évalué l'exposition globale moyenne au cadmium, du fait de l'alimentation, pour la population résidant en France. Elle était de 0,16 µg/kg p.c./j chez les adultes et de 0,24 µg/kg p.c./j pour les enfants. Les 95^{es} percentiles correspondants étaient de 0,27 µg/kg p.c./j et 0,45 µg/kg p.c./j.

L'étude EATi (2016) a permis de préciser les expositions par tranche d'âge chez les jeunes enfants. Les expositions moyennes au cadmium et leur 90^e percentile étaient de¹⁹ :

- 0,055 à 0,095 µg/kg p.c./j et 0,197-0,197 µg/kg p.c./j, chez les enfants de 1-4 mois ;
- 0,225 à 0,253 µg/kg p.c./j et 0,417 à 0,446 µg/kg p.c./j, chez ceux de 5-6 mois ;
- 0,323 à 0,345 µg/kg p.c./j et 0,543 à 0,576 µg/kg p.c./j, chez ceux de 7-12 mois ;
- 0,292 à 0,312 µg/kg p.c./j et 0,488 à 0,514 µg/kg p.c./j, chez les 13-36 mois.

¹⁹ Les fourchettes données pour les moyennes et les P90 correspondent aux estimations basse et haute.

5. Toxicocinétique du cadmium

5.1. Toxicocinétique et métabolisme du cadmium

5.1.1. Absorption

5.1.1.1. Absorption respiratoire

L'inhalation est une voie de pénétration importante du cadmium quand ce dernier est présent sous forme de micro- ou de nano-aérosols. Les particules absorbables sont celles qui ont un diamètre aérodynamique inférieur à 5 µm, leur permettant de parvenir jusqu'aux alvéoles. Les particules de plus grande taille et qui restent inhalables (diamètre aérodynamique < 100 µm) sont déposées dans l'arbre respiratoire, d'où elles sont drainées par l'ascenseur mucociliaire, jusqu'au carrefour aéro-digestif et finalement, expectorées ou dégluties. L'absorption du cadmium déposé dans l'arbre respiratoire est fortement corrélée à son hydrosolubilité, le passage systémique des dérivés très hydrosolubles, comme le chlorure ou le sulfate, étant à peu près complet et rapide, alors que celui des dérivés insolubles, tels que le sulfure, est beaucoup plus lent et incomplet (< 10 %) (1, 14).

Dans le cas du cadmium présent dans la fumée de cigarettes, l'absorption respiratoire est de 25 à 50 % (14).

Expérimentalement, chez le rat, le passage dans les bulbes olfactifs du cadmium déposé dans les fosses nasales (sous forme de chlorure) est documenté. Cependant, contrairement à ce qui est observé avec d'autres métaux (comme par exemple, le manganèse), il ne semble pas y avoir de migration dans d'autres parties du cerveau, à partir des bulbes olfactifs (42).

5.1.1.2. Absorption digestive

L'ingestion est une importante voie d'absorption des dérivés inorganiques du cadmium, tant en milieu de travail qu'en cas d'exposition extra-professionnelle : par le port à la bouche des mains, d'objets ou d'aliments contaminés, ainsi que par la déglutition secondaire de particules de grandes tailles, d'abord inhalées et déposées dans l'arbre trachéobronchique, d'où elles ont été transportées vers le carrefour aéro-digestif par l'ascenseur mucociliaire bronchique. Globalement, l'absorption digestive du cadmium est faible, quelles que soient l'espèce du cadmium impliquée et sa forme physique, mais elle est variable : comprise entre 1,1 et 10,6 % (1) et généralement, entre 3 et 5 % chez l'homme (37).

La variabilité importante du passage de la barrière digestive est explicable par :

- les espèces impliquées : les plus hydrosolubles sont les mieux absorbées (1) ;
- la forme physique du cadmium : pour un dérivé donné, le cadmium le mieux absorbé est celui des particules dont la taille est la plus faible ;
- la matrice dans laquelle se trouve le cadmium ; ainsi, la biodisponibilité d'une espèce donnée du cadmium est bien plus importante quand elle est dans l'eau que lorsqu'elle est dans un sol ; l'inclusion dans un polymère (peinture, matière plastique...) limite drastiquement cette biodisponibilité ;
- le statut martial de la personne exposée. L'absorption digestive du cadmium utilise le même système de transport actif des cations divalents (DMT1) que le fer (43-45). De nombreuses études cliniques, épidémiologiques et expérimentales documentent l'augmentation de l'absorption digestive et de la charge corporelle de cadmium, en cas de carence martiale (1). Une étude conduite chez des volontaires humains montre que l'abaissement de la ferritine en deçà de 20 µg/L multiplie par 4 l'absorption digestive de cadmium (46), la carence martiale induisant la synthèse de DMT1. Pour la

même raison, les régimes carencés en zinc ou en calcium, ainsi que la vitamine D augmentent l'absorption digestive du cadmium (1, 14, 47-50).

Les régimes riches en graisses et en protéines augmentent modérément l'absorption digestive du cadmium, probablement surtout parce qu'ils ralentissent le transit digestif (37).

La biodisponibilité du cadmium des aliments semble assez constante d'un aliment à l'autre et généralement comprise entre 5 et 10 % de la quantité ingérée. Les exceptions identifiées sont :

- le riz (quand il est poli) : le cadmium qu'il contient a une biodisponibilité intestinale plus élevée que celle du cadmium des autres aliments, en particulier des autres céréales, probablement parce que les teneurs en zinc et en fer du riz sont bien plus faibles que celles des autres aliments ;
- les coquillages, pour des raisons exactement inverses (37).

Indépendamment du statut martial et des apports alimentaires de fer, de zinc et de calcium, il n'y a pas d'argument en faveur d'une absorption digestive du cadmium et de ses dérivés inorganiques différente chez l'enfant et chez l'adulte.

5.1.1.3. Absorption cutanée

À travers la peau intacte, le passage transcutané des dérivés inorganiques du cadmium est très faible. Certains composés sont très irritants et peuvent léser la barrière cutanée, facilitant ainsi leur passage secondaire (1).

5.1.1.4. Parts relatives des différentes voies à l'exposition globale de la population générale au cadmium

En l'absence de pollution de l'environnement ou d'exposition professionnelle au métal ou à ses composés, l'exposition de la population générale au cadmium est principalement par voie digestive et sa principale source est l'alimentation.

Exposition par voie respiratoire

Si l'on fait l'hypothèse maximalisante d'une absorption de 20 % du cadmium inhalé et d'une concentration atmosphérique égale à la valeur cible dans l'Union européenne ($0,005 \mu\text{g}/\text{m}^3$), les quantités de cadmium absorbées par voie respiratoire seraient de :

- $0,0003 \mu\text{g}/\text{kg p.c.}$, pour un adulte de 70 kg et avec un débit respiratoire de 20 m^3 par jour (51) ;
- $0,0004 \mu\text{g}/\text{kg p.c.}$, pour un adolescent de 11-17 ans, avec un poids et un débit respiratoire moyens de, respectivement, 45 kg et 16 m^3 (51) ;
- $0,0004 \mu\text{g}/\text{kg p.c.}$, pour un enfant de 5-10 ans, avec un poids et un débit respiratoire moyens de, respectivement, 30 kg et 12 m^3 (51) ;
- $0,0004 \mu\text{g}/\text{kg p.c.}$, pour un enfant de 7 mois à 4 ans, avec un poids et un débit respiratoire moyens de, respectivement, 16 kg et 6 m^3 (51) ;
- $0,0005 \mu\text{g}/\text{kg p.c.}$, pour un nourrisson de 0-6 mois, avec un poids et un débit respiratoire moyens de, respectivement, 8 kg et 4 m^3 (51)

Chez les fumeurs, dans l'hypothèse d'une consommation de 20 cigarettes par jour, d'une teneur en cadmium de $1,5 \mu\text{g}$ par cigarette, de l'inhalation de 10 % de cette dose (voir section 3.1.2 et (52)) et d'une absorption de 50 % de la fraction inhalée (voir ci-dessus), la quantité de cadmium supplémentaire absorbée par voie respiratoire est bien plus importante : $1,5 \mu\text{g}$ par jour soit $0,021 \mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{j}$ pour un homme de 70 kg (70 fois plus qu'un non-fumeur).

Exposition par voie orale

L'exposition par voie orale, du fait de l'alimentation, est bien plus importante (voir section 4) : si l'on se réfère aux évaluations des expositions au cadmium, du fait de leur alimentation, des personnes résidant en France par les études EAT2 et EATi, leur moyenne est comprise entre 0,15 et 0,35 µg/kg p.c./j, dans toutes les tranches d'âge après 4 mois, soit 500 à 1 000 fois plus que les apports par voie respiratoire chez les non-fumeurs et environ 10 fois plus que chez les fumeurs de 20 cigarettes par jour.

À ces apports alimentaires de cadmium, s'ajoutent ceux qui résultent de l'ingestion de sol ou de poussières de sol, par portage à la bouche des mains ou d'objets contaminés. L'exposition supplémentaire qui résulte de ce type de comportement est particulièrement importante chez les personnes qui sont onychophages ou géophages et plus banalement chez les jeunes enfants (≤ 6 ans et surtout ≤ 4 ans), chez lesquels le portage à la bouche des mains, de jouets ou de divers objets est un comportement habituel. Plusieurs institutions ont évalué les ingestions de sol et/ou de poussières de sol, selon l'âge, mais actuellement, ce sont les propositions faites par l'US-EPA en 2017 qui font autorité (53). Elles sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7. Ingestion de sol et de poussières de sol (mg/j), d'après US-EPA (2017) (53)

Âge	Sol + poussières	
	Tendance centrale ²⁰	95 ^e percentile
< 6 mois	40	100
6 mois - < 1 an	70 (60-80)	200
1 an - < 2 ans	90	200
2 - 6 ans	60	200
1 - 6 ans	80 (60-100)	200
7 - 12 ans	60	200
> 12 ans (dont adultes)	30 (4-50)	100

En cas de pica ou de géophagie, l'US-EPA (2017) évalue les ingestions de sol à respectivement 1 000 mg/j et 50 000 mg/j (53).

Pour les concentrations moyennes de cadmium dans les sols français, telles qu'indiquées dans le tableau 2 et les ingestions de terre selon les évaluations de l'US-EPA (2017) [tableau 7], l'ingestion de cadmium du sol et des poussières serait de :

- 12 à 17 ng/j pour un adulte, soit 0,17 à 0,24 ng/kg p.c. (0,00017-0,00024 µg/kg p.c.), dans l'hypothèse d'un poids corporel de 70 kg ;
- 27 à 38 ng/j pour un enfant de 1-2 ans, soit 2,7 à 3,8 ng/kg p.c. (0,0027-0,0038 µg/kg p.c.),

soit à peu près autant que par voie respiratoire pour les adultes et presque 10 fois plus pour les jeunes enfants, mais environ 1 000 fois et 50 à 100 fois moins, respectivement, que les apports alimentaires. La prise quotidienne du fait d'un pica, chez un enfant de 1-2 ans, serait de 300-420 ng soit 30-

²⁰ Moyenne ou médiane.

42 ng/kg p.c. (0,03-0,042 µg/kg p.c.). Celle résultant d'une géophagie, chez l'adulte, serait de 1 500-2 100 ng/kg p.c., soit 21-30 ng/kg p.c./j.

Quand la concentration du cadmium dans le sol s'élève, la prédominance de la voie digestive augmente encore, chez la plupart des individus, en particulier chez les jeunes enfants, excepté dans les rares cas où une activité spécifique et habituelle, professionnelle ou de loisir, est associée à une mise en suspension dans l'air de poussières de sols. C'est ce que confirment d'assez nombreuses études de terrain (54) (55-58).

Sur les sites dont le sol est pollué, la consommation de légumes ou de certains fruits produits localement est une autre source d'exposition par voie orale, qui peut être importante.

5.1.2. Distribution

Dans le sang, le cadmium est principalement (> 90 %) intra-érythrocytaire. Dans les hématies, une faible fraction est liée à des substances de faible poids moléculaire (glutathion, cystéine), mais la plus grande partie du cadmium est liée à la métallothionéine (MT) (37). La MT est une protéine d'une masse molaire de 6 000 à 7 000 g. Elle est dotée de nombreux groupements sulfhydryles, sur lesquels peuvent se lier des métaux, dont le cadmium, le cuivre, le zinc... Le cadmium plasmatique est lié, en partie, à la MT et en partie, à l'albumine (14). En fait, le cadmium absorbé par voie digestive ou respiratoire se lie d'abord à l'albumine. Le cadmium lié à l'albumine est capté par le foie où le complexe Cd-Albumine est dissocié. Le cadmium libre peut produire des effets toxiques, mais dans les hépatocytes, il est rapidement lié au glutathion (ce qui permet son élimination biliaire) et surtout, à la MT, dont il induit la synthèse dans différents tissus et en particulier, dans le foie (14). Lié à la MT, le cadmium peut sortir des hépatocytes et être distribué dans d'autres tissus.

Les plus fortes concentrations de cadmium sont mesurables dans le foie et les reins ; des concentrations élevées sont également observées au niveau du pancréas. Dans le rein, les concentrations dans le cortex et dans le reste du parenchyme sont dans un rapport de 1,25 (14). C'est seulement fixé sur la MT que le cadmium peut être filtré au niveau du glomérule rénal et réabsorbé au niveau du tubule. Dans les cellules tubulaires, la dissociation du complexe Cd-MT et la dégradation de la MT dans les lysosomes sont à l'origine des effets toxiques (37). Dans le cortex rénal, la concentration de cadmium augmente avec l'âge et culmine entre 45 et 60 ans (chez la plupart des individus de la population générale, entre 50 et 55 ans). Dans les autres tissus, l'accumulation continue pendant la vie entière (14). Environ 50 % de la charge corporelle de cadmium sont stockés dans les reins et 15 % dans le foie. Le cadmium s'accumule également dans l'os. Dans le tissu osseux, contrairement à d'autres métaux, il n'est pas incorporé à la phase minérale (hydroxyapatite), mais intracellulaire, dans les ostéoblastes et les ostéoclastes (14).

La barrière hémato-encéphalique est très peu perméable au cadmium (14).

Le cadmium traverse la barrière placentaire, mais les concentrations du métal dans le sang du fœtus et à la naissance, dans le sang du cordon, sont plus faibles que celles mesurables dans le sang de la mère (14). Le rapport des concentrations entre le sang du cordon et le sang maternel est généralement voisin de 30 % (59). En revanche, la concentration de cadmium dans le placenta est toujours beaucoup plus élevée que dans le sang maternel et dans le sang du cordon ; elle augmente progressivement au cours de la grossesse et à l'accouchement, elle peut être jusqu'à 10 fois plus élevée que dans le sang maternel (59, 60).

5.1.3. Métabolisme

Le cadmium n'est pas métabolisé.

5.1.4. Excrétion

L'élimination du cadmium est rénale et fécale. La quantité du métal éliminée quotidiennement correspond à 0,01-0,02 % de la charge corporelle. Elle croît donc avec cette dernière et avec l'âge des individus, puisque la charge corporelle augmente, tout au long de la vie (14).

Le cadmium éliminé dans les fèces est essentiellement du cadmium qui n'a pas été absorbé dans le tube digestif. Cependant, une partie du cadmium absorbé est réellement excrétée dans la bile, puis dans les fèces, après avoir été liée au glutathion dans les hépatocytes. Pour les expositions faibles ou modérées qui sont généralement observées en population générale, il semble que la quantité de cadmium éliminée dans les fèces soit à peu près équivalente à celle excrétée dans les urines (14).

L'excrétion urinaire quotidienne du cadmium correspond à environ 0,006-0,009 % de la charge corporelle. Elle augmente nettement quand l'atteinte rénale apparaît (14).

L'excrétion du cadmium est très lente. La demi-vie d'élimination est comprise entre 11 et 35 ans, si l'on considère les concentrations urinaires du métal ; elle est comprise entre 21 et 43 ans, si ce sont les concentrations dans le cortex rénal que l'on prend en compte. Elle augmente avec la charge corporelle : elle est de 21 ans quand la concentration de cadmium dans le cortex rénal est de 8 mg/kg et de 43 ans quand cette concentration est de 23 mg/kg. Dans le sang, une décroissance biphasique est rapportée avec une phase initiale dont la demi-vie est d'environ 100 jours et une phase tardive de demi-vie comprise entre 7 et 16 ans (14).

Il existe une faible excrétion lactée du cadmium. Les concentrations du métal dans le lait sont dans un rapport d'environ 1/10 avec les concentrations sanguines (1, 61-63).

5.2. Modèles PBPK

Plusieurs modèles pharmacocinétiques physiologiques (PBPK) sont proposés pour le cadmium. Un modèle est applicable à l'homme et deux ont été développés chez la souris.

5.2.1. Modèle de Nordberg-Kjellström

Ce modèle a, initialement, été développé à la fin des années 1970 pour décrire la toxicocinétique du cadmium absorbé par voie orale, ou respiratoire, chez l'homme (64, 65). L'absorption à travers la peau y est considérée comme négligeable, ce qui est scientifiquement fondé (voir section 5.1.1). Dans ce modèle, tous les échanges entre compartiments sont considérés comme linéaires.

Concernant l'absorption par voie respiratoire, ce modèle fait l'hypothèse que les particules d'un diamètre médian de 5 µm se déposent principalement dans les voies aériennes supérieures (75 %) et à un moindre degré dans l'arbre trachéobronchique (5 %) et dans les alvéoles (20 %). Pour les particules d'un diamètre médian de 50 nm (par exemple, celles des fumées), les valeurs correspondantes sont de 0 %, 10 % et 50 % (le reste est exhalé). Les particules déposées dans les voies aériennes supérieures et l'arbre trachéobronchique sont drainées par l'ascenseur mucociliaire et finalement, mouchées/expectorées ou dégluties.

L'absorption digestive du cadmium est intestinale ; c'est celle du cadmium ingéré et du cadmium dégluti après avoir été inhalé.

Le cadmium absorbé se distribue d'abord dans 3 compartiments sanguins : un compartiment plasmatique où le cadmium est lié à des protéines (hors la métallothionéine) ; un compartiment érythrocytaire (hors la fraction liée à la métallothionéine) ; un compartiment virtuel du cadmium sanguin lié à la métallothionéine. Le modèle ne prend pas en compte l'induction (connue) de la synthèse de la métallothionéine par l'exposition au cadmium.

Les compartiments tissulaires pris en compte sont au nombre de 3 : le foie, les reins et globalement, tous les autres tissus. Les demi-vies du cadmium retenues en première intention pour ces 3 compartiments tissulaires sont, respectivement, de 4-19 ans, 6-38 ans et 9-47 ans. Le modèle prend en compte l'augmentation de l'excrétion urinaire de cadmium résultant de la destruction des cellules tubulaires et de son corollaire, la diminution de la capacité de réabsorption du cadmium (c'est ce qui justifie la large fourchette des valeurs de la demi-vie rénale).

L'excrétion du cadmium est urinaire et fécale. Le modèle fait l'hypothèse d'une croissance linéaire de l'excrétion urinaire de cadmium à partir de l'âge de 30 ans.

Ces hypothèses présentées dans la 4^e colonne du tableau 8 ont ensuite été testées et validées : en utilisant plusieurs séries de données, collectées chez des fumeurs suédois (66, 67), dans des populations japonaises à exposition environnementale faible ou forte (64) et chez des travailleurs suédois avec une forte exposition professionnelle (64). Cette phase de validation a permis d'affiner le modèle et de finalement retenir les valeurs présentées dans la 5^e colonne du tableau 8.

Tableau 8. Données physiologiques utilisées pour l'application du modèle de Nordberg-Kjellström

De	Vers	Unités	Valeurs plausibles	Valeur retenue1
Milieu extérieur	Tube digestif (fumée cigarette)	%	10-20	10
Milieu extérieur	Tube digestif (fumée d'usine)	%	40-90	70
Milieu extérieur	Poumons (fumée cigarette)	%	40-60	40
Milieu extérieur	Poumons (fumée d'usine)	%	10-30	13
Alvéoles pulmonaires	Milieu intérieur	% par jour	1-100	5
Alvéoles pulmonaires	Tube digestif	% par jour	10	10
Tube digestif	Milieu intérieur	% par jour	3-10	4,8
Fraction absorbée	Sang : liée à la métallothionéine	%	20-40	252
Fraction absorbée	Plasma : liée aux autres protéines	%		75
Plasma : lié aux protéines (autres que métallothionéine)	Hématies	%	1-5	4
Hématiesa	Métallothionéine	% par jour	0,4-1,5	1,2
Plasma : lié aux protéines (autres que métallothionéine)	Autres tissus	%	40-80	44
Autres tissus	Plasma : lié aux protéines (autres que métallothionéine)	% par jour	0,004-0,02	0,014

Plasma : lié aux protéines (autres que métallothionéine)	Fèces	%	5-50	27
Plasma : lié aux protéines (autres que métallothionéine)	Foie	%	10-40	25
Foie	Plasma : lié aux protéines (autres que métallothionéine)	% par jour	0-0,01	0,003
Foie	Sang : métallothionéine	% par jour	0,01-0,03	0,016
Foie	Fèces	% par jour	0-0,01	0,005
Sang : métallothionéine	Reins	%	80-98	953
Sang : métallothionéine	Urines	% par jour	2-10	5
Rein	Plasma : lié aux protéines (autres que métallothionéine)	% par jour	0-0,01	0,001
Rein	Urines	% par jour	0,002-0,02	0,0144

1 – Après application du modèle à des données empiriques ; 2 – Plafonné à 1 µg ; 3 – Diminue de 33 % entre 30 et 80 ans ; 4 – Augmentation de 0,00011 % par jour, chaque année, après 30 ans ; a – Fraction érythrocytaire du cadmium sanguin 90 % (50-95 %)

Ce modèle humain n'est pas applicable à d'autres espèces. C'est celui qui a été le plus utilisé, jusqu'à aujourd'hui.

Après sa double publication initiale, il a été appliqué et validé sur d'autres séries de données issues de NHANES 1988-1994 (68, 69), puis d'une cohorte de femmes suédoises (70). Choudhury *et al.*, puis Amzal *et al.* ont introduit une variante du modèle originel : ils ont pris en compte une absorption digestive deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Dans une autre évaluation du modèle de Nordberg et Kjellström, Fransson *et al.* (2014), en utilisant les données issues d'une série de 109 donneurs de rein, ont estimé que le modèle original surestimait l'excrétion urinaire du cadmium rénal : évalué par eux à 0,0042 % par jour (au lieu de 0,014 % par jour). L'ATSDR a utilisé le modèle de Nordberg et Kjellström pour interpréter les données relatives au cadmium urinaire issues de NHANES (l'étude de biosurveillance conduite aux États-Unis dans un échantillon représentatif de la population générale). Pour ce travail, les paramètres physiologiques utilisés étaient : 1 500 g pour le poids moyen du foie, 70 mL/kg pour la masse sanguine, 1,06 pour la densité sanguine moyenne, 1,0 L pour la diurèse quotidienne moyenne d'un adulte, 0,5 L pour la diurèse quotidienne moyenne d'un enfant et 0,9 L pour la diurèse quotidienne moyenne d'une personne âgée (71). Le modèle prédisait parfaitement la cadmiurie des différentes classes d'âge des individus non-fumeurs dans NHANES-2003-2004²¹, à partir des données sur l'exposition au cadmium du fait de l'alimentation, issues des travaux de Choudhury *et al.* (68, 69). Le modèle de Nordberg et Kjellström a également été validé sur une série de données françaises. En utilisant les informations sur les consommations alimentaires et l'exposition au cadmium du fait de l'alimentation, issues, respectivement, de INCA2 et EAT2, ainsi que celles issues des questionnaires de l'enquête ENNS, Béchaux *et al.* (2014) (72) ont montré que le modèle prédisait correctement la moyenne géométrique de la concentration urinaire chez les hommes

²¹ L'ATSDR ne retient pas une absorption de cadmium 2 fois supérieure chez les femmes, mais seulement 1,4 fois supérieure à tous les âges, sauf entre 40 et 59 ans où le rapport F/M retenu est de 1,6.

et les femmes²², qu'il surestimait légèrement le 5^e percentile et sous-estimait légèrement le 95^e percentile dans les deux sexes. Leconte *et al.* (2021) ont affiné cette adaptation française du modèle de Nordberg et Kjellström, en utilisant les données issues de EATi pour l'exposition au cadmium des enfants résultant de l'alimentation, les données issues d'ENNS pour les données anthropométriques et l'excrétion de créatinine chez les adultes (73). Une autre publication a utilisé deux séries de données, suédoise (74) et taïwanaise (75), pour confirmer la bonne valeur prédictive de la concentration urinaire de cadmium à partir des apports quotidiens par le modèle de Nordberg et Kjellström²³ (76). Qing *et al.* (2021) ont proposé une adaptation du modèle de Nordberg et Kjellström, basée sur une série de données appariées, sur la cadmiurie et les apports alimentaires de cadmium dans la population générale chinoise (77). L'adaptation la plus récente est celle de Pouillot *et al.* (2022) qui propose des modifications basées, d'une part, sur les données NHANES 2003-2018 pour le poids corporel, le poids des reins et l'excrétion de la créatinine, d'autre part, sur les apports alimentaires de cadmium, tels qu'il sont caractérisés dans les vagues 2003-2004 et 2014-2016 de la *Total Diet Study* (TDS) du programme *What we eat in America* (WWEIA) (78).

Le modèle de Nordberg-Kjellström et ses variantes ne sont pas applicables aux intoxications aiguës par le cadmium.

5.2.2. Modèle de Shank *et al.*

Le modèle de Shank *et al.* a été développé pour simuler la cinétique du cadmium après exposition par voie intraveineuse, chez la souris (79). Les animaux ont reçu du cadmium ou de l'acétate de cadmium marqué (109Cd) à une ou trois reprises, à 48 heures d'intervalle. Des animaux de chaque groupe ont été sacrifiés 2 minutes, 10 minutes, 1, 10 et 48 heures après la dernière dose. Le cadmium a été dosé dans les tissus et les fèces (mais pas dans les urines) des animaux sacrifiés. Un modèle à 9 compartiments a été élaboré, à partir des données collectées. Les échanges entre compartiments sont considérés comme obéissant à une cinétique d'ordre 1.

Les auteurs ont validé leur modèle en utilisant :

- trois séries de données, examinant les concentrations tissulaires de cadmium, 6 semaines après une administration unique d'acétate de cadmium marqué à des chiens, des chèvres et des moutons (Mann S, 1973, in Shank *et al.* 1977) ;
- une série de données, examinant les concentrations hépatique et rénale de cadmium deux semaines après une administration sous-cutanée unique de chlorure de cadmium (80) ;
- une série de données relatives aux concentrations tissulaires de cadmium, 48 heures après la dernière de 5 injections intraveineuses successives d'acétate de cadmium, à 48 heures d'intervalle, chez des rats (Shanbaky M.M. 1973, in Shank *et al.* 1977).

Ce modèle n'est pas validé chez l'homme. Dans les espèces animales où il a été testé, il ne rend compte que de la toxicocinétique du cadmium en situation d'exposition aiguë ou subaiguë. Il ne prend en compte ni les absorptions respiratoire et digestive, ni l'excrétion rénale.

5.2.3. Modèle de Matsubara-Khan

Le modèle de Matsubara-Khan, comme celui de Shank *et al.*, a été développé chez la souris (81).

Des souris ICR des deux sexes ont reçu une injection sous-cutanée unique de chlorure de cadmium marqué et des animaux ont été sacrifiés 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 ou 128 jours plus tard, pour que soient

²² Béchaux *et al.* retiennent un rapport F/M de 1,35 pour l'absorption intestinale du cadmium.

²³ La version du modèle utilisée dans cette publication n'est pas précisée.

effectués des dosages de cadmium dans le sang et dans divers tissus. Un autre groupe de souris mâles (ddd x BALB/c ; F1) a reçu le chlorure de cadmium par gavage et des animaux ont été sacrifiés aux mêmes dates post-traitement que le groupe exposé par voie parentérale, pour que des dosages sanguins et tissulaires de cadmium soient réalisés.

Les mesurages réalisés ont permis de caractériser les cinétiques d'absorption et d'élimination du cadmium. Les concentrations dans les parois de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon étaient mieux prédites par un modèle monocompartimental que par un modèle à deux compartiments et c'était le contraire pour les concentrations sanguine, hépatique, rénale et dans les glandes salivaires.

Ces modèles n'ont pas été validés sur une ou des séries de données indépendantes.

5.3. Synthèse

Quand la source d'exposition au cadmium est le sol ou la poussière du sol, la voie d'absorption très prédominante est généralement la voie digestive : du fait du port à la bouche des mains ou d'objets contaminés et/ou de la consommation d'aliments, en particulier de végétaux produits localement (voir sections 3.3, 3.4 et 5.1.1) (niveau de preuve : 1). L'absorption respiratoire est, habituellement, quantitativement négligeable (niveau de preuve : 2). L'absorption cutanée l'est toujours, si la peau n'est pas lésée (niveau de preuve : 1).

L'absorption digestive des dérivés inorganiques hydrosolubles du cadmium est nettement plus importante que celle des sels insolubles.

Quel que soit le dérivé impliqué, elle est comprise entre 1 et 10 % et rapidement limitée car elle résulte d'un mécanisme de transport actif, commun à divers cations divalents (niveau de preuve : 1). L'absorption digestive dépend aussi de la forme physique impliquée (solution, particules et leur taille), de la matrice dans laquelle se trouve le cadmium, du statut martial de la personne exposée, de ses apports de calcium, de vitamine D et de zinc (niveau de preuve : 1). La variabilité de l'absorption digestive du cadmium inorganique peut rendre nécessaire le mesurage de sa bioaccessibilité dans les sols ou les poussières contaminées, afin d'être en capacité de faire une évaluation acceptable des expositions des résidents et des risques sanitaires associés. Le cadmium présent dans les aliments a une biodisponibilité assez constante (5-10 %), à l'exception du cadmium dans le riz (poli) et dans les coquillages, respectivement beaucoup plus et moins bien absorbé que celui contaminant d'autres aliments (niveau de preuve : 2).

Le cadmium sanguin est principalement érythrocytaire (> 90 %) (niveau de preuve : 1). Le cadmium plasmatique se fixe d'abord sur l'albumine, mais dès son arrivée dans les hépatocytes, ce complexe est dissocié et le cadmium se fixe sur une protéine de faible poids moléculaire, la métallothionéine (MT), dont il induit la synthèse. En cas de dépassement des capacités de fixation sur la MT, il se lie au glutathion pour être éliminé dans la bile. Le cadmium fixé à la MT peut sortir des hépatocytes et être distribué dans d'autres tissus (niveau de preuve : 1). Les plus fortes concentrations sont mesurées dans les reins, le foie, le pancréas et l'os (niveau de preuve : 1). La barrière hémato-encéphalique est très peu perméable au complexe cadmium-MT (niveau de preuve : 2). La perméabilité du placenta est limitée : le rapport des concentrations entre le sang maternel et celui du fœtus, du cordon ou du nouveau-né est d'environ 3/1 (niveau de preuve : 1).

L'excrétion du cadmium est urinaire et fécale. Elle est très lente : chaque jour, seulement environ 0,01 à 0,02 % de la charge corporelle sont éliminés, pour moitié seulement dans les urines. La demi-vie d'excrétion urinaire est de 21 à 43 ans (niveau de preuve : 1) ; elle augmente avec la charge corporelle. La décroissance des concentrations sanguines (sang total) à l'arrêt de l'exposition est

biphasique avec des demi-vies d'environ 100 jours, puis 7 à 16 ans (niveau de preuve : 1). L'excrétion lactée est très faible : le rapport des concentrations lait/sang est d'environ 1/10 (niveau de preuve : 2). Plusieurs équipes ont développé des modèles PBPK. Un seul est applicable à l'espèce humaine, le modèle de Nordberg-Kjellström. Depuis sa création à la fin des années 1970, il a été validé sur un assez grand nombre de jeux de données, avec des évolutions mineures. Il a une bonne valeur prédictive. Il n'est utilisable que pour les situations d'exposition chronique.

6. Indicateurs biologiques d'exposition

6.1. Techniques d'analyse

Le cadmium peut être mesuré dans les liquides biologiques (essentiellement urines et sang total, mais éventuellement d'autres liquides biologiques), les phanères et les tissus.

Plusieurs méthodes d'analyse peuvent être utilisées pour l'analyse du cadmium. La spectrophotométrie, la spectrométrie d'absorption atomique, la fluorescence X, l'activation neutronique ont été décrites mais présentent des sensibilités faibles, peu adaptées aux concentrations mesurables dans les liquides biologiques, en population générale. La méthode d'analyse actuellement recommandée est la spectrométrie de masse par plasma à couplage inductif (ICP-MS) (82).

Les échantillons peuvent être analysés après dilution (eau, triton, EDTA, acide nitrique) ou après minéralisation acide, souvent assistée par micro-ondes. Une préconcentration de l'analyte peut être nécessaire afin de détecter et mesurer les concentrations faibles de Cd. La séquestration de l'analyte par un agent chélatant (diéthylthiocarbamate de sodium ou pyrrolidinedithiocarbamate d'ammonium), suivie d'une extraction par solvant organique est l'un des moyens les plus utilisés pour préconcentrer le Cd dans l'échantillon (83). Un étalon interne doit être utilisé pour l'analyse (Ga, Gd, Y ou Sc par exemple).

Les limites de détection usuelles de l'ICP-MS pour le dosage du cadmium sanguin et de l'ICP-DRC-MS pour les dosages urinaires sont respectivement comprises entre 0,05 et 0,2 µg/L et entre 0,03 et 0,09 µg/L (82). Le volume des prélèvements sanguins doit être d'au moins 0,5 mL ; celui des prélèvements urinaires d'au moins 1 mL (82).

Les interférences spectrales sont l'une des principales limites de l'ICP-MS. Elles peuvent entraîner des surestimations de la concentration urinaire de cadmium, en particulier chez les enfants, dont l'excrétion urinaire de cadmium est faible. Les niveaux élevés de matières organiques et de sels inorganiques dans les échantillons peuvent être à l'origine d'interférences isobariques²⁴, en particulier avec l'étain, ou polyatomiques²⁵, avec l'oxyde de molybdène notamment (82, 84). L'étain et le molybdène sont habituellement présents dans les urines de l'ensemble de la population générale. Les concentrations de cadmium y sont de l'ordre de quelques dixièmes de µg/L, chez la plupart des individus ; celles d'étain sont comprises entre quelques dixièmes à quelques µg/L et celles de molybdène sont de plusieurs dizaines de µg/L (85). Le molybdène urinaire est principalement constitué de molybdates, mais de l'oxyde de molybdène peut se former pendant l'analyse, en présence d'oxygène ou d'une source d'oxygène (par exemple d'oxydes). Les interférences avec l'étain et l'oxyde de molybdène peuvent être maîtrisées par l'utilisation d'une ICP-MS haute résolution ou d'une cellule de réaction dynamique (DRC ou cellule de collision). Un système d'introduction d'échantillon alternatif, l'utilisation d'un plasma froid, une correction chimométrique (équations de correction) ou un processus de prétraitement d'échantillon approprié peuvent aussi être envisagés (83, 86). Le maintien d'un taux d'oxydes urinaires à un niveau bas (< 2 %) permet de limiter les risques de formation d'oxyde de molybdène et de l'interférence associée.

Quelle que soit la technique analytique utilisée, les incertitudes sur la mesure sont estimées par la répétabilité analytique et la fidélité intermédiaire. Les limites de détection et de quantification doivent

²⁴ Interférence isobarique : résultant de la coexistence dans la matrice analysée d'isotopes de deux éléments distincts possédant la même masse : ¹¹⁴Cd et ¹¹⁴Sn, par exemple.

²⁵ Interférence polyatomique : résultant de la présence dans la matrice analysée d'un ou plusieurs ions ayant la même masse que l'analyte recherché : ¹¹⁴Cd et ¹¹⁴MoO⁺, par exemple.

être précisées. Il est recommandé que le laboratoire d'analyse fasse figurer la limite de quantification et l'incertitude de la méthode utilisée sur le compte-rendu d'analyse.

L'emploi d'un matériel de référence, s'il est disponible, est recommandé pour tout type de milieu biologique. Les intervalles de référence sont établis par chaque laboratoire. À cette fin, les procédures recommandées dans le cadre des projets européens DEMOCOPHES et HBM4EU, concernant l'harmonisation de la biosurveillance des populations européennes, sont utilisables (82, 87).

La Société française de médecine du travail (SFMT), la Société française de toxicologie analytique (SFTA) et la Société de toxicologie clinique (STC) ont également fait des recommandations de bonne pratique pour l'organisation de la surveillance biologique des expositions professionnelles à des agents chimiques (88).

La participation du laboratoire à des programmes de contrôles de qualité externes, y compris internationaux et la mise en place systématique de contrôles de qualité internes sont des points déterminants pour l'obtention d'une accréditation COFRAC-ISO 15189 qui est une garantie, pour les utilisateurs, de la fiabilité du laboratoire (89).

6.2. Indicateurs biologiques d'exposition

L'utilisation d'un indicateur biologique pour l'évaluation de l'exposition au cadmium a l'avantage, sur les indicateurs de l'exposition externe, de prendre en compte toutes les sources et les voies d'exposition, ainsi que les particularités individuelles des personnes exposées. Les deux indicateurs de référence pour la surveillance biologique des expositions professionnelles ou environnementales au cadmium sont ses concentrations dans le sang total et dans les urines.

6.2.1. Cadmium urinaire

Le cadmium est éliminé très lentement (voir section 5.1.4). Il s'accumule progressivement dans le cortex rénal et tant que tous les sites de fixation ne sont pas saturés, la concentration urinaire du cadmium (CdU) est un bon indicateur de la charge corporelle de l'élément (liée à l'exposition cumulée). Quand les sites de fixation rénaux sont saturés, la CdU est déterminée par l'exposition cumulée et l'exposition récente. Quand une atteinte tubulaire apparaît, elle augmente l'excrétion urinaire du cadmium et la CdU (90). Le cadmium urinaire est principalement lié à la métallothionéine (MT).

L'excrétion quotidienne du cadmium dépend essentiellement de sa concentration rénale qui est, elle-même, fortement corrélée à la charge corporelle et à l'exposition cumulée. Idéalement, c'est ce débit quotidien qui devrait servir d'IBE, mais en pratique, c'est un indicateur qui n'est pas utilisable, non seulement parce que le prélèvement de toutes les urines d'un nycthémère est une opération très contraignante et qui n'est guère envisageable, en routine, mais aussi parce que lorsque du cadmium est présent dans l'environnement de la personne prélevée, le risque de contamination externe des urines est très élevé. En conséquence, la cadmiurie est mesurée sur des échantillons d'urine.

En population générale, l'exposition de la plupart des individus est assez stable et d'un niveau faible ou modéré (par comparaison avec les expositions observables en milieu de travail). Dans ces conditions, la concentration urinaire du cadmium est un excellent indicateur de l'exposition cumulée au cadmium, de sa charge corporelle et en particulier, de la dose accumulée dans les reins, qui sont le principal site de stockage intracorporel du cadmium (voir section 5.1.2) et aussi ses principaux organes cibles (14, 37, 91, 92).

La cadmiurie des insuffisants rénaux n'est pas interprétable en utilisant les valeurs de référence sanitaires et observationnelles établies à partir d'études dans des populations dont la fonction rénale est généralement normale. À charge corporelle constante, quand le débit de filtration glomérulaire

diminue, l'excrétion urinaire de cadmium aussi. C'est probablement ce qui explique que la cadmiurie diminue après 60-70 ans (93).

La principale limite de la cadmiurie mesurée sur un échantillon d'urine est la grande variabilité inter- et intra-individuelle de la concentration des urines, en fonction des apports et des pertes hydriques. Le remède théorique à cet inconvénient est l'ajustement de la concentration urinaire de cadmium mesurée sur l'échantillon à la concentration des urines (à leur teneur en eau). Les modalités d'ajustement les plus utilisées sont sur l'osmolalité des urines, leur densité relative (gravité spécifique)²⁶ et surtout, sur la concentration urinaire de créatinine. L'ajustement sur la concentration de créatinine est celui qui est, de très loin, le plus utilisé et en particulier dans la plupart des études qui ont recherché des associations entre l'exposition cumulée au cadmium et des effets sanitaires. On a justement pointé que l'ajustement sur la concentration urinaire de créatinine n'était pas idéal, car indépendamment de l'exposition au cadmium et de sa charge corporelle, les facteurs de variation des concentrations urinaires de cadmium et de créatinine ne sont pas toujours identiques : en particulier, l'excrétion urinaire de créatinine est, en partie, déterminée par la masse musculaire, les efforts physiques, la consommation d'aliments carnés... Même si l'ajustement à la créatinine de la concentration urinaire de cadmium n'est pas idéal pour la prise en compte des variations du débit urinaire, il est préférable à l'absence d'ajustement (14). Une récente revue a analysé l'ensemble des études évaluant les performances de l'absence d'ajustement de la CdU et des ajustements sur la concentration de créatinine ou sur la gravité spécifique, en prenant comme référence l'excrétion urinaire du cadmium sur une période de 24 heures ou de 12 heures ou bien la concentration de l'élément dans le cortex rénal (94). Au total, seulement 4 études ont comparé l'ajustement ou l'absence d'ajustement des concentrations urinaires de cadmium à l'excrétion pendant 24 ou 12 heures et/ou sa concentration dans le cortex rénal (95-98).

- La première de ces études a été conduite chez 105 personnes professionnellement exposées au cadmium. Un échantillon d'urine a été prélevé à 8 heures du matin chez tous les participants. Les corrélations entre la quantité de cadmium excrétée en 24 heures, d'une part et d'autre part, les concentrations urinaires de cadmium non ajustées et ajustées sur la créatinine et sur la gravité spécifique ont été évaluées. Les coefficients de corrélation étaient les mêmes (0,83) pour l'ajustement sur la concentration de créatinine et l'absence d'ajustement ; ils étaient très voisins (0,80) pour l'ajustement sur la gravité spécifique (95).
- La deuxième étude a également été conduite chez des travailleurs mais dont une partie seulement était professionnellement exposée au cadmium. Les participants étaient au nombre de 20. Les coefficients de corrélation entre l'excrétion des 24 heures, d'une part et d'autre part, les concentrations mesurées sur un échantillon d'urine et non ajustées, ajustées sur la concentration de créatinine et sur la gravité spécifique étaient respectivement de 0,88, 0,98 et 0,98 (96).
- La troisième étude a été conduite par la même équipe que la précédente, chez 25 soudeurs. La méthodologie appliquée était semblable à celle de la précédente étude, à cela près que :
 - la référence était l'excrétion de cadmium sur une période de seulement 12 heures (de 20 heures à 8 heures le lendemain matin), avec prélèvement d'un échantillon d'urine supplémentaire, en fin de période ;
 - chaque participant a fourni 3 séries de prélèvements à une semaine d'intervalle.

Les coefficients de corrélation entre le débit horaire de cadmium (mesuré à partir du prélèvement de 12 heures) et les concentrations mesurées sur l'échantillon et non ajustées ou ajustées sur la créatinine et la gravité spécifique étaient respectivement de 0,74, 0,82 et 0,77 (97).

²⁶ La gravité spécifique d'un liquide ou d'un solide est le rapport entre sa masse volumique et la masse volumique de l'eau ; elle n'a donc pas d'unité. La densité relative est un synonyme de la gravité spécifique. La densité spécifique est la masse du liquide ou du solide par unité de volume.

- La dernière étude a été conduite chez 105 donneurs de rein suédois, sans source d'exposition spécifique au cadmium et dans cette étude, la valeur de référence était la concentration du cadmium dans le cortex rénal. Les coefficients de corrélation avec les quantités excrétées en 24 heures et pendant la nuit (urines prélevées au lever) étaient de 0,61 et 0,57, respectivement. Ceux avec les concentrations mesurées sur les urines du lever et non ajustées ou ajustées sur la concentration de créatinine ou la gravité spécifique étaient de 0,44, 0,67 et 0,53. Les coefficients de corrélation entre la quantité de cadmium excrétée en 24 heures et les concentrations dans les urines du lever ajustées sur la concentration de créatinine et la gravité spécifique étaient de 0,75 et 0,74 ; la corrélation avec la concentration urinaire non ajustée n'est pas présentée dans l'article. Les coefficients de corrélation de la concentration sanguine de cadmium avec la concentration dans le cortex rénal et l'excrétion des 24 heures étaient seulement de 0,44 et 0,48 (98).

À partir de ces données et en particulier de celles issues de la dernière étude, il apparaît que l'ajustement des concentrations urinaires de cadmium sur celles de la créatinine ou sur la densité urinaire est préférable à l'absence d'ajustement. En pratique, c'est l'ajustement sur la concentration de la créatinine qui est le plus utilisé et comme indiqué précédemment, c'est celui qui est très habituellement employé dans les études publiées pour caractériser les relations dose-effet ou dose-réponse entre l'exposition cumulée au cadmium et des effets sanitaires (93).

Quand les urines sont trop diluées (créatinine urinaire < 0,3 g/L) ou trop concentrées (créatinine urinaire > 3 g/L), les concentrations mesurables ne sont pas interprétables et il est recommandé de répéter le prélèvement (88).

Théoriquement, du fait de la très longue demi-vie d'élimination du cadmium, les prélèvements urinaires pour le dosage de la CdU pourraient être faits à n'importe quel moment. En pratique, quand une source environnementale d'exposition est suspectée, il est impératif que le moment et le lieu du prélèvement soient déterminés de sorte à éliminer tout risque de contamination externe. De ce point de vue, le prélèvement des premières urines émises le matin, au lever, est souvent une bonne solution. Par ailleurs, des travaux récents indiquent un rythme nyctéméral de l'excrétion urinaire du cadmium plus important le matin que l'après-midi (99). En conséquence, il est souhaitable que les prélèvements urinaires successifs, pour la surveillance biologique de l'exposition au cadmium d'un même individu, soient effectués aux mêmes horaires. Enfin, les urines du matin au lever étant généralement plus concentrées que celles des autres mictions, elles sont les mieux adaptées à la surveillance biologique de l'exposition au cadmium des individus de la population générale dont la CdU est très faible, ce qui est, en particulier, le cas des enfants.

Traditionnellement, le flacon de recueil est à usage unique. Le matériel de prélèvement ou ses références doivent être fournis par le laboratoire qui réalise l'analyse (88) : les matières plastiques des tubes et/ou des bouchons pourraient contenir du cadmium (pigment ou stabilisant).

Les matériels habituellement employés sont les Monovettes en polypropylène pour les prélèvements urinaires.

Les prélèvements peuvent être conservés sans dommage pendant plusieurs mois à 4-20 °C et pendant plus de 10 ans à - 80 °C (100).

6.2.2. Cadmium sanguin

Dans le sang, c'est dans le sang total que le cadmium doit être mesuré : en effet, la plus grande partie du cadmium sanguin est intra-érythrocytaire (voir section 5.1.2). Les faibles concentrations sérique/plasmatique du cadmium et l'absence d'études permettant d'associer les concentrations du cadmium dans ces matrices aux risques d'effets sanitaires et/ou à l'exposition externe impliquent que ces indicateurs sont impropres à la surveillance biologique des expositions au cadmium.

Le cadmium sanguin est un indicateur de l'exposition récente au métal ou à ses composés. En fait, la concentration sanguine de cadmium est déterminée à la fois par la charge corporelle de l'élément et par l'exposition récente (des derniers jours, semaines ou mois), mais elle est beaucoup plus influencée que la CdU par l'exposition récente (1, 14, 91, 92).

Comme le cadmium sanguin est très majoritairement érythrocytaire, les variations pathologiques ou physiologiques de l'hématocrite sont des déterminants importants de la concentration du métal dans le sang total : par exemple, l'hématocrite des individus de sexe masculin étant, en moyenne, plus élevé que celui des femmes, la concentration sanguine du cadmium sous-estime l'exposition et la charge corporelle des femmes, relativement à celles des hommes. Ce facteur de variation est théoriquement contrôlable en ajustant la concentration mesurée dans le sang total sur celle de l'hémoglobine ou sur l'hématocrite, mais ce n'est pas de pratique courante.

La concentration de cadmium dans le sang total est généralement utilisée comme un IBE complémentaire de la CdU, qui est l'indicateur de référence pour l'évaluation de l'exposition cumulée et de la charge corporelle. La concentration sanguine apporte une information complémentaire sur l'exposition récente, celle des derniers mois.

Théoriquement, du fait de la longue demi-vie d'élimination du cadmium (même si, à l'arrêt de l'exposition, la concentration sanguine du cadmium décroît plus rapidement que sa concentration urinaire), les prélèvements sanguins pour le dosage de cadmium dans le sang total pourraient être faits à n'importe quel moment. En pratique, quand une source environnementale d'exposition est suspectée, il est impératif que le moment et le lieu du prélèvement soient déterminés, de sorte à éliminer tout risque de contamination externe (à distance de la source d'exposition et après que la personne à prélever se soit douchée et changée) (88).

Le matériel de prélèvement ou ses références doivent être fournis par le laboratoire qui réalise l'analyse (88) : en effet, les matières plastiques des tubes et/ou des bouchons pourraient contenir du cadmium (pigment ou stabilisant). Il est souvent recommandé d'employer des tubes dédiés à l'analyse d'éléments traces (bouchon bleu marine, EDTA ou héparinate).

Les prélèvements peuvent être conservés sans dommage pendant au moins 2 mois à - 20 °C.

6.2.3. Autres indicateurs biologiques d'exposition

6.2.3.1. Concentrations du cadmium dans les phanères

Le dosage du cadmium dans les cheveux et dans les ongles est possible. Les données disponibles sur ces indicateurs biologiques d'exposition potentiels sont minces. Les concentrations dans ces matrices du fait de la contamination systémique sont faibles. En outre, en cas d'exposition professionnelle et dans les situations d'exposition environnementale pour lesquelles une exposition directe des phanères au cadmium est possible (par exemple, du fait de sa présence dans les sols ou dans les poussières), cheveux et ongles ne sont pas utilisables pour la surveillance de l'exposition individuelle, car le cadmium peut y être incorporé du fait de son passage systémique, mais aussi par dépôt externe, suivi d'une migration partielle vers l'intérieur du cheveu ou de l'ongle. Les diverses techniques de lavage du prélèvement qui sont mises en œuvre avant l'analyse ne permettent pas l'élimination de tout le cadmium déposé à la surface des phanères.

6.2.3.2. Concentrations du cadmium dans d'autres matrices biologiques

Le cadmium est théoriquement dosable dans tous les tissus, mais la mesure de ces concentrations tissulaires a peu d'indications. En effet, ces matrices ne sont généralement accessibles que par des

prélèvements très invasifs. De plus, les associations des concentrations du cadmium dans ces milieux et les risques sanitaires ne sont pas caractérisés.

Le dosage, *in vivo*, de la concentration de cadmium dans le foie et/ou les reins est possible, par activation neutronique ou par fluorescence X, mais ces analyses ne sont actuellement praticables que par quelques équipes spécialisées et ne sont envisageables que dans le cadre de travaux de recherche.

6.3. Concentrations urinaires et sanguines du cadmium en population générale

La concentration urinaire de cadmium étant le meilleur indicateur de l'exposition cumulée à cet élément et de sa charge corporelle (voir section 6.2), les études conduites et les résultats disponibles concernent principalement cet indicateur. Les données publiées sont très nombreuses. Celles qui sont présentées dans ce chapitre sont, pour la plupart, celles qui sont issues d'études portant sur des échantillons représentatifs de la population générale, à un niveau national ou régional et au cours des 20 dernières années. Les quelques exceptions sont des études conduites chez des volontaires en France, en Belgique ou en Suisse ; elles sont signalées, dans les tableaux, par l'utilisation de caractères italiques pour l'identification des références.

6.3.1. Cadmiurie en population générale

Les seules données disponibles qui soient issues d'échantillons représentatifs de la population générale résidant en France sont celles collectées dans le cadre de l'étude nationale nutrition santé (ENNS) en 2006-2007 (101, 102) et dans celui de l'étude Esteban, en 2014-2016 (103). Dans les deux études, les données présentées concernent des adultes âgés de 18 à 74 ans. Esteban apporte également des informations sur la cadmiurie des enfants âgés de 6 à 17 ans.

Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux 9 et 10.

Tableau 9. Distribution des concentrations urinaires de cadmium en µg/L dans la population résidant en France (ENNS 2006-2007 et Esteban 2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P50	P95	IC95 % P95
Total en-fants (6-17 ans) 2014-2016	1 052	0,28	0,26-0,30	0,28	0,84	0,76-0,97
Garçons (6-17 ans) 2014-2016	535	0,29	0,26-0,31	0,29	0,86	0,71-1,15
Filles (6-17 ans) 2014-2016	517	0,27	0,24-0,29	0,27	0,83	0,72-0,99
6-10 ans 2014-2016	477	0,25	0,22-0,28	0,25	0,87	0,66-1,18
11-14 ans 2014-2016	389	0,30	0,27-0,33	0,30	0,82	0,70-1,09

15-17 ans 2014-2016	186	0,30	0,26-0,33	0,30	0,84	0,73-0,92
Total adultes 2006-2007	1 939	0,32	0,31-0,33	0,32	0,95	0,91-0,99
Total adultes 2014-2016	2 419	0,43	0,40-0,45	0,42	1,46	1,35-1,68
Hommes 2006-2007	724	0,33	0,31-0,35	0,33	0,98	0,91-1,05
Hommes 2014-2016	1 060	0,43	0,40-0,46	0,42	1,42	1,32-1,58
Femmes 2006-2007	1 206	0,31	0,30-0,33	0,31	0,93	0,88-0,98
Femmes 2014-2016	1 359	0,43	0,40-0,46	0,43	1,48	1,33-1,63
18-39 ans 2006-2007	562	0,29	0,28-0,30	0,29	0,78	0,73-0,83
18-29 ans 2014-2016	161	0,31	0,27-0,36	0,31	1,02	0,74-1,24
30-44 ans 2014-2016	609	0,41	0,38-0,45	0,42	1,36	1,21-1,56
40-59 ans 2006-2007	947	0,36	0,34-0,38	0,38	1,02	0,93-1,11
45-59 ans 2014-2016	893	0,48	0,45-0,51	0,48	1,57	1,39-1,77
60-74 ans 2006-2007	421	0,32	0,30-0,34	0,31	1,08	0,74-1,42
60-74 ans 2014-2016	756	0,47	0,44-0,51	0,46	1,60	1,36-1,96

Fumeurs (adultes) 2006-2007	457	0,38	0,36-0,40	0,39	1,13	1,05-1,21
Fumeurs (adultes) 2014-2016	508	0,54	0,50-0,60	0,54	1,73	1,46-2,21
Ex-fumeurs 2006-2007	560	0,33	0,30-0,34	0,33	0,96	0,84-1,06
Ex-fumeurs 2014-2016	636	0,45	0,42-0,49	0,46	1,49	1,32-1,68
Non-fumeurs 2006-2007	913	0,29	0,28-0,30	0,29	0,83	0,79-0,87
Non-fumeurs 2014-2016	1 275	0,37	0,35-0,50	0,38	1,22	1,11-1,34

IC : intervalle de confiance ; MG : moyenne géométrique ; P50 : médiane ; P95 : percentile 95.

Tableau 10. Distribution des concentrations urinaires de cadmium en µg/g créatinine²⁷ (ENNS 2006-2007 ; Esteban 2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P50	P95	IC95 % P95
Total enfants (6-17 ans) 2014-2016	1 052	0,27	0,25-0,29	0,25	1,01	0,82-1,22
Garçons (6-17 ans) 2014-2016	535	0,28	0,25-0,31	0,25	1,09	0,82-1,37
Filles (6-17 ans) 2014-2016	517	0,26	0,24-0,29	0,25	0,89	0,73-1,15
6-10 ans 2014-2016	477	0,31	0,28-0,35	0,28	1,25	0,94-1,93
11-14 ans 2014-2016	389	0,26	0,24-0,29	0,24	0,91	0,72-1,12
15-17 ans	186	0,21	0,19-0,24	0,21	0,67	0,51-1,10

²⁷ Tous statuts tabagiques confondus.

2014-2016						
Total adultes 2006-2007	1 939	0,29	0,28-0,31	0,29	0,91	0,86-0,95
Total adultes 2014-2016	2 419	0,57	0,54-0,60	0,55	2,15	2,04-2,29
Hommes 2006-2007	724	0,25	0,24-0,26	0,20	0,78	0,66-0,90
Hommes 2014-2016	1 060	0,47	0,44-0,50	0,45	1,96	1,63-2,14
Femmes 2006-2007	1 206	0,33	0,32-0,35	0,51	0,93	0,86-1,00
Femmes 2014-2016	1 359	0,68	0,63-0,74	0,65	2,39	2,11-3,00
18-39 ans 2006-2007	562	0,21	0,20-0,22	0,21	0,57	0,51-0,63
18-29 ans 2014-2016	161	0,31	0,26-0,36	0,31	1,20	0,73-1,79
30-44 ans 2014-2016	609	0,47	0,44-0,50	0,45	1,96	1,63-2,14
40-59 ans 2006-2007	947	0,34	0,33-0,36	0,34	0,95	0,88-1,02
45-59 ans 2014-2016	893	0,68	0,63-0,73	0,66	2,24	1,96-2,73
60-74 ans 2006-2007	421	0,43	0,40-0,46	0,42	1,15	1,04-1,26
60-74 ans 2014-2016	756	0,88	0,82-0,94	0,87	2,76	2,36-3,19
Fumeurs 2006-2007	457	0,32	0,30-0,33	0,31	1,00	0,92-1,08

Fumeurs 2014-2016	508	0,65	0,58-0,73	0,59	2,95	2,19-4,10
Ex-fumeurs 2006-2007	560	0,31	0,29-0,33	0,30	0,91	0,78-1,04
Ex-fumeurs 2014-2016	636	0,64	0,58-0,70	0,63	2,27	1,95-3,11
Non-fu- meurs 2006-2007	913	0,27	0,26-0,28	0,27	0,79	0,69-0,89
Non-fu- meurs 2014-2016	1 275	0,50	0,47-0,54	0,50	1,88	1,77-2,06

IC : intervalle de confiance ; MG : moyenne géométrique ; P50 : médiane ; P95 : percentile 95.

L'étude Imepoge a été conduite en 2008-2009, dans un échantillon représentatif des adultes âgés de 20 à 59 ans résidant dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais (104). Elle a permis de mesurer les concentrations de cadmium dans les urines et le sang total de 1 910 personnes. Les résultats des mesurages urinaires sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11. Concentrations urinaires de cadmium dans la population résidant dans les Hauts-de-France (IMEPOGE 2008-2009)

	n	MG	IC 95 % MG	P50	P95	IC95 % P95
Total (µg/L)	1 910	0,37	0,35-0,39	0,42	1,33	1,24-1,47
Total (µg/g cr)	1 910	0,33	0,31-0,34	0,36	1,10	1,05-1,19
Femmes (µg/L)	968	0,39	0,37-0,42	0,44	1,30	1,18-1,55
Femmes (µg/g cr)	968	0,38	0,36-0,41	0,41	1,22	1,15-1,36
Hommes (µg/L)	942	0,37	0,34-0,39	0,41	1,36	1,20-1,49
Hommes (µg/g cr)	942	0,28	0,26-0,30	0,31	0,92	0,86-1,02
Fumeurs (µg/L)	591	0,46	0,42-0,50	0,50	1,62	1,49-1,85
Fumeurs	591	0,49	0,46-0,52	0,46	1,72	1,47-2,12

(µg/g cr)						
Ex-fumeurs (µg/L)	371	0,41	0,37-0,44	0,41	1,29	1,20-1,53
Ex-fumeurs (µg/g cr)	371	0,37	0,34-0,41	0,54	1,61	1,36-1,75
Non-fu- meurs (µg/L)	948	0,33	0,30-0,35	0,38	1,06	0,98-1,18
Non-fu- meurs (µg/g cr)	948	0,29	0,27-0,31	0,32	1,70	1,58-1,93

IC : intervalle de confiance ; MG : moyenne géométrique ; P50 : médiane ; P95 : percentile 95.

Dans le cadre du volet périnatal de l'étude ELFE, le cadmium a été mesuré, en 2010, dans les urines de 990 femmes enceintes résidant en France (105, 106). Le tableau 12 présente la distribution des concentrations mesurées.

Tableau 12. Concentrations urinaires de cadmium chez des femmes enceintes résidant en France (ELFE 2010)

	n	MG	IC 95 % MG	P50	P95	IC95 % P95
Total (µg/L)	990	0,12	0,11-0,13	0,12	0,49	0,41-0,54
Total (µg/g cr)	990	0,17	0,16-0,18	0,16	0,44	0,40-0,50

Les tableaux 13 et 14 comparent les résultats d'ENNS et Esteban avec ceux d'autres études également conduites dans des échantillons représentatifs, respectivement d'adultes et d'enfants, de la population générale des pays concernés.

Tableau 13. Distribution des concentrations urinaires de cadmium chez les adultes, en population générale

Pays	Période de l'étude	Population	n	MG ou P50 µg/g cr	MG ou P50 µg/L	P95
France (101, 102)	2006-2007	18-74 ans	1 930	MG : 0,29 P50 : 0,29	MG : 0,32 P50 : 0,32	0,95 µg/L 0,91 µg/g cr
Taïwan (107)	2005-2008	≥ 18 ans	348 F 329 H		MG 0,75 (F) 0,67 (H) P50 0,76 (F) 0,70 (H)	2,66 µg/L (F) 2,38 µg/L (H)
USA (108)	2007-2008	≥ 20 ans	1 858	MG : 0,25 P50 : 0,24	MG : 0,23 P50 : 0,24	1,13 µg/L 1,05 µg/g cr
Corée du Sud (109)	2008	≥ 20 ans	4 702	MG : 0,61 P50 : 0,66	MG : 0,65 P50 : 0,71	3,11 µg/L 3,48 µg/g cr

Canada (110)	2007-2009	30-39 ans	1 165	MG : 0,31 P50 : 0,30	MG : 0,27 P50 : 0,31	1,1 µg/L 0,83 µg/g cr
		40-59 ans	1 218	MG : 0,54 P50 : 0,51	MG : 0,42 P50 : 0,45	2,1 µg/L 1,9 µg/g cr
		60-79 ans	1 083	MG : 0,70 P50 : 0,69	MG : 0,50 P50 : 0,51	2,2 µg/L 2,1 µg/g cr
France (104)	2008-2009	20-59 ans	1 910	MG : 0,33 P50 : 0,36	MG : 0,37 P50 : 0,42	1,33 µg/L 1,10 µg/g cr
Espagne (111)	2008-2013	20-85 ans	1 282	MG : 0,40 P50 : 0,40	MG : 0,35 P50 : 0,36	1,17 µg/L 1,36 µg/g cr
USA (108)	2009-2010	≥ 20 ans	2 019	MG : 0,23 P50 : 0,23	MG : 0,24 P50 : 0,23	1,13 µg/L 1,01 µg/g cr
Canada (110)	2009-2011	20-39 ans	1 169	MG : 0,27 P50 : 0,27	MG : 0,33 P50 : 0,36	1,2 µg/L 0,79 µg/g cr
		40-59 ans	1 223	MG : 0,47 P50 : 0,45	MG : 0,49 P50 : 0,53	2,5 µg/L 1,8 µg/g cr
		60-79 ans	1 086	MG : 0,64 P50 : 0,63	MG : 0,53 P50 : 0,57	2,5 µg/L 2,0 µg/g cr
Belgique (112)	2010-2011	18-80 ans	1 022	MG : 0,23	MG : 0,23 P50 : 0,28	1,06 µg/L 0,83 µg/g cr
Suisse (113)	2011-2012	≥ 15 ans	1 409	P50 : 0,16	P50 : 0,13	
Corée du Sud (114)	2012-2014	≥ 19 ans	6 470		MG : 0,38 P50 : 0,40	1,36 µg/L
Taiwan (115)	2013-2016	18-97 ans	1 266		MG : 0,70 P50 : 0,69	2,21 µg/L
France (103)	2014-2016	18-74 ans	2 419	MG : 0,57 P50 : 0,55	MG : 0,43 P50 : 0,42	1,46 µg/L 2,15 µg/g cr
France (116)	2014-2016	20-39 ans	393 ²⁸	MG : 0,39 P50 : 0,37	MG : 0,37 P50 : 0,35	1,20 µg/L 1,71 µg/g cr
Allemagne (116)	2014-2018	20-29 ans	289	MG : 0,27 P50 : 0,26	MG : 0,20 P50 : 0,20	0,59 µg/L 0,64 µg/g cr
USA (108)	2015-2016	≥ 20 ans	1 792	MG : 0,19 P50 : 0,19	MG : 0,17 P50 : 0,18	1,08 µg/L 0,88 µg/g cr
Corée du Sud (117)	2015-2017	≥ 19 ans	3 781		MG : 0,36 P50 : 0,42	1,75 µg/L

²⁸ Sous échantillon de la cohorte Esteban.

Canada (110)	2016-2017	20-39 ans	375	MG : 0,12 P50 : 0,12	MG : 0,13 P50 : 0,12	0,84 µg/L 0,59 µg/g cr
		40-59 ans	360	MG : 0,23 P50 : 0,23	MG : 0,25 P50 : 0,28	1,5 µg/L 1,2 µg/g cr
		60-79 ans	355	MG : 0,42 P50 : 0,44	MG : 0,36 P50 : 0,39	2,2 µg/L 1,8 µg/g cr
Luxembourg (116)	2016-2018	25-39 ans	210	MG : 0,18 P50 : 0,19	MG : 0,32 P50 : 0,35	0,89 µg/L 0,40 µg/g cr
Pologne (116)	2017	20-39 ans	228	MG : 0,36 P50 : 0,36	MG : 0,41 P50 : 0,44	1,2 µg/L 0,86 µg/g cr
USA (108)	2017-2018	≥ 20 ans	1 708	MG : 0,19 P50 : 0,18	MG : 0,18 P50 : 0,18	0,92 µg/L 0,81 µg/g cr
Danemark (116)	2017-2019	20-39 ans	282	MG : 0,10 P50 : 0,10	MG : 0,12 P50 : 0,13	0,43 µg/L 0,27 µg/g cr
Canada (110)	2018-2019	20-39 ans	329	MG : 0,15 P50 : 0,16	MG : 0,15 P50 : 0,16	0,79 µg/L 0,46 µg/g
		40-59 ans	341	MG : 0,30 P50 : 0,29	MG : 0,25 P50 : 0,29	1,5 µg/L 1,2 µg/g cr
		60-79 ans	343	MG : 0,44 P50 : 0,51	MG : 0,37 P50 : 0,36	1,7 µg/L 1,5 µg/g cr
République tchèque (116)	2019	20-39 ans	300	MG : 0,10 P50 : 0,11	MG : 0,13 P50 : 0,14	0,34 µg/L 0,35 µg/g cr
Croatie (116)	2019-2020	20-39 ans	300	MG : 0,12 P50 : 0,13	MG : 0,18 P50 : 0,18	0,72 µg/L 0,36 µg/g cr
Portugal (116)	2019-2020	20-39 ans	295	MG : 0,09 P50 : 0,10	MG : 0,11 P50 : 0,12	0,40 µg/L 0,28 µg/g cr
Islande (116)	2019-2021	20-39 ans	203	MG : 0,12 P50 : 0,12	MG : 0,14 P50 : 0,15	0,53 µg/L 0,32 µg/g cr

F : femmes ; H : hommes ; MG : moyenne géométrique ; P50 : médiane ; P90 : 90^e percentile ; P95 : 95^e percentile ; µg/g cr : microgramme par gramme de créatinine. En italique, les études utilisant des volontaires plutôt qu'un échantillon représentatif de la population générale

Les concentrations urinaires de cadmium mesurées chez les adultes de la population générale résidant en France en 2006-2007 (ENNS) étaient voisines (bien qu'un peu plus élevées) de celles mesurées à la même époque dans la population générale des États-Unis. Dans l'étude IMEPOGE conduite dans les Hauts-de-France en 2008-2009, la moyenne géométrique, la médiane et le 95^e percentile des concentrations urinaires de cadmium étaient de 15 à 30 % plus élevées que dans l'étude ENNS, ce que les auteurs d'IMEPOGE expliquent par la pollution historique des sols de cette région par divers métaux, dont le cadmium (104).

Les concentrations urinaires de cadmium chez les adultes résidant en France en 2014-2016, telles qu'évaluées par l'étude Esteban (2014-2016), sont plus élevées qu'attendu. En effet, elles sont très

nettement plus importantes que celles mesurées, à la même époque, dans toutes les études nationales, conduites aux États-Unis, au Canada et même en Corée du Sud, alors que dans ce dernier pays, dans une étude conduite en 2008, la cadmiurie était encore 2 à 3 fois plus élevée que dans ENNS (2006-2007). Si l'on ajoute que dans les études nationales répétées, tant aux États-Unis qu'au Canada et en Corée, l'évolution de la cadmiurie de la population générale adulte évolue systématiquement et progressivement à la baisse (voir tableaux 13 et 14 et (118, 119)), l'augmentation apparente importante, entre 2006-2007 et 2014-2016, de la cadmiurie chez les adultes résidant en France (de 35 à 100 % selon le paramètre de la distribution considéré et son expression, en µg/L ou en µg/g créatinine) n'est pas évidemment compréhensible. Cette discordance étant évocatrice d'un artefact analytique ou lié aux conditions de prélèvement et de stockage, les experts du groupe de travail ont auditionné Santé publique France pour obtenir des précisions sur les conditions de prélèvement et d'analyse pour les dosages de la CdU dans le cadre de l'étude Esteban. Cette audition a révélé que les mesurages de cadmium, dans le cadre de la campagne Esteban, ont été réalisés par ICP-MS sans utilisation de cellule de réaction dynamique (116) et sans utilisation d'équations de correction (Fillol C, SpF ; communication personnelle). En conséquence, des interférences, en particulier avec l'oxyde de molybdène, ont probablement été à l'origine de surestimations de la concentration urinaire de cadmium. La brutale diminution de 30 à 70 % de la cadmiurie dans les campagnes de biosurveillance canadiennes conduites après 2011 est évocatrice d'un problème du même type avant 2011, car elle n'est guère compatible avec la cinétique d'élimination du cadmium.

Les experts du groupe de travail HAS-STC ont également auditionné Santé publique France et le laboratoire prestataire de services pour les dosages de métaux réalisés dans le cadre de l'étude ENNS. Ces auditions ont indiqué que dans cette étude, la CdU a été mesurée par ICP-MS et sans utilisation de cellule de réaction dynamique, mais que les interférences ont été maîtrisées par l'utilisation d'équations de correction et le maintien du taux d'oxydes dans les urines à un niveau bas (< 2 %) (R Persoons, Toxicologie professionnelle et environnementale, CHU Grenoble-Alpes ; communication personnelle).

Il n'y a pas d'étude de la cadmiurie des enfants ou des adolescents qui ait été conduite en France, avant Esteban (2014-2016). Le tableau 14 présente les résultats d'Esteban et des études conduites au cours de la dernière décennie, dans des échantillons représentatifs de la population résidant dans d'autres pays.

Tableau 14. Distribution des concentrations urinaires de cadmium chez les enfants, en population générale

Pays	Période de l'étude	Population	n	MG ou P50 µg/g cr	MG ou P50 µg/L	P95
Taiwan (107)	2005-2008	7-17 ans	54 F 49 G		MG : 0,61 (F) 0,54 (G) P50 0,64 (F) 0,56 (G)	2,24 µg/L (F) 1,61 µg/L (G)
Canada (110)	2009-2011	3-5 ans	572	MG : 0,39 P50 : 0,41	MG : 0,22 P50 : 0,26	0,76 µg/L 1,1 µg/g cr
		6-11 ans	1 058	MG : 0,28 P50 : 0,29	MG : 0,24 P50 : 0,27	0,87 µg/L 0,80 µg/g cr
		12-19 ans	1 039	MG : 0,20 P50 : 0,20	MG : 0,26 P50 : 0,30	0,81 µg/L 0,46 µg/g cr

USA (108)	2011-2012	6-11 ans	399		P50 < 0,056	0,15 µg/L 0,23 µg/g cr
		12-19 ans	390	P50 : 0,071	P50 : 0,069	0,28 µg/L 0,25 µg/g cr
USA (108)	2013-2014	6-11 ans	402		P50 < 0,036	0,11 µg/L 0,17 µg/g cr
		12-19 ans	451	MG : 0,058 P50 : 0,055	MG : 0,064 P50 : 0,066	0,29 µg/L 0,18 µg/g cr
Taïwan (115)	2013-2016	7-17 ans	605		MG : 0,49 P50 : 01,49	1,41 µg/L
France (103)	2014-2016	6-17 ans	1 052	MG : 0,27 P50 : 0,25	MG : 0,26 P50 : 0,28	0,84 µg/L 1,01 µg/g cr
		6-10 ans	477	MG : 0,31 P50 : 0,28	MG : 0,25 P50 : 0,25	0,87 µg/L 1,25 µg/g cr
		11-14 ans	389	MG : 0,26 P50 : 0,24	MG : 0,30 P50 : 0,30	0,82 µg/L 0,91 µg/g cr
		15-17 ans	186	MG : 0,21 P50 : 0,21	MG : 0,27 P50 : 0,30	0,84 µg/L 0,67 µg/g cr
Allemagne (120)	2014-2017	3-17 ans	2 250	MG : 0,06 P50 : 0,06	MG : 0,07 P50 : 0,08	0,24 µg/L 0,17 µg/g
Corée du Sud (117)	2015-2017	3-5 ans	571		MG : 0,11 P50 : 0,09	0,43 µg/L
		6-11 ans	887		MG : 0,23 P50 : 0,23	0,73 µg/L
		12-18 ans	906		MG : 0,29 P50 : 0,30	0,95 µg/L
USA (108)	2015-2016	3-5 ans	486		P50 < 0,036	0,08 µg/L 0,23 µg/g cr
		6-11 ans	379		P50 < 0,036	0,11 µg/L 0,16 µg/g cr
		12-19 ans	402	MG : 0,052 P50 : 0,050	MG : 0,055 P50 : 0,049	0,25 µg/L 0,15 µg/g cr
Canada (110)	2016-2017	3-5 ans	553		P50 < 0,066	0,17 µg/L 0,29 µg/g cr
		6-11 ans	538		P50 < 0,066	0,19 µg/L 0,22 µg/g cr
		12-19 ans	534		P50 < 0,066	0,26 µg/L 0,16 µg/g cr

USA (108)	2017-2018	3-5 ans	403		P50 < 0,036	0,096 µg/L 0,21 µg/g cr
		6-11 ans	333		P50 < 0,036	0,15 µg/L 0,16 µg/g cr
		12-19 ans	364	MG : 0,057 P50 : 0,057	MG : 0,064 P50 : 0,062	0,21 µg/L 0,18 µg/g cr
Canada (110)	2018-2019	3-5 ans	516		P50 < 0,047	0,29 µg/L 0,40 µg/g cr
		6-11 ans	498		P50 < 0,047	0,27 µg/L 0,24 µg/g cr
		12-19 ans	505	MG : 0,07 P50 : 0,08	MG : 0,09 P50 : 0,10	0,47 µg/L 0,29 µg/g cr
Flandres belges (121)	2016-2020	14-15 ans	415	MG : 0,30 P50 : 0,29		0,63 µg/g cr

F : filles ; G : garçons ; MG : moyenne géométrique ; P50 : médiane ; P90 : 90^e percentile ; P95 : 95^e percentile ; µg/g cr : microgramme par gramme de créatinine

On observe la même discordance chez les enfants que chez les adultes, entre les résultats de l'étude française et ceux des études conduites à la même période, dans la plupart des pays de niveau de vie et d'habitudes alimentaires semblables. Les niveaux observés chez les enfants de la cohorte Esteban sont 3 à 5 fois plus élevés que ceux mesurés dans les cohortes Nhanes aux États-Unis et Geres en Allemagne, ainsi que dans la cohorte canadienne après 2011 (comme chez les adultes, on observe chez les enfants de cette dernière cohorte une brutale diminution de la cadmiurie après 2011). L'autre exception qu'Esteban est FLEHS, la cohorte belge, dans laquelle la cadmiurie mesurée chez des adolescents de 14-15 ans est également très élevée, comparativement à celle observée chez les adolescents nord-américains. Il est peu probable que la discordance des résultats observés dans des pays au mode de vie et à l'histoire industrielle assez semblables soit complètement explicable par la variabilité des expositions environnementales d'un pays à l'autre. Une origine environnementale de la variation est encore moins plausible quand il s'agit de comprendre une diminution rapide de la cadmiurie, dans une cohorte nationale (telle que celle observée dans les études de Santé-Canada), car elle n'est guère compatible avec la cinétique d'élimination du cadmium. Comme indiqué plus haut, en commentaire des résultats d'Esteban chez les adultes, il est confirmé que, dans cette étude, l'analyse en ICP-MS standard n'a pas pris en compte les interférences éventuelles de l'étain et de l'oxyde de molybdène lors du mesurage de la CdU dont la surévaluation est, en conséquence, très probable.

En population générale, les principaux facteurs de variation de la cadmiurie sont (101, 103, 116) :

- le vieillissement : en raison de sa cinétique d'élimination très lente, la charge corporelle du cadmium et la cadmiurie augmentent avec l'âge ;
- le sexe : la charge corporelle de cadmium et la cadmiurie des individus de sexe féminin sont plus élevées, parce que la carence martiale augmente l'absorption digestive du cadmium et qu'elle est plus fréquente chez les femmes (voir section 5.1.1) ;
- le tabagisme actif et à un moindre degré, le tabagisme passif ; pour la plupart des individus de la population générale, le tabagisme est la principale source non alimentaire d'exposition au cadmium (voir section 3.1.2) ; les données concernant spécifiquement l'utilisation de cigarettes électroniques sont contradictoires (122), peut-être parce que la teneur en cadmium du liquide des réservoirs est

très variable (123) ; ce type de tabagisme expose également au cadmium, mais à des niveaux, en moyenne, moindres que ceux résultant de la consommation de cigarettes classiques. Une étude récente indique que la consommation de marijuana est également un déterminant de la CdU, indépendamment de la prise éventuellement associée de tabac (124) ;

- la consommation de céréales, de pommes de terre et de produits dérivés ; à un moindre degré, celle de produits de la mer (voir section 4).

En France, Santé publique France (SpF) propose des valeurs de référence d'exposition (VRE) pour les concentrations des indicateurs biologiques d'exposition (IBE). Elles sont construites à partir du 95^e percentile de la distribution de l'IBE.

En 2010, les VRE proposées pour la cadmiurie, à partir des résultats de l'étude ENNS (101, 102) étaient de :

- 0,50 µg/g créatinine pour les adultes (≥ 18 ans) âgés de 40 ans ou moins ;
- 0,70 µg/g créatinine pour les hommes de plus de 40 ans ;
- 1,2 µg/g créatinine pour les femmes de plus de 40 ans.

En 2021, les VRE proposées pour la cadmiurie, à partir des résultats de l'étude Esteban (103), ne sont plus ajustées sur la concentration de la créatinine et elles sont bien plus élevées :

- 0,8 µg/L chez les enfants (6-17 ans) ;
- 1,1 µg/L chez les adultes de moins de 40 ans, fumeurs ou non ;
- 1,3 µg/L chez les adultes non-fumeurs des deux sexes, âgés de 40 ans ou plus ;
- 2 µg/L chez les fumeurs de 40 ans ou plus.

On constate l'absence d'ajustement sur la concentration de la créatinine des VRE, alors que, comme indiqué précédemment (voir section 6.2.1), c'est la concentration ajustée sur celle de la créatinine qui est la plus fortement associée à l'exposition cumulée et à la charge corporelle de cadmium, telles qu'évaluées par l'excrétion quotidienne de cadmium ou sa concentration dans le cortex rénal. En outre, la très grande majorité des études caractérisant les associations entre l'exposition cumulée au cadmium et des effets sanitaires utilisent la concentration urinaire du cadmium ajustée sur celle de la créatinine. Les VRE exprimées en µg/g créatinine identifiables à partir des résultats de l'étude Esteban seraient de :

- 1 µg/g créatinine chez les enfants de 6 à 17 ans (1,2 µg/g créatinine si l'on retient la limite supérieure de l'intervalle de confiance du 95^e percentile plutôt que ce dernier) ;
- 1,4 µg/g créatinine chez les adultes de moins de 40 ans, fumeurs ou non ;
- 2 µg/g créatinine chez les adultes non-fumeurs des deux sexes, âgés de 40 ans ou plus ;
- 3,6 µg/g créatinine chez les fumeurs de 40 ans ou plus (Fillol C, Santé publique France, communication personnelle).

6.3.2. Cadmiémie en population générale

Les seules données disponibles qui sont issues d'un échantillon représentatif d'une population générale résidant en France sont celles collectées dans le cadre de l'étude IMEPOGE, dans les Hauts-de-France, en 2008-2010 (104). Il n'y a pas d'étude conduite sur l'ensemble du territoire national. Cesbron *et al.* (2012) ont publié les résultats de mesurages réalisés chez 106 volontaires normands (125).

Dans IMEPOGE, la concentration de cadmium dans le sang total a été mesurée chez 1 992 adultes âgés de 20 à 59 ans. Le tableau 15 présente les résultats de cette étude.

Tableau 15. Distribution des concentrations de cadmium dans le sang total (µg/L), dans l'étude IMEPOGE (2008-2010)

	n	MG	IC 95 % MG	P50	P95	IC95 % P95
Total	1 992	0,39	0,38-0,41	0,37	1,67	1,56-1,83
Hommes	976	0,40	0,37-0,42	0,37	1,79	1,59-1,94
Femmes	1 016	0,39	0,37-0,41	0,37	1,58	1,34-1,82
Non-fumeurs	987	0,26	0,25-0,28	0,28	0,69	0,64-0,82
Anciens fumeurs	387	0,32	0,30-0,35	0,33	0,92	0,82-1,10
Fumeurs	618	0,84	0,79-0,89	0,87	2,37	2,14-2,49

Le tableau 16 compare les résultats d'IMEPOGE avec ceux d'autres études également conduites au cours des 20 dernières années, dans des échantillons représentatifs de la population générale des pays ou des régions concernés.

Tableau 16. Distribution des concentrations de cadmium dans le sang total d'adultes, en population générale (µg/L)

Pays	Période de l'étude	Population	n	MG	P50	P95
USA (108)	2007-2008	≥ 20 ans	5 364	0,38	0,33	1,70
Canada (110)	2007-2009	20-39 ans	1 165	0,34	0,24	3,4
		40-59 ans	1 220	0,48	0,36	4,2
		60-79 ans	1 079	0,45	0,39	2,7
France, Hauts-de-France (104)	2008-2010	20-59 ans	1 992	0,39	0,37	1,67
USA (108)	2009-2010	≥ 20 ans	5 765	0,36	0,32	1,55
Canada (110)	2009-2011	20-39 ans	1 313	0,28	0,24	2,7
		40-59 ans	1 222	0,41	0,34	3,1
		60-79 ans	1 082	0,45	0,40	2,4
Corée du Sud (126)	2010-2011	20-29 ans	145	0,61		
		30-39 ans	147	1,03		
		40-49 ans	197	1,19		
		50-59 ans	194	1,31		
		≥ 60 ans	197	1,26		
USA (108)	2011-2012	≥ 20 ans	5 030	0,34	0,30	1,70
France	2012	20-65	106		0,34	1,82

(125)						
Canada (110)	2012-2013	20-39 ans	1 032	0,31	0,25	3,4
		40-59 ans	1 071	0,50	0,39	4,6
		60-79 ans	1 043	0,48	0,41	2,6
USA (108)	2013-2014	≥ 20 ans	2 695	0,30	0,27	1,36
Canada (110)	2014-2015	20-39 ans	1 074	0,33	0,22	4,2
		40-59 ans	1 050	0,41	0,33	3,4
		60-79 ans	995	0,44	0,37	2,8
USA (108)	2015-2016	≥ 20 ans	2 610	0,30	0,27	1,35
Belgique (127)	2016-2017	18-70 ans	394		0,68	P97,5 : 2,22
Canada (110)	2016-2017	20-39 ans	1 038	0,27	0,19	3,1
		40-59 ans	990	0,35	0,27	2,8
		60-75 ans	984	0,39	0,32	2,7
USA (108)	2017-2018	≥ 20 ans	5 021	0,30	0,27	1,44
Canada (110)	2018-2019	20-39 ans	1 053	0,24	0,21	1,8
		40-59 ans	1 083	0,32	0,26	2,4
		60-79 ans	974	0,36	0,34	1,8
Corée du Sud (109)	2008	≥ 20 ans	4 702	MG : 0,61 P50 : 0,66	MG : 0,65 P50 : 0,71	3,11 µg/L 3,48 µg/g cr

Les concentrations sanguines de cadmium mesurées dans le cadre de l'étude IMEPOGE dans une population d'adultes âgés de 20 à 59 ans et représentative de la population générale du même âge résidant dans les Hauts-de-France étaient d'un niveau voisin de celles mesurées à la même époque dans des échantillons représentatifs des populations adultes résidant aux États-Unis ou au Canada. C'est également le cas des résultats de la série de mesurages réalisée chez des volontaires normands en 2012. Pour les populations du Canada et des États-Unis, on dispose d'un suivi régulier de la population qui montre une décroissance lentement progressive de la cadmiémie.

La seule étude de la cadmiémie des enfants ou des adolescents qui ait été conduite en France ne l'a pas été sur un échantillon représentatif (128). Le tableau 17 présente les résultats de cette série de dosages et ceux des études conduites au cours de la dernière décennie, dans des échantillons représentatifs de la population résidant dans d'autres pays.

Tableau 17. Distribution des concentrations de cadmium dans le sang total d'enfants, en population générale (µg/L)

Pays	Période de l'étude	Population	n	MG	P50	P95
Canada (110)	2009-2011	3-5 ans	495	0,07	0,08	0,14
		6-11 ans	961	0,08	0,09	0,20
		12-19 ans	997	0,13	0,10	0,82
Corée du Sud (126)	2010-2011	0-4 ans	211	0,22		
		5-9 ans	318	0,25		
		10-19 ans	435	0,33		
Corée du Sud (129)	2010-2013	10-19 ans	1 585	0,32		
USA (108)	2011-2012	1-5 ans	713		< 0,16	0,21
		6-11 ans	1 048		< 0,16	0,24
		12-19 ans	1 129		0,16	0,65
Canada (110)	2012-2013	3-5 ans	471		0,09	0,18
		6-11 ans	944	0,09	0,10	0,21
		12-19 ans	977	0,17	0,12	1,7
USA (108)	2013-2014	1-5 ans	818		< 0,1	0,15
		6-11 ans	1 075		< 0,1	0,19
		12-19 ans	627	0,13	0,12	0,49
France (128)	2014	< 5-17 ans	99		0,13	0,41
Canada (110)	2014-2015	3-5 ans	479	0,08	0,09	0,19
		6-11 ans	925	0,09	0,10	0,19
		12-19 ans	974	0,14	0,12	0,54
Allemagne (120)	2014-2017	3-17 ans	720		< 0,06	0,23
USA (108)	2015-2016	1-5 ans	790		< 0,1	0,16
		6-11 ans	1 023		0,10	0,20
		12-19 ans	565	0,13	0,13	0,33
Canada (110)	2016-2017	3-5 ans	473		< 0,10	0,15
		6-11 ans	511		< 0,10	0,19
		12-19 ans	521	0,11	0,11	0,38
Flandres belges (121)	2016-2020	14-15 ans	419	0,19	0,18	0,38
USA (108)	2017-2018	1-5 ans	629		< 0,1	0,19
		6-11 ans	833		0,10	0,22

		12-19 ans	1 030	0,14	0,14	0,36
Canada (110)	2018-2019	3-5 ans	482		< 0,10	0,21
		6-11 ans	500		0,10	0,20
		12-19 ans	504	0,13	0,13	0,32

MG : moyenne géométrique ; P50 : médiane ; P90 : 90^e percentile ; P95 : 95^e percentile ; µg/g cr : microgramme par gramme de créatinine. En italique gras, les études utilisant des volontaires plutôt qu'un échantillon représentatif de la population générale

Les cadmiémies mesurées chez les moins de 20 ans et en particulier, chez les moins de 10 ans, au cours de la dernière décennie sont très faibles et d'un niveau voisin en Amérique du Nord et en Allemagne. Les concentrations rapportées en Belgique et en Corée du Sud sont plus élevées (surtout en Corée du Sud). Les résultats de la série française sont d'interprétation difficile en raison du petit nombre de participants, de la large fourchette de l'âge des participants et de l'absence d'information sur la répartition des âges dans la cohorte.

Les principaux déterminants de la concentration du cadmium dans le sang total sont à peu près les mêmes que ceux de la cadmiurie (110, 130-132) :

- l'âge : pour la population considérée dans son ensemble, la cadmiémie augmente avec l'âge ; en raison de la cinétique d'élimination très lente du cadmium, sa charge corporelle et la cadmiémie augmentent avec l'âge, mais l'amplitude de cette variation est moins importante pour la concentration sanguine que celle de l'élévation correspondante de la cadmiurie ;
- le tabagisme actif et à un moindre degré, le tabagisme passif ; pour la plupart des individus de la population générale, le tabagisme est la principale source non alimentaire d'exposition au cadmium (voir section 3.1.2) et la cadmiémie variant plus rapidement que la cadmiurie lorsque l'exposition environnementale n'est pas massive, chez les fumeurs, les variations associées au tabagisme gênent l'utilisation de la cadmiémie comme indicateur de la charge corporelle (de l'exposition cumulée). Une étude récente indique que la consommation de marijuana est également un déterminant de la cadmiémie, indépendamment de la prise éventuellement associée de tabac (124) ;
- la consommation de céréales, en particulier de riz, de pommes de terre et de produits dérivés des céréales et des pommes de terre ; à un moindre degré, celle de produits de la mer ou d'abats (voir section 4).

Il n'y a pas de proposition française de valeur de référence pour la concentration de cadmium dans le sang total en population générale, car SpF n'a pas conduit d'étude de la distribution de cet IBE, dans la population générale résidant en France. Dans l'étude IMEPOGE, conduite entre 2008 et 2010 dans un échantillon représentatif de la population adulte résidant dans les Hauts-de-France, la moyenne géométrique, la médiane et le 95^e percentile de la distribution de la concentration sanguine de cadmium étaient de respectivement, 0,39 µg/L, 0,37 µg/L et 1,67 µg/L (104). Les valeurs correspondantes observées à la même période dans un échantillon représentatif de la population adulte résidant aux États-Unis étaient très voisines : respectivement, 0,36 µg/L, 0,32 µg/L et 1,55 µg/L (108), la pollution historique des sols des départements du Nord et du Pas-de-Calais par divers métaux, dont le cadmium, pouvait expliquer que les concentrations mesurées dans le cadre d'IMEPOGE soient un peu plus élevées que celles rapportées dans Nhanes (104).

Le tableau 15 montre que, dans IMEPOGE, la cadmiémie des fumeurs actifs était, en fait, beaucoup plus élevée que celles des ex-fumeurs et des personnes n'ayant jamais fumé : si l'on ne considère que les 95^{es} percentiles, ils étaient respectivement de 2,37 µg/L, 0,92 µg/L et 0,69 µg/L.

Par ailleurs, le tableau 16 montre une diminution lentement progressive de la cadmiémie de la population générale, dans tous les pays où un suivi longitudinal de ce paramètre est réalisé. Ainsi, en 2017-

2018, sa moyenne géométrique, sa médiane et son 95^e percentile n'étaient plus que de, respectivement, 0,30 µg/L, 0,27 µg/L et 1,44 µg/L, dans la population adulte résidant aux États-Unis.

Si l'on applique cette évolution aux données issues d'IMEPOGE et que l'on considère que probablement, elles surestimaient légèrement l'imprégnation de la population adulte résidant sur l'ensemble du territoire français, il est raisonnablement prévisible que les 95^{es} percentiles des cadmiémies de l'ensemble de la population générale adulte résidant en France, des fumeurs actifs, des ex-fumeurs et des personnes n'ayant jamais fumé soient aujourd'hui respectivement voisins de 1,5 µg/L, 2 µg/L, 0,8 µg/L et 0,5 µg/L. Les experts du groupe de travail proposent que ces trois dernières concentrations puissent être utilisées pour l'interprétation des résultats de la surveillance biologique de l'exposition au cadmium.

Il n'y a pas d'étude publiée de la distribution de la cadmiémie dans un échantillon représentatif de la population d'enfants résidant en France. Dans une étude conduite en 2014 chez 99 individus de moins de 18 ans, résidant en France, la médiane et le 95^e percentile de la distribution de la cadmiémie étaient de 0,13 µg/L et 0,41 µg/L (128). Ces valeurs sont très voisines de celles observées chez les individus âgés de 12 à 19 ans dans un échantillon représentatif de la population résidant aux États-Unis, en 2013-2014 : respectivement, 0,12 µg/L et 0,49 µg/L (108). En 2017-2018, le 95^e percentile de la distribution n'était plus que de 0,36 µg/L chez les 12-19 ans ; il était de 0,22 µg/L chez les 6-11 ans et de 0,19 µg/L chez les 1-5 ans (108). Pour l'interprétation de la cadmiémie des enfants, les experts du groupe de travail proposent de retenir les valeurs suivantes :

- 0,4 µg/L, pour ceux âgés de 12 à 17 ans ;
- 0,2 µg/L, pour ceux de moins de 12 ans.

6.4. Synthèse

Les deux seuls indicateurs biologiques d'exposition (IBE) validés pour la surveillance biologique de l'exposition au cadmium sont sa concentration urinaire (CdU) et sa concentration dans le sang total (niveau de preuve : 1).

La CdU est l'IBE de référence. C'est un indicateur de la concentration du métal dans les reins qui sont les principaux organes cibles, également de la charge corporelle de cadmium et de l'exposition cumulée (niveau de preuve : 1). Quand l'exposition récente est constante et d'un niveau faible ou modéré, elle n'est pas un déterminant important de la CdU (niveau de preuve : 1). La cadmiurie des insuffisants rénaux n'est pas interprétable, en l'état actuel des connaissances. La CdU est mesurée sur un échantillon d'urine qu'en cas d'exposition environnementale au cadmium, il est recommandé de prélever systématiquement le matin au réveil, afin de limiter le risque de contamination externe, de contrôler les variations nyctémérales de la CdU et pour disposer des urines les plus concentrées possibles pour l'évaluation des CdU, possiblement très faibles en population générale (en particulier, chez les enfants). En raison de la grande variabilité de la concentration des urines (de leur teneur en eau), il est nécessaire d'ajuster la concentration du cadmium sur la gravité spécifique des urines (niveau de preuve : 2) ou (et en pratique, plutôt) sur la créatinine (car la plupart des données disponibles sur les relations dose-réponse sont avec la CdU exprimée en µg/g créatinine). Quand les urines sont très diluées ou très concentrées (créatinine < 0,3 g/L ou > 3 g/L), il est d'usage de considérer que la CdU mesurée n'est pas interprétable et qu'il faut répéter le prélèvement (niveau de preuve : 3).

La concentration de cadmium dans le sang total est un IBE complémentaire de la CdU, parce qu'il est beaucoup plus influencé que cette dernière par l'exposition récente, dont il peut servir d'indicateur (niveau de preuve : 1). Comme le cadmium sanguin est très majoritairement érythrocytaire, l'interprétation des mesures doit être prudente, en cas d'anémie, d'hématocrite élevé ou même de variation de

la concentration d'hémoglobine dans les limites de la normale (niveau de preuve : 2). Le prélèvement de l'échantillon de sang doit être fait de sorte à éliminer tout risque de contamination externe.

Tant pour la CdU que pour le dosage du cadmium dans le sang total, le matériel de prélèvement ou ses références doivent être fournis par le laboratoire d'analyse, afin d'écartier tout risque de contamination par le cadmium des conteneurs ou des bouchons. Les méthodes d'analyse recommandées sont l'ICP-MS pour le cadmium sanguin et l'ICP-DRC-MS pour la CdU (niveau de preuve : 2). Il est impératif d'utiliser un laboratoire d'analyse expérimenté pour le dosage de cadmium dans les matrices d'intérêt ayant mis en place des contrôles de qualité internes systématiques et participant à des contrôles de qualité externe. Il faut vérifier :

- qu'il est informé des interférences possibles avec l'étain et l'oxyde de molybdène et qu'il les prend en compte ;
- que la sensibilité de la méthode d'analyse employée est suffisante : en pratique, que la limite de quantification est inférieure à la valeur de référence sanitaire. Il est recommandé que le laboratoire d'analyse fasse figurer la limite de quantification et l'incertitude de la méthode utilisée sur le compte-rendu d'analyse.

Il est recommandé d'interpréter les résultats des dosages de n'importe quel IBE, donc de la CdU et de la cadmiémie, par comparaison avec deux types de valeurs de référence : sanitaire et observationnelle (88). Les dernières, dites valeurs d'interprétation populationnelles (VIP), permettent une comparaison avec la distribution des concentrations de l'IBE mesurées dans la population générale. La valeur VIP usuellement utilisée est le 95^e percentile de la distribution dans la population générale ou la limite supérieure de son intervalle de confiance. C'est ainsi que Santé publique France (SpF) définit les valeurs de référence d'exposition (VRE) qu'elle propose pour la CdU (103).

En 2010, les VRE proposées par SpF (à l'époque, l'InVS) à partir des résultats de l'étude ENNS (101, 102) étaient de :

- 0,50 µg/g créatinine pour les adultes (≥ 18 ans) âgés de 40 ans ou moins ;
- 0,70 µg/g créatinine, pour les hommes de plus de 40 ans ;
- 1,2 µg/g créatinine, pour les femmes de plus de 40 ans.

En 2021, SpF a recommandé de nouvelles VRE pour la CdU : élaborées à partir des résultats de l'étude Esteban (2014-2016) (103), elles ne sont plus ajustées sur la concentration de créatinine et elles sont beaucoup plus élevées que celles proposées en 2010 :

- 0,8 µg/L (1 µg/g créatinine), pour les enfants de 6 à 17 ans ;
- 1,1 µg/L (1,4 µg/g créatinine), pour les adultes de moins de 40 ans, quel que soit leur statut tabagique ;
- 1,3 µg/L (2 µg/g créatinine), pour les adultes âgés de plus de 40 ans, et non-fumeurs, quel que soit leur sexe ;
- 2 µg/L (3,6 µg/g créatinine), chez les fumeurs de plus de 40 ans.

Ces nouvelles VRE recommandées par SpF ne sont pas utilisables. En effet, l'importante élévation des concentrations urinaires de cadmium, entre les campagnes 2006-2007 (ENNS) et 2014-2016 (Esteban), alors que les données longitudinales dans tous les autres pays montrent, au contraire, une diminution progressive de la CdU, indique un possible artefact analytique. En conséquence, les experts du groupe de travail HAS-STC ont auditionné Santé publique France. Cette audition a révélé que les interférences de l'étain et de l'oxyde de molybdène n'avaient pas été prises en compte par le laboratoire chargé des analyses du cadmium urinaire, dans le cadre de la campagne Esteban, ce qui implique une très probable surestimation de la CdU dans cette campagne (niveau de preuve : 1).

En revanche, l'audition du laboratoire en charge des analyses de la CdU dans le cadre du programme ENNS a indiqué une maîtrise des interférences par l'utilisation d'équations correctrices et le contrôle systématique d'un niveau bas du taux d'oxydes dans les urines (niveau de preuve 1). Les analyses ont, par ailleurs, été, pour cette campagne, réalisées en salle blanche (atmosphère contrôlée et pression positive) ; les résultats aberrants (concentrations très élevées ou très faibles) ont été systématiquement contrôlés. Les concentrations de la CdU mesurées dans le cadre d'ENNS sont, par ailleurs, du même niveau que celles rapportées dans d'autres pays d'Europe et/ou d'Amérique du Nord à la même époque.

En conséquence, il est recommandé d'utiliser les VRE proposées par l'InVS, à l'issue d'ENNS. La CdU de la population générale diminue progressivement dans tous les pays ayant mis en place un suivi biométriologique. En conséquence, du fait de son ancienneté, l'étude ENNS (2006-2007) surestime probablement le niveau réel d'imprégnation de la population résidant actuellement en France. Toutefois, comme le montre le tableau 13, la diminution de la CdU de la population générale étant très lente, cette surestimation est de faible amplitude (niveau de preuve 1).

Les valeurs de référence issues d'Esteban n'étant pas utilisables et l'étude ENNS n'ayant pas inclus d'enfants, il est recommandé d'utiliser les données issues d'autres pays européens ou d'Amérique du Nord, avec des habitudes alimentaires et comportementales voisines de celles observables en France, pour établir des valeurs de référence applicables aux individus de moins de 18 ans. Le tableau 14 montre qu'en Europe et en Amérique du Nord, depuis le début des années 2010, le 95^e percentile de la distribution de la CdU chez les personnes de moins de 20 ans est généralement compris entre 0,15 et 0,30 µg/g créatinine et peu différent entre 3 et 20 ans (pas de données pour les enfants de moins de 3 ans). Il est recommandé d'utiliser 0,30 µg/g créatinine comme valeur observationnelle de référence (VIP) pour la CdU, chez les personnes mineures (âgées de moins de 18 ans).

La cadmiémie n'est pas un IBE à utiliser en première intention, mais seulement en complément de la CdU, dans les situations où une variation rapide des expositions est suspectée, parce que la concentration du cadmium dans le sang total est un meilleur indicateur de l'exposition récente que la CdU (mais c'est un médiocre IBE de la charge corporelle et de l'exposition cumulée). S'agissant de la concentration du cadmium dans le sang total, la seule étude conduite en France, dans un échantillon représentatif de la population générale (IMEPOGE, 2008-2010), n'a pas concerné l'ensemble de la population résidant en France, mais seulement les adultes (20-59 ans) résidant dans les Hauts-de-France. Le 95^e percentile de la distribution de la cadmiémie dans cette population était de 1,67 µg/L et il était voisin de celui observé à la même époque (2009-2010) chez les résidents adultes des États-Unis (1,55 µg/L). Chez les fumeurs actifs, les ex-fumeurs et les adultes n'ayant jamais fumé, les 95^{es} percentiles des distributions étaient respectivement de 2,37 µg/L, 0,92 µg/L et 0,69 µg/L. Entre 2010 et la dernière campagne Nhanes publiée, la cadmiémie des adultes américains n'a que discrètement diminué : P95 = 1,44 µg/L, en 2017-2018. Si l'on considère que l'étude IMEPOGE surestimait probablement la cadmiémie de l'ensemble de la population générale résidant en France et que celle-ci a probablement suivi la même évolution qu'aux États-Unis et dans tous les autres pays pour lesquels on dispose d'un suivi longitudinal, des valeurs d'interprétation populationnelles (VPI) suivantes peuvent être retenues pour la cadmiémie des adultes résidant en France :

- 1,5 µg/L pour l'ensemble de la population adulte ;
- 0,5 µg/L pour les personnes n'ayant jamais fumé ;
- 0,8 µg/L pour les ex-fumeurs ;
- 2 µg/L pour les fumeurs actifs.

Il n'y a pas d'étude publiée de la distribution de la cadmiémie dans un échantillon représentatif de la population d'enfants résidant en France. Dans une étude conduite en 2014 chez 99 individus de moins

de 18 ans, résidant en France, la médiane et le 95^e percentile de la distribution de la cadmiémie étaient de 0,13 µg/L et 0,41 µg/L (128). Ces valeurs sont très voisines de celles observées chez les individus âgés de 12 à 19 ans dans un échantillon représentatif de la population résidant aux États-Unis, en 2013-2014 : respectivement, 0,12 µg/L et 0,49 µg/L (108). En 2017-2018, le 95^e percentile de la distribution n'était plus que de 0,36 µg/L chez les 12-19 ans ; il était de 0,22 µg/L chez les 6-11 ans et de 0,19 µg/L chez les 1-5 ans (108). Les experts du groupe de travail proposent de retenir comme valeurs de référence pour la cadmiémie des enfants :

- 0,4 µg/L, pour ceux âgés de 12 à 17 ans ;
- 0,2 µg/L, pour ceux de moins de 12 ans.

6.5. Recommandations

R1 – Pour évaluer et surveiller l'exposition individuelle au cadmium, il est recommandé d'utiliser un indicateur biologique de l'exposition, qui, contrairement aux indicateurs de l'exposition externe, prend en compte toutes les sources et toutes les voies d'exposition, ainsi que les particularités individuelles des personnes exposées (avis d'experts).

R2 – La concentration urinaire de cadmium (cadmiurie) ajustée sur celle de la créatinine (CdU) est l'indicateur biologique de référence : elle informe sur l'exposition cumulée au cadmium. Elle est prédictive des risques d'effets sur la santé. Elle est plus pertinente que tous les autres indicateurs et elle doit être utilisée en première intention (grade A).

R3 – La concentration de cadmium dans le sang total est un indicateur biologique d'exposition, complémentaire de sa concentration urinaire. Il est un meilleur indicateur de l'exposition récente, mais beaucoup moins pertinent pour l'évaluation de l'exposition cumulée et des risques sanitaires. Ses seules indications sont les variations récentes (au cours des dernières semaines) de l'exposition et toujours en complément de la concentration urinaire (grade B).

R4 – Il n'est pas recommandé de doser le cadmium dans le plasma, le sérum, les cheveux, les ongles ou toute autre matrice que les urines et le sang total : sa concentration dans ces milieux n'informe utilement ni sur les expositions actuelles ou cumulées, ni sur les risques sanitaires (avis d'experts).

R5 – Pour l'organisation des prélèvements d'urine ou de sang et pour leur transport, il est préconisé de suivre les recommandations de bonne pratique émises sous la direction de la Société française de médecine du travail²⁹, désormais Société française de santé au travail (avis d'experts).

²⁹ Recommandations de bonne pratique de la Société française de médecine du travail sur la surveillance biologique de l'exposition professionnelle à des agents chimiques. <https://societefrancaisedesanteautravail.fr/page-33/recommandations-de-la-sfst>

R6 – Afin d'éliminer tout risque de contamination externe des prélèvements, il est recommandé de les réaliser à distance de toute source d'exposition au cadmium et en utilisant des matériels dont les références auront été fournies par le laboratoire d'analyse (avis d'experts).

R7 – Pour le dosage du cadmium dans les urines ou le sang, il est recommandé d'avoir recours à un laboratoire expérimenté³⁰ pour ce dosage et pour ces matrices :

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

R8 – Afin de permettre l'interprétation des résultats des dosages, il est recommandé qu'un professionnel de santé recueille, lors de la prescription, puis du prélèvement, les informations sur les principaux facteurs de variation des concentrations urinaire et sanguine de cadmium (avis d'experts). Un exemple de fiche de renseignements, utilisable à cet effet, est présenté en annexe 4. La fiche accompagne le prélèvement et est complétée par les différents intervenants (prescripteur, préleveur) et avec l'aide de la personne concernée (ou de son entourage) [avis d'experts].

R9 – Il est recommandé d'utiliser pour la surveillance de la cadmiurie (CdU) les urines du matin au lever parce qu'elles sont les moins exposées à une contamination externe et plus concentrées que celles des autres mictions. Elles sont les mieux adaptées à la surveillance biologique de l'exposition au cadmium des individus de la population générale dont la CdU est très faible, ce qui est, en particulier, le cas des enfants (avis d'experts).

R10 – Pour l'interprétation des concentrations urinaires de cadmium mesurées, il est recommandé de les comparer :

- aux valeurs sanitaires de référence (voir les recommandations 13 et 14) ;
- en complément afin de détecter une éventuelle surexposition, aux valeurs de référence observées en population générale suivantes³¹ :
 - 0,30 µg/g créatinine pour les enfants (< 18 ans) ;
 - 0,50 µg/g créatinine pour les adultes âgés de 18 à 40 ans ;
 - 0,70 µg/g créatinine pour les hommes de plus de 40 ans ;
 - 1,2 µg/g créatinine pour les femmes de plus de 40 ans (grade B) [voir annexe 5].

³⁰ La base de données BIOTOX de l'INRS recense les laboratoires réalisant ces dosages en France et dans les pays limitrophes. <https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html>

³¹ Les valeurs de référence observationnelles en population générale (VIP : valeurs d'interprétation populationnelles) correspondent approximativement au 95^e percentile de la distribution de la concentration urinaire de cadmium dans la population générale résidant en France ou à la limite supérieure de son intervalle de confiance

R11 – Pour l'interprétation des concentrations de cadmium mesurées dans le sang total, il est recommandé de les comparer avec celles attendues en population générale, en utilisant les valeurs de référence suivantes :

- 0,2 µg/L pour les enfants de moins de 12 ans ;
- 0,4 µg/L pour les enfants âgés de 12 à 17 ans ;
- 0,5 µg/L pour les adultes n'ayant jamais fumé ;
- 0,8 µg/L pour les adultes ex-fumeurs ;
- 2 µg/L pour les adultes fumeurs actifs (grade B) [voir annexe 6].

7. Effets toxiques du cadmium

7.1. Toxicité aiguë

7.1.1. Ingestion

Le cadmium ionisé est très irritant pour les muqueuses digestives, provoquant des douleurs abdominales, des vomissements (parfois sanglants) et une diarrhée profuse. Les pertes digestives peuvent être responsables d'une hypovolémie et de troubles hydro-électrolytiques. Les atteintes rénales rapportées sont, à la fois, la conséquence de l'hypovolémie et la traduction d'un effet toxique direct sur les tubules rénaux (1, 14, 133). Quelques observations rapportent une élévation des enzymes hépatiques et/ou un œdème facio-tronculaire.

Des troubles digestifs sont rapportés pour des prises de 10 mg ou plus et/ou l'ingestion de préparations liquides d'une concentration de 15 mg/L ou plus. Des intoxications mortelles sont rapportées après des prises de 350 mg ou plus (14, 133).

7.1.2. Inhalation

L'inhalation de fumées d'oxyde de cadmium entraîne, après quelques heures de latence, l'apparition d'une fièvre, de frissons, de céphalées, de myalgies et de signes d'irritation des voies respiratoires (sensation d'oppression thoracique, douleurs rétrosternales, toux sèche, dyspnée). L'ensemble est assez évocateur d'une fièvre des métaux, mais avec des signes d'irritation marqués des voies aériennes. Cette pneumopathie, dans les formes graves, évolue vers une bronchoalvéolite hémorragique qui peut être mortelle. Des atteintes rénale et/ou hépatique, généralement modérées, sont parfois associées. Chez les survivants, la guérison sans séquelle est habituelle, mais quelques cas de fibrose pulmonaire sont publiés (14, 133-136).

Les expositions pour lesquelles des intoxications aiguës sont rapportées sont d'environ 1 000 µg/m³, pendant plusieurs heures pour les formes symptomatiques et environ 5 000 µg/m³ pour les formes graves (14).

7.1.3. Synthèse

L'exposition aiguë par voie orale ou respiratoire au cadmium peut être à l'origine d'effets locaux et systémiques sévères, mais pour des doses ou des concentrations d'exposition très élevées qu'il est exclu d'observer du fait de sources environnementales.

7.2. Toxicité chronique

L'exposition répétée au cadmium peut être à l'origine de nombreux effets sur la santé. Les principaux sont rénaux, osseux, cancérogènes et sur la reproduction. Ils peuvent faire suite à l'ingestion ou à l'inhalation du cadmium. Ce dernier mode d'exposition est également responsable d'effets respiratoires.

7.2.1. Effets rénaux

Les données épidémiologiques sur les effets rénaux du cadmium sont nombreuses et globalement de bonne qualité. Les données expérimentales correspondantes chez l'animal sont plus limitées et, en général, de moindre qualité. Leurs résultats convergent qualitativement avec ceux des études

conduites chez l'homme. En conséquence, le texte qui suit ne prend en compte que les résultats des études épidémiologiques.

7.2.1.1. Lésions tubulaires

Le rein est l'un des principaux organes cibles du cadmium. La manifestation la plus précoce de l'atteinte rénale qu'il induit est une lésion tubulaire proximale qui se traduit par une fuite urinaire de protéines de faible poids moléculaire (β 2-microglobuline, α 1-microglobuline, *retinol-binding protein*...), à laquelle peuvent s'associer d'autres signes d'atteinte tubulaire proximale : enzymurie (N-acétylglucosaminidaseurie, β -galactosidaseurie, lysozymurie...) et plus tardivement, aminoacidurie, glycosurie, hypercalciurie, hyperphosphaturie. L'intensité de l'excrétion urinaire des protéines de faible poids moléculaire est proportionnelle à la sévérité de l'atteinte tubulaire. La fuite phosphocalcique, quand elle est sévère, peut se compliquer de lithiases des voies urinaires (137). Elle participe à la déminéralisation osseuse qui est l'un des autres principaux effets toxiques du cadmium (14, 133). L'atteinte tubulaire apparaît lorsque la concentration du cadmium dans le cortex rénal atteint un seuil critique, qui est estimé compris entre 80 et 200 mg/kg de tissu frais, selon les susceptibilités individuelles (93). Diamond *et al.*, à l'aide d'un modèle PBPK, ont estimé que la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la concentration critique dans le cortex rénal, pour le décile de la population le plus sensible, était de 84 mg/kg de poids frais (69).

7.2.1.2. Lésions glomérulaires

Une atteinte glomérulaire est précocement associée à la tubulopathie induite par le cadmium. Elle se traduit par une fuite urinaire de protéines de poids moléculaire élevé (albumine, transferrine...) (14, 133). Elle est généralement discrète ou modérée. Cependant, plusieurs études, conduites dans des cohortes de travailleurs exposés au cadmium, indiquent une corrélation entre les sévérités des atteintes tubulaire et glomérulaire induites par le cadmium, mesurées respectivement par l'excrétion urinaire de β 2-microglobuline (B2M) et par le débit de filtration glomérulaire (DFG) (138, 139).

7.2.1.3. Réversibilité des lésions rénales

Une série d'études conduites au Japon, dans des populations résidant sur des sites pollués par le cadmium, indique que l'atteinte tubulaire rénale induite par le cadmium serait, initialement, réversible et ne deviendrait définitive que lorsque la concentration urinaire de B2M atteint ou dépasse 1 000 μ g/g créatinine (140-142). Après ce stade, les lésions tubulaires et à un moindre degré, les lésions glomérulaires ne régressent qu'incomplètement et peuvent même continuer à s'aggraver après diminution ou arrêt de l'exposition (143). Bernard a proposé une grille d'interprétation de l'excrétion B2M chez les travailleurs exposés, en fonction de 3 seuils de concentration de la B2M (144) :

- < 300 μ g/g créatinine : pas d'atteinte tubulaire ;
- 300-1 000 μ g/g créatinine : atteinte tubulaire probablement réversible à l'arrêt de l'exposition ;
- > 1 000 μ g/g créatinine : tubulopathie irréversible (avec ou sans diminution du DFG) ;
- > 10 000 μ g/g créatinine : néphropathie tubulaire sévère ; diminution associée du DFG très probable.

7.2.1.4. Signification de la protéinurie tubulaire

Le diagnostic de l'atteinte tubulaire rénale par la recherche et la mesure d'une protéinurie de faible poids moléculaire a été critiqué par certains auteurs. De fait, le cadmium lié à la métallothionéine (MT) est réabsorbé au niveau du tubule proximal, après avoir été filtré par le glomérule. Si l'exposition est prolongée, le complexe Cd-MT s'accumule dans les cellules tubulaires. La MT vieillie est détruite dans les lysosomes et le Cd fixé sur de la MT néoproducte. Lorsque les capacités de production de MT sont

dépassées, le cadmium libre devient toxique pour les cellules tubulaires. Cependant, plusieurs études ont rapporté une augmentation de la protéinurie tubulaire associée à celle de la CdU, même pour des expositions (des concentrations de la CdU) très faibles, trop faibles pour être à l'origine d'effets néphrotoxiques. Le mécanisme proposé est une compétition du complexe Cd-MT et des protéines de faible poids moléculaire pour leur réabsorption au niveau du tubule proximal. Dans ce modèle, l'augmentation de la protéinurie tubulaire n'est initialement qu'un ajustement physiologique, pas un signe de lésion rénale (93).

7.2.1.5. Cadmium et insuffisance rénale

Le fait que le cadmium augmente le risque d'insuffisance rénale est discuté (145). Dans la mesure où l'intoxication par le cadmium produit des atteintes tubulaires et glomérulaires et où il est établi que le DFG diminue quand la charge corporelle de cadmium augmente, c'est un effet attendu. De fait, plusieurs études conduites en population générale, au Japon (146, 147), ou chez des travailleurs suédois professionnellement et environnementalement exposés au cadmium (148), montrent une augmentation de la mortalité par maladies rénales associée à l'élévation de la cadmiurie (CdU). Cependant, d'autres études sont négatives (149, 150). Une revue, publiée en 2016, de l'ensemble des études antérieures à 2015 conclut à l'absence de preuves suffisantes d'un excès de risque d'insuffisance rénale associé à l'exposition professionnelle ou environnementale au cadmium. Cependant, une expertise conduite par l'IUPAC (*International Union on Pure and Applied Chemistry*) en 2018 souligne qu'en l'occurrence, l'absence de preuve d'effets ne constitue pas une preuve de l'absence d'effets et que l'absence de preuves suffisantes d'un excès de risque d'insuffisance rénale associé à l'exposition au cadmium résulte surtout d'insuffisances méthodologiques des études publiées. Les multiples études montrant, par ailleurs, une diminution du DFG et/ou une augmentation de la concentration sérique de créatinine associées à l'élévation de la CdU constituent, selon ce groupe d'experts, des preuves suffisantes d'altération de la fonction rénale associée à l'exposition au cadmium. Ils soulignent qu'en outre, la tubulopathie proximale, l'effet toxique rénal le mieux documenté du cadmium, est à lui seul un effet néfaste significatif : en lui-même et parce qu'il participe à la déminéralisation osseuse induite par le cadmium (93).

7.2.1.6. Indicateurs d'effets précoces rénaux

De très nombreuses études épidémiologiques ont été conduites pour caractériser l'association entre l'exposition au cadmium et le risque d'atteinte rénale. Elles utilisaient des indicateurs d'effets précoces rénaux qui n'étaient pas toujours identiques (37, 90).

- Des indicateurs d'une altération de la fonction tubulaire proximale : protéinurie de faible poids moléculaire et/ou enzymurie, mais les indicateurs employés pouvaient varier d'une étude à l'autre : bêta-2-microglobuline urinaire (B2M), *retinol-binding protein* urinaire (RBP), alpha-1-microglobuline urinaire (A1M) et N-acétylglucosaminidase urinaire (NAG) sont ceux qui ont été les plus habituellement utilisés. B2M, RBP et A1M sont des protéines de faibles poids moléculaires. L'augmentation de leur excrétion urinaire peut témoigner d'une atteinte tubulaire. Cependant, comme indiqué ci-dessus, aux faibles doses d'exposition et pour une charge corporelle de cadmium faible, elle peut simplement traduire une compétition entre le complexe Cd-MT et ces protéines de faibles poids moléculaires pour leur réabsorption tubulaire.
- L'élévation de l'excrétion urinaire de B2M est un indicateur plus sensible que celle des deux autres protéines (RBP et A1M). En revanche, la B2M est instable dans les urines acides, ce qui peut être à l'origine d'une sous-estimation de sa concentration si les urines ne sont pas alcalinisées ; la neutralisation du pH urinaire après le prélèvement n'est pas complètement protectrice.

- La RBP est stable dans les urines acides. C'est un indicateur de dysfonctionnement tubulaire proximal, discrètement moins sensible que la B2M. Le dépassement du seuil de 300 µg/g créatinine indique un probable dysfonctionnement tubulaire.
 - L'A1M est également stable dans les urines, y compris quand elles sont acides, mais c'est un indicateur qui semble moins sensible que la B2M et la RBP. Sa concentration est habituellement inférieure à 20 mg/g créatinine, chez les adultes dont la fonction rénale est normale.
 - La NAG est une enzyme lysosomale présente en fortes concentrations dans les cellules du tubule proximal. Cependant, l'augmentation de son excrétion urinaire n'est pas spécifique d'une atteinte tubulaire proximale (151) ; c'est l'excrétion urinaire de son isozyme B, lié aux membranes des cellules tubulaires, qui l'est. Cependant, la plupart des études publiées utilisant la NAG emploient la NAG totale qui n'est pas toujours un proxy acceptable de la NAG-B.
- Des indicateurs d'une altération de la fonction glomérulaire : protéinurie de poids moléculaire élevé et/ou DFG (37). La protéinurie de poids moléculaire élevé habituellement mesurée est l'albuminurie. Son élévation au-delà de 200 mg/g créatinine (300 mg/24 heures) signe une atteinte glomérulaire. Entre 20 et 100 mg/g créatinine (microalbuminurie), il peut s'agir d'une glomérulopathie débutante ou d'une atteinte tubulo-interstitielle. Quand l'élévation est transitoire, elle peut résulter d'un effort physique marqué, d'un apport protéique alimentaire important, de l'orthostatisme. À un niveau individuel, la microalbuminurie ne peut être retenue comme indicateur d'une atteinte glomérulaire probable que si elle est constatée sur plusieurs prélèvements successifs pendant une période d'au moins 6 mois. L'excrétion urinaire d'autres protéines de poids moléculaires élevés (par exemple, la transferrine) peut être utilisée pour confirmer le diagnostic. Dans les études de terrain, cette répétition de la mesure est rarement possible et en conséquence, la microalbuminurie est un indicateur d'effet qui n'a pas une très bonne spécificité. En revanche, dans le cadre d'une surveillance individuelle, la répétition des mesurages est possible et elle est nécessaire pour établir le diagnostic de glomérulopathie.

Suivant les indicateurs d'effets précoces sélectionnés, les conditions de prélèvement, les seuils retenus pour la définition de leurs valeurs normales et l'utilisation d'une ou plusieurs valeurs anormales pour identifier un dysfonctionnement, la définition de l'atteinte rénale peut varier notablement d'une étude à l'autre. Cela explique, en grande partie, la variabilité des relations dose-réponse observées dans les études épidémiologiques. Les co-expositions, la variabilité des délais entre le début de l'exposition ou l'exposition maximale et le moment de l'évaluation de la fonction rénale (et de la charge corporelle), ainsi que l'incertitude sur la mesure de la CdU, quand elle est unique, sont d'autres facteurs susceptibles de moduler la relation dose-réponse.

7.2.1.7. Relation dose-réponse pour les effets tubulaires rénaux

EFSA

En 2009, l'EFSA a identifié le dysfonctionnement tubulaire proximal comme effet critique de l'exposition au cadmium et réalisé une recherche bibliographique des études ciblées sur cet effet et publiées entre 1966 et octobre 2008 (37, 152). À partir d'un pool initial d'environ 5 000 articles, elle a identifié 54 études pertinentes. L'indicateur du dysfonctionnement tubulaire proximal était la B2M dans 35 études, la NAG totale dans 27, l'A1M dans 16, la RBP dans 10 et la NAG-B dans 2. Pour une homogénéité acceptable des données incluses dans la méta-analyse, l'EFSA n'a retenu que les études utilisant la B2M, parce qu'elles étaient les plus nombreuses, soit un total de 35 études concernant 165 groupes d'individus avec des données appariées CdU/B2M, pour un total d'environ 30 000 personnes. L'association de la CdU et de la B2M a été caractérisée dans l'ensemble de la population et chez les individus de plus de 50 ans. Elle était basée sur les moyennes géométriques des deux variables et leurs intervalles de confiance, dans les 165 groupes, en assumant une distribution

lognormale de ces variables. Les benchmark doses (BMD) ont été calculées en utilisant le modèle de Hill (152, 153). La possible dégradation de la B2M dans les urines acides n’a pas été considérée comme un facteur de confusion notable, car dans la plupart des études retenues pour la méta-analyse, le pH urinaire avait été ajusté. Deux seuils ont été retenus pour définir une élévation anormale de la B2M : 1 000 µg/g créatinine, indiquant, quand il est dépassé, une atteinte tubulaire probablement irréversible, et 300 µg/g créatinine, niveau à partir duquel un dysfonctionnement tubulaire, possiblement réversible, est probable (voir ci-dessus). Deux seuils supplémentaires ont également été retenus : 211 µg/g créatinine et 374 µg/g créatinine, correspondant aux 95^{es} percentiles (P95) de la distribution de la B2M dans la population générale dans son ensemble et chez les individus de plus de 50 ans. Les BMD05 et la limite inférieure de leur intervalle de confiance (BMDL05) ont été calculées. Elles sont présentées dans le tableau 18.

Tableau 18. BMD05 et BMDL05 dans la méta-analyse de l’EFSA (2009)

	B2M : 300 µg/g cr		B2M : 1 000 µg/g cr		B2M : P95	
	BMD05	BMDL05	BMD05	BMDL05	BMD05	BMDL05
CdU ensemble de la population (µg/g cr)	4,65	3,84	6,80	5,95	3,98	3,62
CdU individus de plus de 50 ans (µg/g cr)	5,25	4,45	6,33	5,46	5,28	4,89

Au vu de ces résultats, l’EFSA a retenu comme point de départ (*Point of departure* : PoD³²), pour l’élaboration d’une valeur toxicologique de référence applicable à l’ensemble de la population, une CdU de 4 µg/g créatinine (152).

L’EFSA a estimé qu’il n’était pas nécessaire d’utiliser de facteur d’incertitude pour rendre compte de la variabilité interindividuelle de la sensibilité aux effets toxiques rénaux du cadmium, chez l’Homme, en raison du grand nombre d’études incluses dans la méta-analyse et de la diversité des participants, dans les études prises en compte. L’EFSA a considéré qu’il persistait une incertitude, du fait de l’utilisation de la moyenne géométrique et de son écart-type pour caractériser l’exposition et les effets dans chacun des groupes inclus dans la méta-analyse, plutôt que des valeurs individuelles des deux paramètres. Pour prendre en compte cette incertitude, l’EFSA, suivant les recommandations de l’IPCS (154), a appliqué un facteur d’ajustement égal au rapport du 95^e percentile de la distribution sur la médiane. Quand la distribution de la variable d’intérêt est lognormale, cette formule devient :

$$\text{Exp}[1,64\sqrt{\ln(1+CV^2)}]$$

où CV est le coefficient de variation, estimé égal à 100 %, pour être protecteur. Cela aboutit à l’application d’un facteur d’incertitude (UF) global de 3,9 au PoD (4 µg/g créatinine) et à la proposition d’une valeur toxicologique de référence interne (VTRi) de 1 µg/g créatinine, pour la protection de l’ensemble de la population.

En utilisant le modèle PBPK de Nordberg et Kjellström, modifié par Amzal *et al.* (64, 65, 70), (voir section 5.2), les experts de l’EFSA ont déduit de la VTRi une dose journalière admissible (DJA) de 0,36 µg/kg p.c./j et une dose hebdomadaire tolérable (DHT) de 2,5 µg/kg p.c. (37).

JECFA

En 2011, le comité mixte d’experts OMS-FAO pour les additifs alimentaires (JECFA) a également proposé une VTR interne, une DJA et une dose mensuelle tolérable pour le cadmium (155). Elles sont

³² PoD : point d’une courbe de relation dose-réponse utilisé pour la dérivation d’une valeur toxicologique de référence.

basées sur les mêmes données que celles de l'EFSA (2009), mais la méthode d'élaboration est un peu différente. Les experts du JECFA ont retenu comme PoD le point d'inflexion³³ le plus faible des courbes matérialisant, en coordonnées doublement logarithmiques, les associations CdU-B2M pour l'ensemble des Caucasiens, l'ensemble des Asiatiques et les individus de plus de 50 ans, dans ces deux groupes ethniques. Ce point d'inflexion le plus faible était celui pour les individus caucasiens de plus de 50 ans et il était de 5,24 µg/g créatinine (IC 95 % : 4,94-5,57). Les experts du JECFA ont estimé que leur modélisation ne prenait pas en compte la composante toxicodynamique de la variabilité interindividuelle. Ils ont modélisé cette variabilité toxicodynamique, en introduisant une fonction de distribution log-triangulaire avec une variabilité d'un facteur de 1 à 3, au-dessus et au-dessous du PoD retenu. Cette façon de gérer l'incertitude liée à la variabilité interindividuelle a logiquement abouti à ne pas modifier le PoD.

In fine, la VTRi retenue était donc de 5,24 µg/g créatinine, aboutissant en utilisant la même modélisation PBPK que l'EFSA (2009) à une DJA de 1,2 µg/kg p.c. (0,8-18 µg/kg p.c.) et une dose mensuelle tolérable de 36 µg/kg p.c. Le JECFA a retenu plutôt la limite inférieure de l'intervalle de confiance (P05) de ces deux paramètres, soit 0,8 µg/kg p.c./j et 25 µg/kg p.c./mois.

Cette proposition du JECFA a été analysée par l'EFSA en 2011. L'agence européenne a observé que la gestion de l'incertitude par les experts du JECFA était inhabituelle et discutable. Elle a maintenu sa DHT de 2,5 µg/kg p.c. (156).

ATSDR

En 2012, l'ATSDR a fondé sa recommandation d'un *minimal risk level* (MRL), pour les expositions chroniques au cadmium par voie orale, sur une triple approche (1) :

- la méta-analyse d'études épidémiologiques. L'atteinte tubulaire rénale a été retenue comme effet critique. La méta-analyse de l'ATSDR ne se fonde que sur 7 études, considérées comme celles dont la qualité était la meilleure. Toutes utilisaient la CdU comme indicateur de la charge corporelle et l'excrétion urinaire d'une protéine de faible poids moléculaire, comme indicateur d'effet précoce ; toutes avaient des effectifs importants (plusieurs centaines à plusieurs milliers d'individus) ; toutes permettaient une bonne caractérisation de la relation dose-réponse. Pour chacune de ces études, les experts de l'ATSDR ont utilisé (quand ces données étaient disponibles) ou produit (quand elles ne l'étaient pas) une BMD10 et une BMDL10. Les valeurs correspondantes de ces deux paramètres ont également été calculées pour des agrégats, de l'ensemble de ces 7 études (11 jeux de données), pour l'ensemble des études européennes (3 études et 4 jeux de données), l'ensemble des études chinoises (2 études et 3 jeux de données), l'ensemble des études japonaises (2 études et 4 jeux de données), l'agrégat des études européennes et japonaises (5 études et 8 jeux de données). Pour ces calculs, il n'y a pas eu de pondération prenant en compte les effectifs et/ou la qualité des études. C'est pour l'ensemble des études européennes que la BMD10 et la BMDL10 étaient les plus faibles : respectivement 1,34 µg/g créatinine et 0,5 µg/g créatinine. Les experts de l'ATSDR ont retenu cette dernière BMDL10 comme VTRi, ce choix leur semblant conforté par les deux autres approches ;
- l'identification d'une étude clé, méthodologiquement de bonne qualité et identifiant le plus faible NOAEL pour les effets rénaux, parmi toutes les études publiées (un doublement du risque de protéinurie tubulaire, quand la CdU s'élevait jusqu'à 0,5 µg/g créatinine (157)) ;
- l'analyse de 6 études publiées antérieurement et proposant des BMDL10 pour le risque de protéinurie tubulaire associé à l'élévation de la CdU indiquant des valeurs comprises entre 0,7 et

³³ La concentration de CdU à partir de laquelle la concentration de B2M commence à s'élever.

9,9 µg/g créatinine (cette large fourchette s'expliquant essentiellement par les différences qualitatives et quantitatives de définition de la protéinurie tubulaire, d'une étude à l'autre).

Cette élaboration de MRL par l'ATSDR est méthodologiquement discutable : le mode de sélection des 7 études retenues parmi les dizaines disponibles n'est pas transparent ; l'effet critique est défini différemment dans chacune des 7 études : l'indicateur d'effet précoce est l'excrétion urinaire de B2M dans 5 études et celle de l'A1M dans les deux autres ; pour chacun de ces deux indicateurs d'effets, les seuils critiques sont différents et varient considérablement d'une étude à l'autre (de 3,6 à 7,1 mg/g créatinine pour l'A1M et de 283 µg/24 heures ou 400 µg/g créatinine à 900 µg/g créatinine pour la B2M). À partir de la VTRi de 0,5 µg/g créatinine retenue, les experts de l'ATSDR ont élaboré un MRL chronique, en utilisant la modélisation PBPK de Nordberg-Kjellström (64, 65), modifiée par Choudhury *et al.* (68) et Diamond *et al.* (69) (voir section 5.2). Avec cette modélisation, la prise orale quotidienne de cadmium susceptible de produire une CdU de 0,5 µg/g créatinine, à 55 ans (âge de la concentration maximale de cadmium dans le cortex rénal et les urines, selon le modèle), est de 0,33 µg/kg p.c. À cette valeur, l'ATSDR a appliqué un facteur d'incertitude de 3 pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique interindividuelle, ce qui conduit à un MRL chronique de 0,1 µg/kg p.c./j, pour la voie orale (1).

Liu *et al.* (2016)

Liu *et al.* ont produit une méta-analyse de 30 études et 92 jeux de données documentant l'association de la CdU avec l'excrétion urinaire de NAG (sans préciser s'il s'agissait de NAG totale ou de NAG-B) (158). Le seuil de la concentration de NAG considéré comme critique était le 95^e percentile de sa distribution dans l'ensemble de la population de l'étude, soit 3,86 µg/g créatinine. La BMD05, la BMDL05, la BM10 et la BMDL10 de la CdU étaient respectivement de 1,76, 1,67, 2,01 et 1,86 µg/g créatinine. Comme indiqué précédemment, la NAG n'est pas un indicateur assez spécifique de l'atteinte du tube proximal, ce d'autant que la plupart des études incluses dans cette méta-analyse utilisaient la NAG totale, au lieu de la NAG-B.

7.2.2. Effets osseux

Dès les années 1940, des cas de déminéralisation osseuse, en particulier d'ostéomalacie, ont été rapportés chez des travailleurs exposés au cadmium (14), mais c'est la maladie itai-itai qui a révélé l'importance du phénomène. La maladie d'itai-itai est une épidémie de cas sévères d'intoxication environnementale par le cadmium, découverte au Japon, dans les années 1970, dans le bassin de la rivière Jinzu. Elle résultait de la contamination des rizières par les effluents d'une mine de zinc. Les intoxiqués avaient des atteintes rénales tubulaire et glomérulaire, mais aussi une importante déminéralisation, associant ostéoporose et ostéomalacie et responsable de fractures spontanées douloureuses, à l'origine de la désignation de la maladie (itai-itai est une interjection japonaise pour signifier la douleur) (14, 159). Des atteintes semblables ont ensuite été rapportées dans d'autres zones polluées par le cadmium, au Japon (146, 160), en Belgique (161) et en Chine (162-164). À partir des années 2000, d'assez nombreuses publications ont rapporté des associations de la charge corporelle de cadmium (évaluées par la CdU ou plus rarement la concentration du cadmium dans le sang total), négative avec la densité osseuse et positive avec le risque de fractures, en population générale, en Suède (165-172), aux USA (173, 174), en Belgique (175), en Corée (176, 177), au Japon (178)...

7.2.2.1. Méta-analyses

Quatre méta-analyses d'études qui ont toutes été conduites en population générale ont évalué l'excès de risque de déminéralisation osseuse associé à l'élévation de la charge corporelle de cadmium.

- La première, publiée en 2013, a fait une analyse poolée de 7 études publiées entre 2000 et 2011 (163-165, 167, 173, 174, 179). Elle montre un excès de risque significativement élevé (OR : 2,22 ; IC 95 % : 1,16-4,28) d'ostéoporose quand sont comparés les groupes de chaque étude dont les CdU sont les plus élevées et ceux dont la CdU est la plus faible et dans 6 des études le risque augmentait avec la cadmiurie (180). Cette analyse poolée ne permet pas d'identifier un seuil de la CdU à partir duquel le risque de déminéralisation apparaîtrait. Elle agrège des études très différentes, relativement à l'intensité de l'exposition cumulée au cadmium, telle que caractérisée par la CdU : certaines incluant de fortes expositions professionnelles (165, 179) ou environnementales (163, 164) et d'autres étant conduites dans des échantillons de la population générale avec une charge corporelle de cadmium et une CdU faibles (167, 173, 174).
- La deuxième, publiée en 2020, fait la méta-analyse de 12 études publiées entre 2002 et 2018 (168, 176, 177, 181-189), toutes différentes de celles incluses dans l'analyse poolée de James et Meliker (180), présentée ci-dessus. En comparant les groupes les plus exposés et les moins exposés de chacune des études incluses, elle montre un excès de risque significatif de déminéralisation osseuse, associé à l'augmentation de l'exposition au cadmium : OR : 1,35 (IC 95 % : 1,17-1,56) (190). Les études incluses dans cette méta-analyse sont d'une grande hétérogénéité, en particulier, parce qu'elles utilisent des indicateurs d'exposition différents (concentration sanguine du cadmium pour 8 d'entre elles, CdU dans 3 autres et estimation des apports alimentaires actuels pour la dernière) et aussi parce que les niveaux d'exposition sont très variables.
- La troisième méta-analyse a été publiée en 2021 et elle inclut 17 études (191) :
 - sept utilisent la concentration de cadmium dans le sang total comme indicateur de la charge corporelle (177, 181-185, 187). Elles étaient déjà incluses dans la précédente méta-analyse (190). La comparaison des groupes dont la concentration sanguine de cadmium est la plus élevée à ceux dont la concentration sanguine est la plus faible montre un excès de risque de déminéralisation osseuse, associé à l'élévation de la concentration sanguine de cadmium, mais cet excès de risque n'est pas statistiquement significatif (OR : 1,21 ; IC 95 % : 0,84-1,58) ;
 - les 10 autres études utilisent la CdU comme indicateur de la charge corporelle de cadmium (162, 165, 167, 173, 174, 176, 179, 186, 188, 192). La comparaison des groupes dont la CdU est la plus élevée à ceux chez lesquels elle est la plus faible montre un excès de risque d'ostéoporose ou d'ostéopénie associé à l'élévation de la CdU et il est statistiquement significatif (OR : 1,80 ; IC 95 % : 1,42-2,18). Cependant, comme dans les deux méta-analyses antérieures, les études prises en compte sont très hétérogènes du point de vue du niveau de la CdU chez les participants du groupe le plus exposé, élevé, voire très élevé dans certaines études (162, 165, 179, 188, 192), du niveau observé en population générale dans d'autres (167, 173, 174, 176, 186).
- La quatrième méta-analyse a été publiée en 2023 (193). Elle est ciblée sur le risque d'ostéoporose associée au cadmium, chez les femmes ménopausées. Elle inclut seulement 5 études. Elle indique un excès de risque d'ostéoporose associé à l'exposition au cadmium, modéré, mais statistiquement significatif et de même niveau pour les études comparant les femmes dont la CdU est supérieure ou inférieure à 0,5 µg/g créatinine (2 études (167, 173) ; OR : 1,95 ; IC 95 % 1,39-2,73) et pour celles comparant les femmes dont la CdU est supérieure ou inférieure à 5 µg/g créatinine (3 études (188, 192, 194) ; OR 1,99 ; IC 95 % 1,04-3,82).

Une cinquième méta-analyse a évalué l'association entre l'exposition au cadmium et le risque de fracture (195). Elle a inclus 8 études (161, 166-168, 196-199), 504 346 participants et 21 941 fractures. L'indicateur d'exposition utilisé n'était la CdU que dans 5 études (161, 166-168, 196) ; les 3 autres employaient la concentration érythrocytaire de cadmium (199), les apports alimentaires de cadmium (197) ou la concentration de cadmium dans l'eau de boisson (198). Le méta-risque de fracture associé à l'exposition la plus forte au cadmium comparée à la plus faible était de 1,30 (IC 95 % : 1,13-

1,49). Comme dans les quatre précédentes méta-analyses, l'importance de l'exposition au cadmium était très variable d'une étude à l'autre.

Une méta-analyse de 21 études de l'association des variations de la CdU et de la densité osseuse a identifié qu'une diminution de 5 % de la densité osseuse (BMD05) correspondait à une CdU de 1,81 µg/g créatinine, avec une BMDL05 de 1,71 µg/g créatinine (200).

7.2.2.2. Mécanismes de la déminéralisation osseuse associée à l'exposition au cadmium

Les mécanismes conduisant à la déminéralisation osseuse sont multiples :

- Le cadmium est absorbé dans le tube digestif par un mécanisme de transport actif, pour lequel il est en compétition avec divers cations divalents, dont le calcium (voir section 5.1.1), en conséquence, une exposition forte au cadmium diminue l'absorption digestive du calcium.
- L'atteinte tubulaire proximale implique une diminution de la réabsorption du calcium et des phosphates et leur fuite urinaire (voir section 7.2.1). La diminution de la calcémie induit la sécrétion d'hormone parathyroïdienne, laquelle stimule l'activité ostéoclastique et augmente la résorption osseuse (14).
- Le cadmium diminue la synthèse de vitamine D3 en inhibant, au niveau du rein, l'hydroxylation de la 25-hydroxyvitamine D en 1α-25-dihydroxyvitamine D (14). La déplétion en vitamine D3 diminue la fixation osseuse du calcium et son absorption digestive.
- Le cadmium a aussi un effet direct sur l'os : il altère la synthèse du collagène et induit une déminéralisation avec élévation de l'excrétion urinaire de calcium, sans élévation de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne (14).

Les mécanismes de la déminéralisation osseuse impliqués semblent différents en cas de fortes et faibles expositions cumulées :

- En cas de forte exposition, le principal déterminant de cette déminéralisation est l'atteinte tubulaire rénale et la fuite urinaire phosphocalcique qu'elle implique. La diminution corollaire de la calcémie induit la sécrétion d'hormone parathyroïdienne, donc une augmentation de l'activité ostéoclastique et de la résorption osseuse. Une inhibition de la synthèse de la vitamine D et en conséquence, une diminution de la fixation osseuse du calcium sont toujours associées. Si la surexposition au cadmium est actuelle (pas seulement cumulée), l'absorption digestive du calcium est, en outre, diminuée du fait de la compétition avec le cadmium. Le cumul de ces mécanismes produit classiquement une ostéomalacie, éventuellement associée à une ostéoporose. Ce sont ces lésions qui ont été les plus souvent décrites dans le passé, en particulier dans le cadre de la maladie itai-itai (146, 160).
- Cependant, des publications des deux dernières décennies ont rapporté des risques augmentés de déminéralisation osseuse (d'ostéoporose) et/ou de fractures osseuses, associés à des atteintes tubulaires rénales discrètes et sans diminution des concentrations circulantes de 1α-25-dihydroxyvitamine D. Certaines de ces études montrent une augmentation de l'excrétion urinaire d'hydroxylsypyridinoline, associée à celle de la CdU, indiquant une altération de la synthèse du collagène osseux (175, 201). Il y a des preuves, *in vitro*, de la stimulation de l'activité ostéoclastique par des concentrations très faibles (nanomolaires) de cadmium (202).

7.2.2.3. Déminéralisation osseuse associée aux faibles expositions au cadmium

Le tableau 19 présente les résultats des études épidémiologiques caractérisant les relations dose-réponse entre la CdU et les risques de diminution de la densité osseuse et/ou de fractures, pour des expositions cumulées au cadmium associées à des CdU faibles (inférieures à 2 µg/g créatinine).

L'indicateur biologique de référence de l'exposition cumulée au cadmium et de sa charge corporelle étant la concentration urinaire de cadmium, les études ciblées sur les associations de la densité osseuse avec d'autres indicateurs d'exposition que la concentration urinaire de cadmium sont exclues de cette revue.

En 2017, l'Anses a retenu le risque de déminéralisation osseuse et de fracture, associé à l'élévation de la CdU, comme effet critique du cadmium. Ses experts ont identifié les études d'Engström *et al.* 2011 et 2012 (167, 168) comme études clés (203, 204). Ils ont identifié une CdU de 0,5 µg/g créatinine comme indicateur d'une charge corporelle maximale de cadmium sans effet néfaste (NOAEL), dont ils ont déduit une valeur toxicologique de référence (VTR) pour la voie orale de 0,35 µg/kg p.c./j en utilisant la modélisation PBPK de Nordberg et Kjellström (64, 65) (voir sections 5.2.1., 8.3.1 et 8.3.7).

En 2022, Pouillot *et al.* ont modélisé les associations entre la CdU et la densité osseuse (au niveau du col du fémur) dans un sous-échantillon des participants aux études NHANES 2005-2014, âgés de 50 à 79 ans. Après ajustement sur différents facteurs de confusion (période de collecte des données, sexe, âge, tabagisme, ethnie, taille, poids, indice de masse corporelle, masse musculaire, antécédents de diabète et de pathologie rénale, statut ménopausique, traitement œstrogénique de substitution, concentration urinaire de plomb, consommation de corticoïdes, activité physique), ils ont caractérisé une association négative sans seuil, plus marquée chez les femmes que chez les hommes et chez les individus d'origine caucasienne que dans les autres ethnies. À des CdU de 0,5 µg/g créatinine et 1 µg/g créatinine étaient associées des augmentations de respectivement 1,2 % et 2,6 % du risque d'ostéoporose et à une augmentation de 10 % de ce risque était associée une CdU de 1,39 µg/g créatinine (205).

Tableau 19. Risques de déminéralisation osseuse ou de fracture, associés à de faibles élévations de CdU

Pays, année (référence)	Sujets et méthodes	Résultats Commentaires
Suède, 2000 (165)	520 H et 544 F, âgés de 16 à 81 ans Mesures de : densité des os de l'avant-bras, CdU et A1M	Augmentation du risque de diminution de la densité osseuse : quand CdU $\geq 0,5$ $\mu\text{g/g cr}$, seulement chez les hommes de plus de 60 ans quand CdU ≥ 3 $\mu\text{g/g cr}$, pour l'ensemble de la population
Suède, 2004 (166)	479 H et 542 F, âgés de 16 à 81 ans Risque de fracture distale de l'avant-bras Mesure de CdU	Pas d'augmentation du risque de fracture, chez les individus de moins de 50 ans. Après ajustement sur le genre et stratification des expositions en 5 groupes selon CdU < 0,5 $\mu\text{g/g cr}$; 0,5 $\leq$ 1 $\mu\text{g/g cr}$; 1 $\leq$ 2 $\mu\text{g/g cr}$; 2 $\leq$ 4 $\mu\text{g/g cr}$; > 4 $\mu\text{g/g cr}$, chez les sujets âgés d'au moins 50 ans : risque significativement élevé de fracture seulement dans les deux groupes d'exposition les plus élevés (≥ 2 $\mu\text{g/g cr}$)
USA, 2008 (173)	Données issues de Nhanes 1998-2004 4 258 femmes âgées d'au moins 50 ans Mesure densité os des hanches (ou diagnostic d'ostéoporose par un médecin) et CdU	Stratification des expositions en 3 groupes : CdU < 0,5 $\mu\text{g/g cr}$; 0,5-1 $\mu\text{g/g cr}$; > 1 $\mu\text{g/g cr}$ Après ajustement sur l'âge, les revenus, le tabagisme et la maigreur éventuelle : excès de risque (statistiquement significatif) d'ostéoporose d'environ 40 % dans les deux groupes d'exposition les plus élevés ($\geq 0,5$ $\mu\text{g/g cr}$) ; pas supérieur dans le groupe d'exposition le plus élevé que dans le groupe médian.
Suède, 2010 (206)	794 F, âgées de 53 à 64 ans Mesures de : densité osseuse au poignet, CdU	BMDL05 de CdU pour le risque d'ostéoporose : 2,1 $\mu\text{g/g cr}$
USA, 2010 (174)	Données issues de Nhanes 1988-1994 10 978 personnes âgées de 30 à 90 ans Mesures de : densité os des hanches et CdU	Stratification des expositions en 3 groupes : CdU < 1 $\mu\text{g/g cr}$; 1-1,99 $\mu\text{g/g cr}$; ≥ 2 $\mu\text{g/g cr}$ Augmentation du risque d'ostéopénie dans les deux groupes d'exposition les plus élevés, mais statistiquement significative seulement chez les individus âgés d'au moins 50 ans.
Corée du Sud, 2011 (176)	801 adultes (≥ 19 ans) des deux sexes Mesures de : densité osseuse du calcaneum et CDU	Stratification des expositions en 3 groupes : CdU $\leq 0,5$ $\mu\text{g/g cr}$; > 0,5-1 $\mu\text{g/g cr}$; > 1 $\mu\text{g/g cr}$ Augmentation du risque d'ostéopénie seulement dans le groupe le plus exposé (sans ajustement sur les principaux facteurs de confusion et en particulier, l'âge des participants).
Suède, 2011 (167)	2 688 F, âgées de 56 à 69 ans Mesures de : la densité osseuse corps entier, col fémoral, hanche totale, rachis lombaire	Stratification des expositions en 3 groupes : CdU < 0,5 $\mu\text{g/g cr}$; 0,5-0,75 $\mu\text{g/g cr}$; > 0,75 $\mu\text{g/g cr}$ Augmentation du risque d'ostéoporose dans le groupe le plus exposé (> 0,75 $\mu\text{g/g cr}$; médiane 0,87 $\mu\text{g/g cr}$; 0,76-1,5 $\mu\text{g/g cr}$) quand la densité osseuse est mesurée au niveau du col du fémur (OR : 2,45 ; IC 95 % : 1,51-3,97) ou du rachis lombaire (OR : 1,97 ; IC 95 % : 1,24-3,14)

	CdU Recensement rétrospectif exhaustif des fractures survenues au cours des 11,5 ans précédents	Augmentation du risque d'ostéoporose dans le groupe d'exposition médiane (0,5-0,75 µg/g cr ; médiane 0,59 µg/g cr ; 0,51-0,72 µg/g cr) quand la densité osseuse est mesurée au niveau du col du fémur) (OR : 2,17 ; IC 95 % : 1,51-3,11) ; au niveau du rachis lombaire, l'augmentation n'est pas statistiquement significative (OR : 1,30 ; IC 95 % : 0,91-1,86). Chez les participantes n'ayant jamais fumé, OR un peu plus élevés, respectivement 3,47 et 3,26. Comparaison des femmes dont CdU ≥ 0,5 µg/g cr à celles dont CdU < 0,5 µg/g cr pour le risque de fracture. Pas de différence significative dans l'ensemble de la cohorte. Chez les femmes n'ayant jamais fumé : OR 2,03 (IC 95 % : 1,33-3,09) pour les fractures tous types confondus ; OR : 2,06 (IC 95 % : 1,28-3,32) pour les fractures sur os ostéoporotique ; OR : 2,18 (IC 95 % : 1,20-3,94) pour les fractures distales de l'avant-bras ; OR : 1,89 (IC 95 % : 1,25-2,85) pour les fractures multiples.
Suède, 2016 (170)	936 H, âgés de 70 à 81 ans à l'inclusion dans la cohorte et suivis pendant au plus 13 ans (médiane : 8,9 ans) Mesures, à l'inclusion, de : la densité osseuse corps entier, col fémoral, hanche totale, rachis lombaire CdU Recensement prospectif exhaustif des fractures survenant au cours suivi	Stratification des expositions en 4 quartiles : CdU < 0,18 µg/g cr ; 0,18-0,25 µg/g cr ; 0,26-0,36 µg/g cr ; > 0,36 µg/g cr (0,37-6,98 ; médiane : 0,67 µg/g cr) Diminutions discrètes, mais statistiquement significatives des densités osseuses évaluées corps entier, au niveau de la hanche et à celui du rachis lombaire dans les deux quartiles les plus élevés comparés au quartile le plus faible (LOAEL : CdU = 0,26 µg/g cr ; NOAEL : CdU = 0,18 µg/g cr). Augmentation modérée (OR : 1,6 à 1,9 selon le modèle et les données utilisés), mais statistiquement significative du risque de fractures quand le quartile de CdU le plus élevé est comparé au plus faible. Augmentation plus nette du risque de fractures sur os ostéoporotique et statistiquement significative dès le 3^e quartile (LOAEL : CdU = 0,26 µg/g cr ; NOAEL : CdU = 0,18 µg/g cr).
Suède, 2021 (171)	444 H, âgés de 70 à 81 ans à l'inclusion dans la cohorte et suivis pendant au plus 13 ans (médiane : 8,9 ans) Même cohorte que la précédente, réduite aux hommes vivants, en fin de suivi et pour lesquels un bilan a été possible en fin d'étude Mesures, en fin d'étude, de : tomodensitométrie 3D, haute résolution du tibia distal avec mesure de l'épaisseur et de la surface corticales, du volume relatif de l'os	Stratification des expositions en 3 tertiles : CdU < 0,19 µg/g cr ; 0,19-0,30 µg/g ; > 0,30 µg/g cr (0,31-6,75 ; médiane : 0,55 µg/g cr) Par comparaison avec les participants du 1^{er} tertile, diminutions discrètes, mais statistiquement significatives de : épaisseur corticale dès le deuxième tertile surface corticale dans le troisième tertile, seulement volume relatif de l'os trabéculaire, dès le deuxième tertile. LOAEL : 0,19 µg/g cr

	trabéculaire et des caractéristiques de la trabéculation CdU	
Suède, 2022 (172)	4 024 F, âgées de 56 à 85 ans Mesures de CdU à l'inclusion (2004-2009) Recensement prospectif exhaustif des fractures survenues entre l'inclusion et 2019 (suivi moyen : 10,5 ans) Une partie de la cohorte (et des fractures dénombrées) est commune à cette étude et à celle de Engström <i>et al.</i> (2011) (167)	Stratification des expositions en 3 tertiles : CdU < 0,26 µg/g cr ; 0,27-0,40 µg/g cr ; 0,42-0,99 µg/g cr Augmentation du risque de fracture chez les personnes du 3^e tertile, comparées à celles du premier (OR : 1,20 ; IC 95 % 1,01-1,43, après ajustement sur les facteurs de confusion) LOAEL : 0,42 µg/g cr NOAEL : 0,27 µg/g cr
USA, 2022 (207)	Données issues de Nhanes 2011-2020 4 335 personnes âgées de 30 à 90 ans (40,26 ± 11,41 ans) Mesures de : densité osseuse lombaire, Cd dans le sang total (0,07-7,23 µg/L ; médiane 0,44 µg/L) et CdU (0,03-6,94 µg/L) Pas d'ajustement de CdU sur la concentration urinaire de créatinine	Après ajustement sur âge, sexe, ethnie, IMC, revenus, diabète, insuffisance rénale, traitement hormonal suppléatif de la ménopause, prise de corticoïdes, activité physique, statut tabagique : - pas d'association avec CdU - diminution de la densité osseuse avec l'augmentation de la concentration sanguine de Cd, mais seulement chez les femmes et quand ce groupe est stratifié selon l'ethnie, seulement chez les femmes noires non hispaniques.

A1M : α1-microglobuline urinaire ; CdU : concentration urinaire du cadmium ; cr : créatinine ; F : femmes ; H : hommes ; IC : intervalle de confiance ; OR : odds ratio

Cependant, l'examen du tableau 19 montre qu'en deçà de 2 µg/g créatinine, une association de l'élévation de la CdU avec celle des risques de déminéralisation osseuse et/ou de fracture n'a été rapportée que chez des hommes de plus de 60 ans et/ou des femmes de plus de 50 ans (généralement ménopausées). Chez les individus plus jeunes, y compris les enfants, les seuls effets osseux associés à une CdU inférieure à 5 µg/g créatinine qui soient décrits sont des anomalies biologiques mineures, traduisant une augmentation de l'activité ostéoclastique (augmentation des concentrations sériques d'ostéocalcine et/ou urinaires de déoxypyridinoline) (208, 209), mais sans altération de la densité osseuse ou d'augmentation du risque de fracture.

L'hypothèse généralement émise par les auteurs des études présentées dans le tableau 19, pour expliquer que les associations observées le soient seulement chez les individus âgés, est que l'effet déminéralisant direct du cadmium serait plus marqué chez les personnes âgées en général et chez les femmes ménopausées. Il n'y a, cependant, pas d'hypothèse mécanistique qui supporte cette proposition. Une explication alternative pourrait être que le *primum movens* est la déminéralisation osseuse, du fait de l'ostéoporose associée à l'âge et/ou à la ménopause et qu'une de ses conséquences est la libération du cadmium osseux, ce qui entraîne une augmentation de la CdU. Autrement dit, c'est la déminéralisation qui augmenterait la CdU et non le contraire. La supplémentation en vitamine D, du fait de la déminéralisation, peut aussi augmenter l'absorption digestive du cadmium (voir section 5.1.1) et la CdU. De ce fait, l'interprétation causale des associations observées entre la CdU et la déminéralisation osseuse ou le risque de fracture chez les personnes âgées doit rester prudente.

7.2.3. Effets cardiovasculaires

7.2.3.1. Études en milieu professionnel

Les études conduites en milieu professionnel n'indiquent généralement pas d'effets cardiovasculaires associés à l'exposition au cadmium (1, 210). La méta-analyse de 6 études transversales a montré un excès de risque modéré d'hypertension artérielle, ainsi que des pressions artérielles systolique et diastolique un peu plus élevées associées à l'exposition professionnelle au cadmium (211). Les habitudes tabagiques et les indices de masse corporelle des exposés et des témoins n'étaient pas significativement différents, mais les autres facteurs de confusion n'étaient pas pris en compte, en particulier les co-expositions à d'autres métaux.

7.2.3.2. Études en population générale

En population générale, de très nombreuses études, publiées, pour la plupart, au cours des deux dernières décennies, ont examiné les associations de l'exposition cumulée au cadmium aux risques de divers effets cardiovasculaires.

En 2016, Larsson et Wolk ont produit une méta-analyse de 5 études de cohortes de la mortalité par maladies cardiovasculaires associée à l'exposition au cadmium (212-216). Toutes comparaient la mortalité dans la fraction (tertile, quartile, etc.) de la cohorte dont la CdU était la plus élevée à celle où elle était la plus basse. Le *hazard ratio* (HR) global était de 1,57 (IC 95 % : 1,27-1,95) (217).

De même, une série de méta-analyses conduites par Tellez-Plaza *et al.* en 2013 (218) a montré l'association à l'élévation de charge corporelle de cadmium (mesurée par la CdU ou la concentration du cadmium dans le sang total) d'excès de risque de :

- maladies cardiovasculaires (tous types confondus) : 6 études, RR 1,36 (IC 95 % : 1,11-1,66) (212-216, 219) ;
- maladie coronarienne : 7 études (212, 213, 215, 220-223) ; RR : 1,30 (IC 95 % : 1,12-1,52) ;
- artérite des membres inférieurs : 3 études (224-226) ; RR : 1,49 (IC 95 % : 1,15-1,92).

Dans cette méta-analyse, il existe aussi un excès de risque d'accident vasculaire cérébral, associé à l'exposition au cadmium, mais il n'est pas statistiquement significatif : 5 études (212, 214, 216, 221, 222) ; RR : 1,18 (IC 95 % : 0,86-1,59). Une très récente nouvelle méta-analyse est ciblée sur ce risque (227). Elle inclut 13 études (212, 214, 221, 222, 228-236) et le méta-RR associé à l'exposition au cadmium est un peu supérieur à celui de la méta-analyse précédente et statistiquement significatif : RR 1,30 (IC 95 % : 1,13-1,48).

De nombreuses études publiées analysent l'association entre l'élévation de la cadmiurie ou de la concentration de cadmium dans le sang total, avec le risque d'hypertension artérielle. En 2010, une méta-analyse de 5 études (237) a montré une augmentation statistiquement significative des pressions artérielles diastolique ($p < 0,0001$) et systolique ($p : 0,006$) avec la concentration sanguine de cadmium, mais seulement chez les femmes : 3 études (238-240). Paradoxalement, dans la même publication, la méta-analyse de 3 études (240-242) montrait une association négative entre la CdU et le risque de maladie hypertensive : OR : 0,65 (IC 95 % : 0,45-0,94). Une méta-analyse plus récente (243) inclut 13 études dans lesquelles l'exposition au cadmium est évaluée par sa concentration dans le sang total et montre une augmentation du risque d'hypertension artérielle avec la cadmiémie, dans les deux sexes (240, 244-254). Dans la même publication, la méta-analyse de 8 études ne montre pas d'association significative entre la CdU et le risque d'hypertension artérielle (240, 245, 247, 251, 253, 255-257). Cette absence d'association du risque d'hypertension artérielle avec la CdU et son association positive avec la concentration du cadmium dans le sang total a été interprétée par certains auteurs comme une association du risque avec l'exposition récente au cadmium plutôt qu'avec l'exposition cumulée ou la charge corporelle. En fait, le tabagisme est un fort déterminant de la concentration sanguine de cadmium et aussi un important facteur de risque de maladie hypertensive, indépendamment de l'exposition au cadmium qu'il implique. L'association positive du risque d'hypertension à la cadmiémie pourrait n'être qu'un artefact résultant d'une prise en compte incomplète de ce facteur de confusion.

Une série d'études conduites dans une cohorte suédoise a été publiée, depuis le milieu de la décennie 2010.

- Une étude transversale a examiné l'association entre l'exposition au cadmium, évaluée par une unique mesure de sa concentration dans le sang total et la prévalence des plaques d'athérome dans la carotide (détectées par ultrasonographie), chez 4 639 Suédois des deux sexes dont l'âge moyen était de 57,4 ans. Ces examens ont été réalisés entre 1991 et 1994. Les prévalences de l'athéromatose carotidienne ont été comparées chez les individus du premier quartile ($\leq 0,2 \mu\text{g/L}$) et du 4^e quartile ($\geq 0,5 \mu\text{g/L}$) de la distribution de la cadmiémie dans la cohorte, après ajustement sur divers facteurs de confusion, dont l'âge et le statut tabagique. Quand tous les individus des deux quartiles étaient pris en compte, on observait un excès de risque d'athéromatose chez les individus du quartile le plus élevé (OR : 1,3 ; IC 95 % : 1,03-1,80). Cependant, aucune association n'était détectable chez les individus qui n'avaient jamais fumé, ce qui est évocateur d'une prise en compte incomplète du tabagisme comme facteur de confusion et d'une association du risque au tabagisme, plutôt que directement au cadmium (258). Ces individus ont ensuite été suivis jusqu'en 2010 et l'incidence des accidents vasculaires cérébraux a été mesurée. Finalement, un suivi a été possible pour 4 156 personnes et la durée du suivi était, en moyenne, de 16,7 ans. La cadmiémie des participants avec des plaques d'athérome était significativement plus élevée ($0,53 \pm 0,58 \mu\text{g/L}$ vs $0,42 \pm 0,49 \mu\text{g/L}$; $p < 0,001$). Un excès de risque d'accident vasculaire cérébral était associé à la fois à la présence de plaques d'athérome à l'inclusion (HR : 1,44 ; IC 95 % : 1,09-1,90) et à la cadmiémie : HR : 1,66 (IC 95 % 1,01-2,72) pour les individus du 4^e quartile de la distribution de la cadmiémie, comparés à ceux du 1^{er} quartile, après ajustement sur divers facteurs de confusion, dont l'âge et le statut tabagique. Pour les individus qui avaient une athéromatose carotidienne à

l'inclusion et dont la cadmiémie était dans le 4^e quartile de la distribution, le risque d'accident vasculaire cérébral était de 2,88 (IC 95 % : 1,79-4,63) (230).

- Une étude observationnelle prospective a inclus (entre 1991 et 1994) 4 378 participants des deux sexes, âgés de 48 à 68 ans. La concentration du cadmium a été mesurée dans le sang total sur un échantillon prélevé à l'inclusion. Les cas incidents d'insuffisance cardiaque et de fibrillation auriculaire ont été dénombrés au cours des 17 années suivant l'inclusion. Les incidences de ces pathologies chez les individus du 4^e quartile de la distribution de la cadmiémie ($\geq 0,48 \mu\text{g/L}$) ont été comparées à celles observées chez les individus du 1^{er} quartile ($\leq 0,15 \mu\text{g/L}$). Le risque d'insuffisance cardiaque était significativement élevé dans le 4^e quartile et le restait après ajustement sur les principaux facteurs de confusion, dont l'âge et le statut tabagique (HR : 1,95 ; IC 95 % : 1,02-3,71). Chez les individus qui n'avaient jamais fumé, un excès de risque voisin était observé, mais il n'atteignait pas la significativité statistique. Aucune association de la cadmiémie avec le risque de fibrillation auriculaire n'a été observée (259).
- Dans une autre étude prospective, de méthodologie semblable à la précédente, une cohorte de 4 819 individus, âgés de 46 à 67 ans à l'inclusion (1991-1994), a été suivie jusqu'en 2010 et tous les accidents ou maladies cardiovasculaires incidents (quel qu'en soit le type) ont été comptabilisés. Comme dans les études précédentes, la cadmiémie avait été mesurée à l'inclusion. Les incidences des accidents cardiovasculaires chez les individus du 4^e quartile de la distribution de la cadmiémie ($\geq 0,5 \mu\text{g/L}$) ont été comparées à celles observées chez les individus du 1^{er} quartile ($< 0,17 \mu\text{g/L}$). Après ajustement sur les facteurs de confusion possibles, les risques d'accident coronarien (HR : 1,9 ; IC 95 % : 1,2-2,9), d'infarctus du myocarde (HR : 1,8 ; IC 95 % : 1,2-2,8), d'accident vasculaire cérébral (HR : 2,1 ; IC 95 % : 1,3-3,2), d'accident vasculaire cérébral ischémique (HR 2,1 ; IC 95 % : 1,3-3,3), de décès du fait d'un accident ou d'une maladie cardiovasculaire (HR : 1,9 ; IC 95 % : 1,1-3,2) étaient significativement augmentés chez les individus du 4^e quartile. Les HR estimés dans le sous-groupe des participants n'ayant jamais été fumeurs étaient du même niveau et statistiquement significatifs (228).
- Une étude cas-témoins nichée dans cette cohorte a comparé les cadmiémies à l'inclusion dans la cohorte de 297 cas d'anévrisme aortique et de témoins appariés sur l'âge à l'inclusion, le sexe et l'année d'inclusion dans la cohorte (2 témoins par cas). Le risque d'anévrisme aortique chez les participants du 3^e tertile de la distribution de la cadmiémie ($> 0,31 \mu\text{g/L}$) était 2,5 fois plus élevé (IC 95 % : 1,3-5,0) que chez ceux du 1^{er} tertile, après ajustement sur les facteurs de confusion habituels. Chez les individus n'ayant jamais fumé, aucun excès de risque n'était observé (OR : 0,5 ; IC 95 % : 0,2-1,2), ce qui indique probablement une prise en compte imparfaite du tabagisme comme facteur de confusion (260).
- Une étude transversale a enrôlé, entre 2013 et 2018, 5 627 personnes âgées de 50 à 64 ans. Chacune d'entre elles a eu un examen tomodensitométrique thoracique, avec dénombrement des calcifications coronariennes et un dosage de cadmium dans le sang total. Quand la prévalence des calcifications coronariennes chez les individus du 4^e quartile de la distribution de la cadmiémie ($\geq 0,39 \mu\text{g/L}$) était comparée à celle des individus du 1^{er} quartile, elle était discrètement, mais significativement plus élevée avec un ratio de prévalence de 1,1 (IC 95 % : 1,0-1,3), après prise en compte des possibles facteurs de confusion. Quand seules les 2 446 personnes n'ayant jamais fumé étaient prises en compte, le ratio de prévalence restait le même, mais l'élévation n'était plus statistiquement significative (IC 95 % : 0,9-1,3) (261).

Une récente publication danoise rapporte l'incidence de l'insuffisance cardiaque dans un échantillon de 600 femmes et 600 hommes issus d'une cohorte de 19 394 personnes, âgées de 50-64 ans à l'inclusion et déclarant n'avoir jamais fumé (262). La cadmiurie a été mesurée à l'inclusion. Elle était faible chez la plupart des participants (médiane : $0,20 \mu\text{g/g}$ créatinine ; 75^e percentile : $0,32 \mu\text{g/g}$ créatinine). Au total, 958 cas incidents ont été dénombrés. Le risque d'insuffisance cardiaque augmentait

avec la CdU à l'inclusion, mais après stratification en fonction du sexe, il apparaissait que cet effet n'était observable que chez les hommes ; chez ces derniers, le rapport de risque (HR) entre les participants du 4^e et du 1^{er} quartile de la distribution de la CdU était de 2,0 (IC 95 % : 1,2-3,2). Les facteurs de confusion pris en compte dans l'analyse étaient l'indice de masse corporelle, le niveau d'études et la concentration urinaire de cotinine chez tous les participants, le statut ménopausique chez les femmes, tous ces paramètres n'étant évalués qu'à l'inclusion. La limitation de l'association CdU-risque d'insuffisance cardiaque aux hommes est évocatrice de facteurs de confusion non ou incomplètement pris en compte (alimentation, variations du BMI, pathologies associées, co-expositions à d'autres substances chimiques...).

7.2.3.3. Synthèse

Globalement, les résultats des études publiées depuis la fin des années 2000 indiquent, généralement, une association positive entre l'élévation de la cadmiémie et les risques de divers indicateurs de pathologies cardiovasculaires : mortalité par maladie cardiovasculaire, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, pathologies coronariennes, infarctus du myocarde, athéromatose carotidienne, accident vasculaire cérébral, anévrisme aortique, artérite des membres inférieurs. L'association d'un excès de risque de ces pathologies avec l'élévation de la CdU est bien plus inconstamment retrouvée et la disparition de nombreuses associations avec l'élévation de la cadmiémie quand leur caractérisation est limitée aux personnes n'ayant jamais fumé est très évocatrice d'une prise en compte imparfaite du tabagisme comme facteur de confusion. La plupart des études disponibles souffrent, en outre, de quelques autres insuffisances méthodologiques. Les plus importantes et les plus constantes sont la caractérisation de l'exposition au cadmium par un unique dosage et l'absence de prise en compte des co-expositions (en particulier, aux autres éléments qui ont une toxicité cardiovasculaire documentée).

7.2.4. Diabète

Le pancréas est l'un des organes où le cadmium se concentre (voir section 5.1.2). Des études expérimentales montrent l'induction de pancréatite et/ou des troubles de la régulation glycémique, par l'administration répétée de cadmium, chez le rat (1, 263).

Les données épidémiologiques disponibles sont toutes issues de publications postérieures à 2000 et pour la plupart, de la dernière décennie.

Plusieurs études transversales ont montré des associations positives entre les concentrations de cadmium dans les urines (264-271) ou le sang (272, 273) et le risque de diabète de type 2 ou celui de troubles de la régulation glycémique (274-276). Une étude cas-témoins montre une augmentation du risque de diabète avec la concentration de cadmium dans le sang total (277). Cependant, d'autres études transversales ou cas-témoins sont négatives (276, 278-282). De même, plusieurs études de cohortes rétrospectives ou prospectives n'ont pas trouvé d'association entre la CdU ou la concentration de cadmium dans le sang total et le risque de diabète (283-287).

Plusieurs méta-analyses ont étudié l'association de la concentration de cadmium dans le sang total ou de la CdU, avec les risques de diabète de type 2 ou de troubles de la régulation glycémique :

- La première de ces méta-analyses a été publiée en 2017 et elle était ciblée sur le risque de diabète (288). Elle n'a pas montré d'association statistiquement significative entre le risque de diabète et la concentration de cadmium dans le sang total (5 études ; OR : 1,16 ; IC 95 % : 0,84-1,62) ou la CdU (7 études ; OR : 1,19 ; IC 95 % : 0,83-1,71).
- La deuxième méta-analyse a été publiée en 2019 (289) :
 - pour la caractérisation de l'association entre la concentration sanguine de cadmium et le risque de diabète, elle utilise les 5 mêmes études que la méta-analyse précédente. Elle identifie un OR

global de 1,29 (IC 95 % 0,94-1,75), donc un peu différent de celui calculé par Wu *et al.* en 2017 (288), mais la vérification des données utilisées dans cette deuxième méta-analyse montre que l'OR retenu pour l'étude de Barregard *et al.* (2013) est erroné, ce qui explique la différence entre les deux méta-analyses ;

- pour la caractérisation de l'association du risque de diabète avec la CdU, les études incluses sont les 5 déjà utilisées par la précédente méta-analyse et deux supplémentaires. L'OR global calculé est de 1,31 (IC 95 % : 1,02-1,69), mais pour plusieurs des études incluses, les données utilisées dans la méta-analyse sont incorrectes.
- La 3^e méta-analyse a été publiée en 2022 (290) :
- dix jeux de données issus de 9 études sont utilisés pour la caractérisation de l'association de la cadmiémie avec le risque de diabète. L'OR global est de 1,24 (IC 95 % : 0,96-1,59) ;
 - pour la caractérisation de l'association du risque de diabète avec la CdU, ce sont 17 jeux de données, issus de 15 études, qui ont été employés. L'OR global est à la limite de la significativité : 1,21 (IC 95 % : 1,00-1,45). Une méta-analyse de la relation dose-réponse indiquait, par comparaison avec l'absence d'exposition du cadmium, des risques relatifs (RR) de 1,07 (IC 95 % : 0,95-1,20), 1,13 (IC 95 % : 0,91-1,41), 1,25 (IC 95 % : 0,90-1,72) et 1,42 (IC 95 % : 0,93-2,17) pour des CdU de respectivement 0,5 µg/g créatinine, 1 µg/g créatinine, 2 µg/g créatinine, et 4 µg/g créatinine ;
 - la même publication fait également la méta-analyse des études de l'association entre la CdU et le risque de prédiabète, défini selon les critères de l'*American Diabetes Association*³⁴. Cette méta-analyse a inclus 10 jeux de données issus de 8 études et elle montre un excès de risque significatif quand les groupes les plus exposés de chaque étude sont comparés aux groupes les moins exposés correspondants : OR global 1,41 (IC 95 % : 1,15-1,73) (290). Une méta-analyse de la relation dose-réponse indiquait, par comparaison avec l'absence d'exposition du cadmium, des risques relatifs (RR) de 1,12 (IC 95 % : 1,03-1,21), 1,23 (IC 95 % : 1,06-1,43), 1,40 (IC 95 % : 1,12-1,76) et 1,55 (IC 95 % : 1,21-2,1,99) pour des CdU de respectivement 0,5 µg/g créatinine, 1 µg/g créatinine, 2 µg/g créatinine, et 4 µg/g créatinine.

7.2.4.1. Synthèse

Globalement, il y a des preuves limitées d'associations positives entre la CdU et les risques de diabète de type 2 et de prédiabète. L'excès de risque associé aux faibles niveaux de CdU est faible (et pour le diabète, il n'est pas statistiquement significatif). En outre, il n'y a pas de preuve que ces associations soient causales. En effet, il est plausible que les troubles de la régulation glycémique ne soient associés à l'élévation de la CdU que parce qu'ils ont un ou des déterminants communs, par exemple alimentaires.

7.2.5. Effets neurologiques

Des publications nord-américaines anciennes rapportent des altérations cognitives et des troubles du comportement, associés à l'augmentation de la concentration capillaire de cadmium, chez des enfants et des jeunes militaires (1). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, en raison de l'inadéquation de l'IBE utilisé (voir section 6.2.3) et de l'absence de prise en compte ou de la prise en compte partielle des principaux facteurs de confusion dans ces études. La barrière hémato-encéphalique étant très peu perméable au cadmium (voir section 5.1.2), la probabilité d'effets neurotoxiques centraux est, *a priori*, faible. Des études plus récentes, utilisant des IBE plus appropriés (CdU ou concentration du

³⁴ Hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) entre 5,7 et 6,4 % ; glycémie à jeun entre 1 et 1,25 g/L ; test de tolérance au glucose avec une glycémie à H2 comprise entre 1,40 g/L et 1,99 g/L.

cadmium dans le sang total) et prenant mieux en compte les principaux facteurs de confusion ont eu des résultats contradictoires.

La plupart ont été conduites chez des enfants.

- Cao *et al.* n'ont pas observé d'association entre la concentration sanguine de cadmium mesurée à l'âge de 2 ans et les performances à des batteries de tests psychométriques à 2, 5 et 7 ans d'âge (291).
- Ciesiselski *et al.* ont comparé les prévalences des troubles de l'apprentissage de la lecture et des troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les enfants âgés de 6 à 15 ans du 1^{er} et du 4^e quartile de la CdU dans la cohorte Nhanes 1999-2004. Après ajustement sur les principaux facteurs de confusion, ils ont observé un OR significativement élevé de troubles de l'apprentissage de la lecture (3,21 ; IC 95 % : 1,43-7,17), mais pas de TDAH (OR : 0,67), associé à l'élévation de la CdU (292).
- Dans une étude conduite chez des enfants de 6-9 ans résidant dans le sud de l'Espagne, l'augmentation de la CdU était significativement associée à une diminution du quotient intellectuel (QI), mais seulement chez les garçons (293).
- Dans une étude conduite au Bangladesh, la cadmiurie d'enfants de 5 ans était significativement et négativement associée à leurs performances dans une batterie de tests psychométriques. Les associations étaient semblables à celles observées avec la cadmiurie de la mère pendant le premier trimestre de la grossesse, mais moins fortes qu'elles (294). Cette étude a été répétée chez des enfants de 10 ans et chez les garçons, la comparaison des QI des enfants du 1^{er} et du 3^e tertile montrait une diminution de 7 points (IC 95 % : 2,7-11), associée à l'élévation de la CdU (295).

Les études conduites chez des adultes sont plus rares.

- Une étude transversale conduite dans une cohorte de 31 salariés exposés au cadmium a montré un ralentissement psychomoteur et des troubles de l'attention et de la mémoire chez ceux dont la cadmiurie était la plus élevée (296).
- Dans une étude transversale suédoise, conduite en 1994-1996 dans une cohorte de 763 personnes âgées (moyenne : 88,4 ans) d'un quartier de Stockholm, il n'a pas été observé d'association entre la concentration sanguine de cadmium et l'altération des performances cognitives (mesurées par la batterie MMSE) (297).
- De même, une étude transversale conduite aux États-Unis, au sein de la cohorte Nhanes 1999-2002, dans un groupe de 498 participants âgés de 60 à 84 ans, n'a pas montré d'association entre la concentration sanguine de cadmium et les performances au module DSC de la WAIS-III (298).
- En revanche, une étude semblable à la précédente, mais conduite au sein de la cohorte Nhanes 2011-2014 et utilisant une batterie de tests cognitifs un peu différente, a montré une association négative entre la concentration sanguine de cadmium et les performances cognitives chez les 2 068 participants, âgés de plus de 60 ans. Cette association persistait après ajustement sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le niveau d'études, le niveau socio-économique, le statut marital, la consommation d'alcool, les antécédents de diabète, d'hypertension artérielle et de maladie coronarienne (299).
- Une autre étude conduite en population générale, aux États-Unis, au sein de la cohorte Nhanes 1988-1994, a inclus 5 572 personnes âgées de 20 à 59 ans pour lesquelles on disposait d'une mesure de la CdU et de tests psychométriques évaluant les capacités visuo-motrices, l'attention et la mémoire à court terme. Elle a montré des associations négatives entre la CdU et les performances aux trois tests, mais celles-ci disparaissaient presque toutes après ajustement sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le niveau d'études, le niveau socio-économique, le statut tabagique, la concentration sérique de cotinine et la plombémie. L'altération de l'attention restait, cependant,

significativement associée à l'augmentation de la CdU, chez les non-fumeurs n'ayant jamais fumé, après ajustement sur les autres facteurs de confusion (300).

- Une étude semblable à la précédente a été conduite au sein de la cohorte Nhanes 2011-2014. Elle a inclus 840 participants, âgés d'au moins 60 ans, et a montré une association négative entre la CdU et les performances au *Digit symbol substitution test* (DSST) qui évalue la mémoire de travail, l'attention et la vitesse de traitement des informations. Cette association persistait après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'études, le statut socio-économique, le statut marital, l'indice de masse corporelle, l'origine ethnique, le statut tabagique, les antécédents d'insuffisance rénale, d'hypertension artérielle et de diabète (301).

Par ailleurs, plusieurs études ont rapporté des troubles cognitifs associés à l'exposition *in utero* au cadmium. Leurs résultats sont présentés dans la section 7.2.8.

Plusieurs études ont rapporté une association de l'élévation de la concentration de cadmium dans le sang total avec le risque de troubles anxio-dépressifs, mais plusieurs autres sont négatives et celles qui sont positives ne prennent pas en compte (ou pas correctement en compte) le tabagisme comme facteur de confusion (302).

La méta-analyse de 6 études n'a pas montré d'association entre la CdU et le risque de maladies du spectre de l'autisme (303). C'est ce que confirme une récente revue systématique qui a identifié :

- 17 études comparant les concentrations capillaires de cadmium chez des personnes souffrant de maladies du spectre de l'autisme et chez des témoins ; 6 montraient une association positive, 5 une association négative et 6 ne montraient pas d'association ;
- 7 études comparant des concentrations sanguines (sang total, érythrocytes, sérum ou plasma) chez des cas et des témoins ; 5 montraient une association positive, 1 pas d'association et la dernière une association négative ;
- 7 études comparant des concentrations urinaires de cadmium chez les cas et les témoins : 2 montraient une association positive, deux une association négative et les 3 autres aucune association (304).

7.2.6. Autres effets systémiques

7.2.6.1. Anémie

Une discrète diminution de la concentration d'hémoglobine a été rapportée chez des travailleurs exposés au cadmium, indépendamment de l'existence d'une atteinte rénale (93), mais inversement plusieurs études ne montrent aucun effet hématologique chez des travailleurs exposés, même fortement (1). Par ailleurs, dans le cadre de la maladie itai-itai, une anémie normochrome et normocytaire était fréquemment présente et probablement explicable par un déficit en érythropoïétine (305). Expérimentalement, l'administration orale de fortes doses de cadmium à des petits rongeurs a induit une anémie, mais par carence martiale, du fait de la compétition du fer et du cadmium pour leur absorption digestive (1), ce qui n'est un mécanisme envisageable que dans le cas, improbable chez l'Homme, d'apports digestifs massifs et prolongés de cadmium.

7.2.6.2. Effets hépatiques

Bien que le foie soit, avec les reins, un des organes où les concentrations de cadmium sont les plus élevées, des effets hépatotoxiques ne sont observés qu'en cas d'exposition massive et elles sont généralement modérées (voir section 7.1). La résistance du foie aux effets toxiques du cadmium s'explique très probablement par le fait qu'il est le site de la synthèse de la métallothionéine (MT), protéine

porteuse du cadmium, qui permet sa distribution dans les autres tissus et qui préserve les hépatocytes, puisque c'est le cadmium libre et ionisé qui est cytotoxique (1).

7.2.7. Effets respiratoires

Les effets respiratoires du cadmium sont seulement observés quand il est inhalé et sont consécutifs à l'irritation produite par un grand nombre de ses composés inorganiques.

Ces effets irritants des fumées d'oxyde de cadmium pour l'arbre respiratoire sont l'une des composantes principales des troubles respiratoires observés en cas d'intoxication aiguë (voir section 7.1.2).

Chez les travailleurs, l'exposition répétée aux fumées ou aux poussières d'oxyde de cadmium (ou de sels de cadmium) des voies respiratoires peut être à l'origine d'une rhinite chronique et d'une hyposmie ou d'une anosmie, d'une sinusite, d'une pharyngite et/ou d'une laryngite chroniques (1, 14). L'irritation répétée des bronches peut entraîner une bronchopneumopathie obstructive et les lésions alvéolaires produites par les particules irritantes aboutir à un emphysème. De nombreuses études conduites en milieu de travail documentent ces risques. Les premières étaient critiquables parce qu'elles ne prenaient pas ou prenaient mal en compte le tabagisme qui est un facteur de confusion majeur. Cependant, des études plus récentes (conduites après le milieu des années 1970) sont méthodologiquement acceptables, en particulier dans la prise en compte des facteurs de confusion et elles montrent toujours des excès de risque d'altérations fonctionnelles respiratoires (diminutions des débits et à un moindre degré de la capacité vitale, augmentation du volume résiduel, diminution de la diffusion alvéolo-capillaire), associées à l'exposition au cadmium (1).

Dans une cohorte de travailleurs exposés au cadmium dans une usine produisant des alliages, des relations dose-réponse ont pu être caractérisées pour le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), le rapport de Tiffeneau, le volume résiduel (VR) et la diffusion alvéolaire (TLCO et TLCO/Va). L'indicateur le plus sensible était le rapport TLCO/Va (306).

Dans une entreprise produisant des alliages de cadmium pour le brasage, comparativement à des témoins appariés (en particulier, sur le tabagisme), une augmentation de 7 % du VR a été observée, pour une moyenne d'exposition cumulée de 500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.années et une CdU moyenne de 3 $\mu\text{g}/\text{L}$ (307). C'est sur cette étude que s'est fondé le *Scientific Committee on Occupational Exposure Limits* (SCOEL), en 2010, pour proposer une valeur limite d'exposition professionnelle pour une exposition de 8 heures (VLEP 8 heures), fondée sur des effets non cancérogènes, de 4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$: en considérant que la durée de l'exposition professionnelle était au maximum de 40 ans et en appliquant un facteur d'incertitude de 3 (308). L'étude de référence et le point de départ retenus par le SCOEL pour la proposition de valeurs de référence pour la protection contre les effets respiratoires du cadmium ont également été considérés comme pertinents par les experts de l'IUPAC en 2018 (93), le DECOS (*Dutch Expert Committee on Occupational Safety*) en 2019 et par l'*European Chemicals Agency* (ECHA), en 2020 (210).

Les concentrations atmosphériques de cadmium qui ont été à l'origine de pathologies respiratoires chez des travailleurs et après des expositions prolongées sont de l'ordre du $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ou de la dizaine de $\mu\text{g}/\text{m}^3$. En conséquence, il est improbable que des effets respiratoires soient observables du fait d'expositions environnementales, puisque les concentrations atmosphériques habituelles dans l'air ambiant ou l'air intérieur sont, généralement, de l'ordre du ng/m^3 ou de la fraction de ng/m^3 (voir section 3.1.2).

7.2.8. Synthèse

Les effets toxiques associés à l'exposition chronique au cadmium les mieux documentés sont les effets rénaux. Le cadmium, chez l'animal et chez l'Homme, produit des atteintes tubulaires et glomérulaires (niveau de preuve : 1). C'est la tubulopathie proximale qui est la lésion la plus marquée. Elle se traduit d'abord par une fuite urinaire de protéines de faibles poids moléculaires et une enzymurie, puis dans les formes plus sévères, par une fuite phosphocalcique (qui peut se compliquer de lithiase urinaire et de déminéralisation osseuse), une aminoacidurie et une glycosurie (niveau de preuve : 1). L'intensité de la fuite tubulaire de protéines de faibles poids moléculaires est proportionnelle à la sévérité des lésions tubulaires. Au cours des dernières décennies, de très nombreuses études épidémiologiques ont documenté l'association de cette protéinurie tubulaire à la charge corporelle de cadmium. La majorité de ces études a utilisé la CdU comme indicateur de la charge corporelle de cadmium et la concentration urinaire de B2M comme indicateur de l'atteinte tubulaire rénale et de sa sévérité. Une méta-analyse conduite par l'EFSA (2009) de 35 de ces études, concernant 165 groupes d'individus et environ 30 000 personnes, a permis d'identifier une BMD05 d'environ 4 µg/g créatinine de la CdU, pour le risque d'atteinte tubulaire rénale, définie comme le dépassement du seuil de 300 µg/g créatinine pour la concentration urinaire de B2M et/ou comme le dépassement du 95^e percentile de la distribution de la concentration urinaire de B2M dans l'ensemble de la population d'étude (niveau de preuve : 2).

Le cadmium peut être à l'origine de déminéralisation osseuse par divers mécanismes : dans le contexte d'une intoxication sévère, l'atteinte tubulaire rénale est à l'origine d'une fuite phosphocalcique dans les urines ; la diminution de la calcémie qui en résulte induit la sécrétion d'hormone parathyroïdienne qui stimule l'activité ostéoclastique et augmente la résorption osseuse ; par ailleurs, le cadmium inhibe la synthèse de vitamine D3, ce qui entraîne des diminutions de l'absorption digestive de calcium et de sa fixation osseuse ; en outre, en cas d'exposition forte, par voie digestive, le cadmium inhibe l'absorption du calcium, par compétition sur le système de transport actif qui assure leur passage systémique (niveau de preuve : 1). Le cadmium a aussi un effet déminéralisant direct sur l'os et celui-ci est expérimentalement détectable pour de faibles doses d'exposition. Les effets déminéralisants du cadmium ont été cliniquement et épidémiologiquement objectivés par de nombreuses études chez l'Homme, depuis plus de 50 ans, mais généralement, dans le cadre d'intoxications sévères et associés à une atteinte tubulaire rénale. À partir du début des années 2000, des études conduites en population générale ont caractérisé les associations des risques de déminéralisation osseuse et de fracture avec la charge corporelle de cadmium (généralement évaluée par la CdU) et pour de faibles niveaux d'exposition. Une association positive entre la CdU et les risques de déminéralisation osseuse (caractérisée par la mesure de la densité osseuse) et de fractures a assez constamment été observée, mais en deçà de 2 µg/g créatinine (CdU), seulement chez les hommes de plus de 60 ans et les femmes de plus de 50 ans. Dans ces populations de personnes âgées (et/ou ménopausées quand il s'agit de femmes), des LOAEL très bas sont rapportés (CdU < 0,2 µg/g créatinine). Les auteurs des études publiées invoquent généralement une sensibilité plus marquée des personnes âgées aux effets déminéralisants du cadmium pour expliquer leurs résultats, mais sans proposer d'hypothèse mécanistique qui soutienne cette assertion. Une explication alternative, plus probable, est que ce n'est pas l'élévation de la CdU (traduisant une augmentation parallèle de la charge corporelle de cadmium) qui produit la déminéralisation osseuse, mais à l'inverse la déminéralisation osseuse, chez les personnes âgées et/ou ménopausées, qui entraîne une libération du cadmium osseux et une élévation de la CdU ; un mécanisme complémentaire associé pourrait être l'augmentation de l'absorption digestive du cadmium, du fait du traitement suppléatif des personnes âgées atteintes d'ostéoporose, par la vitamine D (niveau de preuve 4).

À partir de la fin des années 2000, d'assez nombreuses études ont analysé les associations de la CdU ou de la concentration de cadmium dans le sang total, avec les risques de divers effets délétères cardiovasculaires, en population générale (maladie coronarienne, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral, athéromatose artérielle, artérite des membres inférieurs, anévrisme aortique...). Les études utilisant la concentration du cadmium dans le sang total comme indicateur de la charge corporelle sont généralement positives ; celles utilisant la CdU, généralement négatives. Par ailleurs, les associations observées avec la concentration de cadmium dans le sang total disparaissent presque toutes, quand leur caractérisation est limitée à la fraction de la population d'étude, constituée par les personnes n'ayant jamais fumé, ce qui est évocateur d'une prise en compte imparfaite du tabagisme dans les études positives. En outre, la plupart des études publiées souffrent d'insuffisances méthodologiques dont les plus importantes et les plus constantes sont la caractérisation de l'exposition par un dosage sanguin unique et l'absence de prise en compte des co-expositions éventuelles (en particulier, à d'autres éléments dont la toxicité cardiovasculaire est bien documentée) [niveau de preuve 4].

À partir du début des années 2000, d'assez nombreuses études épidémiologiques, conduites en population générale, ont recherché une association entre le risque de diabète ou de prédiabète et la CdU ou la concentration de cadmium dans le sang total. Elles ont inconstamment montré une association positive entre la CdU et les risques de diabète de type 2 et de prédiabète, avec des excès de risque faibles et qui n'étaient généralement pas statistiquement significatifs, aux concentrations de CdU habituelles en population générale. En outre, il est incertain que l'association de la CdU avec les troubles de la régulation glycémique observés soit causale : parce que ces deux phénomènes ont des déterminants communs, en particulier alimentaires (niveau de preuve : 4).

Un petit nombre d'études transversales montrent une association de l'élévation de la CdU ou de la concentration de cadmium dans le sang total avec celle du risque d'altérations cognitives (niveau de preuve 3).

L'oxyde et de nombreux sels de cadmium sont irritants pour les voies respiratoires. Ces effets irritants pour l'arbre respiratoire sont documentés expérimentalement et chez l'Homme, dans le cadre d'expositions professionnelles (niveau de preuve : 1). Les concentrations atmosphériques de cadmium qui sont associées à des excès de risque de pathologies respiratoires, chez les travailleurs exposés, sont de l'ordre du $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ou de la dizaine de $\mu\text{g}/\text{m}^3$, ce qui rend improbable d'observer un retentissement respiratoire de l'exposition au cadmium de l'air ambiant ou de l'air intérieur, où les concentrations sont généralement de l'ordre du ng/m^3 , de la fraction de ng/m^3 et au plus de la dizaine de ng/m^3 .

7.3. Effets sur la reproduction

7.3.1. Effets sur la fertilité

La toxicité testiculaire du cadmium est très bien documentée expérimentalement, chez le rat et la souris. Elle est observée, même après une administration unique, quand celle-ci est d'une forte dose ($> 50 \text{ mg}/\text{kg p.c.}$) (1). Après administration répétée, elle est rapportée, dès $5\text{-}10 \text{ mg}/\text{kg p.c.}/\text{j.}$ pendant 10 à 16 semaines. Les effets observés sont une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes, puis une nécrose des tubes séminifères (1).

Chez l'homme, plusieurs études ont montré une association positive entre la concentration sanguine de cadmium et les concentrations sériques de testostérone, de LH et de FSH, mais les principaux facteurs de confusion (tabagisme, co-exposition à d'autres métaux, en particulier) n'étaient pas toujours bien pris en compte (1, 309). Une étude récente, conduite dans une cohorte de 5 383 hommes, échantillon représentatif des hommes résidant dans 17 des provinces chinoises, a montré des

associations positives entre les concentrations sanguine ou urinaire de cadmium, d'une part, la concentration sérique de testostérone et le rapport des concentrations sériques de testostérone et d'œstradiol (T/O), d'autre part ; ces associations persistaient après prise en compte des principaux facteurs de confusion ; les moyennes géométriques de la CdU et de la concentration sanguine du cadmium dans la cohorte étaient respectivement de 0,53 µg/g créatinine et 1,23 µg/L) (310).

Plusieurs études chez l'homme ont rapporté une diminution de la qualité du sperme (diminution de la motilité des spermatozoïdes, augmentation des formes anormales), associée à l'augmentation de la concentration sanguine de cadmium, mais d'autres sont négatives (1, 309). De même, plusieurs études ont recherché une association entre la concentration de cadmium dans le liquide séminal d'une part, la qualité du sperme, d'autre part. Leurs résultats sont contradictoires (311, 312). Une méta-analyse de 13 de ces études montre une concentration significativement plus élevée de cadmium, dans le liquide séminal des hommes qui ont des problèmes de fertilité, lorsqu'ils sont comparés à des hommes qui n'en ont pas (313).

Expérimentalement, chez les petits rongeurs, des effets sur la fertilité des femelles n'ont été observés que pour des expositions à des fortes doses, plus élevées que celles produisant des effets sur la fertilité des mâles et suffisantes pour être aussi à l'origine d'autres effets systémiques (1). Chez l'Homme, une étude prospective a montré une diminution de la fécondabilité associée à l'élévation de la cadmiémie, chez des femmes jeunes suivies, pendant 12 mois, mais une autre étude, utilisant le même protocole, est négative (314).

Dans l'Union européenne, le cadmium et ses composés inorganiques sont classés pour leurs effets sur la fertilité : en catégorie 1B pour les composés les plus hydrosolubles (chlorure, sulfate, hydroxyde...), en catégorie 2 pour les autres (cadmium élémentaire, oxyde...).

7.3.2. Effets sur la grossesse et le développement

De nombreuses études, conduites chez le rat et la souris, documentent des effets fœtotoxiques (petits poids de naissance et retards d'ossification) et tératogènes (squelettiques : notamment sirénomélie (fusion des membres postérieurs), amélie (absence d'un ou plusieurs membres), dysplasies des os de la face, palatoschisie, malformations de la queue... ; exentération ; cryptorchidie (1)). L'indicateur le plus sensible de la toxicité du cadmium pour le développement, chez les petits rongeurs, semble être l'altération du neurodéveloppement : une diminution de l'activité motrice et des performances au rotarod (tige tournante) est rapportée chez des rats exposés *in utero* au cadmium, dès 40 µg/kg p.c./j (par voie orale) (1).

Une méta-analyse a inclus 9 études de l'association de la concentration sanguine de cadmium de femmes enceintes et du risque d'avortement spontané. Elle montre une association positive statistiquement significative (315). Cependant, les études incluses sont d'une grande hétérogénéité, tant du point de vue des niveaux de cadmiémie que de celui de la prise en compte des facteurs de confusion.

Une autre méta-analyse a inclus 10 études du risque de prématurité, associé à l'exposition au cadmium pendant la grossesse. Chaque étude comparait les fréquences de la prématurité dans les fractions les plus exposées et les moins exposées de la population d'étude. L'IBE utilisé était la concentration du cadmium dans le sang total (3 études), dans le plasma (3 études) ou dans les urines (4 études). Les méta-OR correspondants étaient de 1,19 (IC 95 % : 0,95-1,47), 1,43 (IC 95 % : 0,70-2,95) et 1,32 (0,98-1,78) (316).

Trois méta-analyses récentes ont recherché une association entre l'exposition au cadmium et le risque de petit poids de naissance :

- La première a inclus 11 études, dont 6 utilisaient la CdU comme IBE (7 jeux de données) et 5 la concentration du cadmium dans le sang total. Quel que soit l'IBE employé, il était mesuré chez la mère, pendant la grossesse. Quand les fractions les plus exposées des populations incluses étaient comparées aux moins exposées, les méta-OR étaient voisins pour la CdU (OR : 1,12 ; IC 95 % : 1,03-1,22) et la cadmiémie (OR 1,13 ; IC 95 % : 0,74-1,72). Cependant, l'excès de risque n'était statistiquement significatif qu'avec la CdU. Une augmentation de 50 % de la CdU était associée à une diminution de seulement 6,15 g du poids de naissance (317).
- La deuxième méta-analyse a inclus 22 études qui utilisaient différents IBE : CdU de la mère pendant la grossesse (7 études), cadmiémie de la mère pendant la grossesse (10 études), concentration de cadmium dans le sang du cordon (5 études), concentration de cadmium dans le placenta (4 études). Le poids de naissance était négativement associé à tous les indicateurs, mais cette association n'était statistiquement significative qu'avec la cadmiémie de la mère pendant la grossesse (318). Dans la même publication, les auteurs présentent des méta-analyses des études de l'association de l'exposition au cadmium (ou de sa charge corporelle) avec la taille et avec la circonférence crânienne à la naissance.
 - Concernant la taille à la naissance, la méta-analyse a inclus 5 études où l'IBE utilisé est la CdU chez la mère pendant la grossesse, 6 études où c'est la cadmiémie de la mère pendant la grossesse et 3 études où c'est la concentration du cadmium dans le sang du cordon. Quel que soit l'IBE utilisé, il n'a pas été observé d'association avec la taille du nouveau-né à la naissance (318).
 - Concernant la circonférence crânienne, les études incluses dans la méta-analyse étaient au nombre de 4, 4 et 3 pour la CdU, la cadmiémie (de la mère dans les deux cas) et la concentration du cadmium dans le sang du cordon respectivement. Quel que soit l'IBE utilisé, il n'a pas été observé d'association avec la circonférence crânienne (318).
- Une troisième méta-analyse a inclus 6 études du risque de petit poids de naissance (< 10 % du poids attendu), mais en prenant en compte la durée de la grossesse pour éliminer l'interférence de la prématurité. Les études sélectionnées utilisaient toutes la concentration de cadmium dans le sang total de la mère, pendant la grossesse, comme IBE. Le poids de naissance était significativement plus faible pour les cadmiémies les plus élevées (méta-OR : 1,31 ; IC 95 % : 1,16-1,47) (319).

Plusieurs études épidémiologiques confirment la toxicité du cadmium pour le neurodéveloppement, identifiée chez les petits rongeurs :

- Une étude chinoise a montré une association négative entre la concentration de cadmium dans le sang du cordon et le QI des enfants à 4,5 ans, persistant après ajustement sur les principaux facteurs de confusion (320).
- Le suivi de 1 305 paires mère-enfant, au Bangladesh, a également montré une association négative entre la cadmiémie de la mère en début de grossesse et le QI de l'enfant à 5 ans (294), mais pas à 10 ans (295).
- Une étude espagnole a caractérisé une association négative entre la CdU mesurée au 1^{er} trimestre ou au 3^e trimestre de la grossesse, chez les mères et les performances cognitives de leurs enfants à l'âge de 4 ans (321).
- Une étude conduite en Corée du Sud et incluant 119 paires mère-enfant a montré une association négative entre la cadmiémie de la mère en début de grossesse et le QI des enfants à l'âge de 5 ans (322).
- Une étude chinoise a montré une association négative entre la cadmiémie mesurée à l'accouchement chez les mères et la sociabilité de leurs enfants à l'âge de 12 mois (mais pas leurs performances motrices ou leur acquisition du langage) (323).

- Une étude conduite en Grèce a inclus 575 paires mère-enfant et montré une association négative entre la CdU de la mère mesurée pendant la grossesse et les performances cognitives des enfants à l'âge de 4 ans. Cependant, cette association n'était présente que dans les paires où la mère était qualifiée de fumeuse, parce qu'elle avait fumé pendant la grossesse ou parce qu'elle avait été fumeuse auparavant (324).
- Dans une étude japonaise incluant 3 545 paires mère-enfant, la cadmiémie de la mère au 2^e ou 3^e trimestre de la grossesse était négativement associée à certains paramètres du développement psychosocial des enfants, à l'âge de 2 ans :
 - les performances motrices des garçons ;
 - l'âge théorique, au vu des performances dans les tests (après prise en compte de la prématurité éventuelle), mais seulement chez les enfants de mères qui avaient fumé pendant la grossesse ;
 - les performances motrices, l'acquisition du langage, la sociabilité et les capacités d'adaptation et l'âge théorique, au vu des performances dans les tests chez les enfants des mères qui avaient développé un diabète gestationnel (325).
- Dans une étude chinoise, la concentration de cadmium a été mesurée chez 703 paires mère-enfant : chez les mères, dans le sérum et pendant la grossesse ; chez les enfants, dans les urines à l'âge de 3 ans, simultanément leurs performances psychomotrices et cognitives étaient évaluées. La concentration sérique de cadmium chez la mère était négativement associée aux performances motrices de l'enfant et la CdU de l'enfant était négativement associée à l'acquisition du langage (326).

Globalement, les données disponibles sont en faveur d'un effet neurotoxique central de l'exposition au cadmium *in utero*. La majorité des études publiées utilisent une mesure unique de la concentration du cadmium dans le sang comme indicateur de l'exposition pendant la grossesse. C'est un mauvais choix, parce que la cadmiémie est assez rapidement variable avec l'exposition externe, en particulier avec le tabagisme actif ou passif. L'utilisation de la CdU rend, très probablement, bien mieux compte de l'exposition du fœtus pendant la totalité de la grossesse, car c'est un paramètre qui est surtout influencé par la charge corporelle de cadmium et du fait de la très lente élimination de cet élément, sa charge corporelle a, elle-même, une très grande inertie. Seulement 3 des études décrites ci-dessus utilisent la CdU comme IBE. Si l'on exclut l'étude conduite au Bangladesh, dans laquelle certaines des participantes avaient une CdU franchement élevée (médiane 0,63 µg/L ; P95 : 2,1 µg/L) (294), les femmes qui ont participé aux études conduites en Grèce et en Espagne avaient des CdU du niveau de celui habituellement observé chez les femmes jeunes en Europe : médiane 0,43 µg/L et P95 1,2 µg/L dans l'étude conduite en Grèce (324) ; médiane 0,53-0,55 µg/L (selon le trimestre du prélèvement) et P75 0,73-0,75 µg/L dans l'étude espagnole (321). Cela indique la possibilité d'effets sur le neurodéveloppement à faibles doses. Cependant, les données disponibles sont peu nombreuses et présentées de telle façon qu'elles sont inutilisables pour l'identification éventuelle d'un PoD, préalable indispensable à l'élaboration d'une VTR.

Trois études, conduites respectivement au Mexique (327), aux États-Unis (328) et au Bangladesh (329) ont montré un retard pubertaire associé à l'exposition d'enfants de sexe féminin au cadmium pendant la grossesse ou l'enfance.

Dans l'Union européenne, le cadmium et ses composés inorganiques sont classés pour leurs effets sur le développement : en catégorie 1B pour les composés les plus hydrosolubles (chlorure, sulfate, hydroxyde...), en catégorie 2 pour les autres (cadmium élémentaire, oxyde...).

7.3.3. Synthèse

La toxicité testiculaire du cadmium est expérimentalement bien documentée chez l'animal (niveau de preuve : 1). Chez l'homme, plusieurs études ont montré une association de l'exposition au cadmium avec un risque d'altération de la qualité du sperme, mais d'autres sont négatives (niveau de preuve : 3). Plusieurs études (dont au moins une méthodologiquement acceptable) montrent une augmentation des concentrations sériques de testostérone, et parfois de LH et/ou de FSH, associées à l'élévation de la CdU ou de la concentration sanguine de cadmium (niveau de preuve : 3). Expérimentalement, chez les petits rongeurs, l'exposition au cadmium est associée à une altération de la fertilité des femelles, mais seulement à des doses fortes, supérieures à celles produisant une altération de la fertilité des mâles (niveau de preuve : 2). Dans l'Union européenne, le cadmium et ses composés inorganiques sont classés pour leurs effets sur la fertilité : en catégorie 1B (probablement toxique pour la fertilité, chez l'Homme), pour les composés les plus hydrosolubles (chlorure, sulfate, hydroxyde...), en catégorie 2 (possiblement toxique pour la fertilité, chez l'Homme), pour les autres (cadmium élémentaire, oxyde...).

De nombreuses études documentent les pouvoirs fœtotoxique et tératogène du cadmium, chez le rat et la souris (niveau de preuve : 1). Plusieurs études épidémiologiques et une méta-analyse indiquent un excès de risque d'avortement associé à la concentration sanguine de cadmium pendant la grossesse ; cependant, beaucoup de ces études souffrent d'insuffisances méthodologiques (niveau de preuve : 4). Une méta-analyse n'a pas montré d'excès de risque statistiquement significatif de prématurité associé à l'exposition au cadmium, quel que soit l'indicateur d'exposition utilisé (CdU ou cadmiémie). Plusieurs méta-analyses indiquent un excès de risque de petit poids de naissance, associé à l'élévation de la CdU et/ou de la cadmiémie de la mère, pendant la grossesse (niveau de preuve : 3). Sept études indiquent une association positive entre la concentration sanguine de cadmium ou la CdU de la mère pendant la grossesse et le risque de troubles cognitifs chez les enfants quelques années plus tard (niveau de preuve : 2). Ces derniers effets ont été observés pour des concentrations des IBE qui sont celles habituellement observées en population générale, mais les données publiées ne permettent pas d'identifier de BMD, de NOAEL ou de LOAEL. Dans l'Union européenne, le cadmium et ses composés inorganiques sont classés pour leurs effets sur le développement : en catégorie 1B (probablement toxique pour le développement, chez l'Homme), pour les composés les plus hydrosolubles (chlorure, sulfate, hydroxyde...), en catégorie 2 (possiblement toxique pour le développement, chez l'Homme), pour les autres (cadmium élémentaire, oxyde...).

7.4. Génotoxicité

7.4.1. In vitro

Les différents composants inorganiques du cadmium qui ont été testés n'ont généralement pas induit de mutations dans les différentes espèces et souches de bactéries utilisées (*Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*). Le chlorure et le sulfate ont parfois été mutagènes dans la souche TA 102 de *S. typhimurium*, le chlorure et le nitrate dans *B. subtilis*, le chlorure dans *E. coli* (330-332). De même, les tests conduits sur des levures en culture sont majoritairement négatifs (332).

Un faible effet mutagène de divers sels de cadmium a été observé dans plusieurs tests utilisant des cellules de mammifères en culture (330, 332). Dans ce type de système, de nombreux tests ont mis en évidence un effet clastogène des sels de cadmium : augmentation des fréquences des échanges de chromatides sœurs, des aberrations chromosomiques, de l'aneuploïdie (330, 332). De même, dans divers systèmes utilisant des cellules de mammifères en culture, les sels de cadmium ont induit des cassures des brins d'ADN (330, 332).

En revanche, lorsque des sels de cadmium ont été mis au contact de brins d'ADN ou d'extraits cellulaires contenant de l'ADN, ils n'ont pas produit de cassure des brins d'ADN (330, 332).

7.4.2. *In vivo*

Dans plusieurs tests *in vivo*, chez des petits rongeurs, après administration parentérale, des sels solubles de cadmium ont induit des effets clastogènes (micronoyaux, aberrations chromosomiques, aneuploïdie), au niveau de la moelle osseuse ou des cellules germinales (330, 332).

Des études transversales, conduites dans des populations professionnellement ou environnementalement surexposées au cadmium, ont inconstamment rapporté une augmentation de la fréquence des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes circulants des personnes les plus fortement exposées (332).

7.4.3. Mécanisme des effets génotoxiques

Les sels de cadmium ont induit, *in vitro* (et *in vivo*, mais seulement après administration parentérale), des effets clastogènes. Ils produisent, *in vitro*, des cassures des brins d'ADN dans des cellules de mammifères en culture, mais ils n'ont pas cet effet quand ils sont mis directement au contact de brins d'ADN ou d'extraits cellulaires contenant de l'ADN, en l'absence d'un système cellulaire. Ces caractéristiques indiquent que les effets génotoxiques du cadmium ne sont pas des effets directs.

Les principaux mécanismes des effets génotoxiques du cadmium sont l'induction d'un stress oxydant, l'inhibition de la réparation de l'ADN, la dérégulation de la prolifération cellulaire et l'altération des fonctions de suppression des tumeurs.

7.4.3.1. Induction du stress oxydant

Le cadmium n'a pas d'effet oxydant direct, mais de nombreuses études ont mis en évidence, *in vitro* et *in vivo*, l'induction d'un stress oxydant par l'exposition à des sels de cadmium. De même, plusieurs études montrent une inhibition de l'induction de cassures des brins d'ADN et d'aberrations chromosomiques, par un co-traitement avec des antioxydants. Certaines montrent aussi une inhibition, par le cadmium, d'enzymes impliquées dans la neutralisation des espèces réactives de l'oxygène (330, 331).

7.4.3.2. Inhibition de la réparation de l'ADN

Le traitement de cellules par le cadmium inhibe plusieurs mécanismes de réparation de l'ADN (excision de bases, excision de nucléotides, réparation des mésappariements, élimination de la 7,8-dihydro-8-oxoguanine). *In vitro*, une inhibition de l'excision de bases est détectable à des concentrations de cadmium ionisé insuffisantes pour produire un stress oxydant. Le mécanisme généralement invoqué pour expliquer l'inhibition par le cadmium de la réparation de l'ADN est sa substitution au zinc dans les enzymes de réparation. Le cadmium se substitue également au zinc dans la protéine suppresseur de tumeurs p53, diminuant son activité. Certains auteurs font l'hypothèse que l'induction par le cadmium de mécanismes de protection cellulaire (synthèses de métallothionéine et de glutathion, par exemple) pourrait avoir un effet pervers : prolongeant la vie cellulaire, elle rendrait plus probable la survenue d'effets génotoxiques, dont le cadmium inhibe, par ailleurs, la réparation (330, 331).

7.4.3.3. Dérégulation de la prolifération cellulaire et altération des fonctions de suppression des tumeurs

Le cadmium interagit avec de nombreuses voies de signalisation de l'activité mitogène. *In vitro*, des concentrations inframicromolaires de cadmium ont stimulé la synthèse d'ADN et la prolifération de myoblastes et de macrophages de rats. Dans plusieurs types de cellules en culture, le cadmium a

induit la libération d'inositol-1,4,5-triphosphate et de calcium, activé plusieurs protéine-kinases mitogènes et induit l'expression de plusieurs proto-oncogènes cellulaires. Outre cette stimulation de l'activité mitogène, le cadmium inhibe le contrôle rétroactif de la prolifération cellulaire : comme indiqué ci-dessus, il inactive partiellement la protéine p53 (330, 331).

Chez le rat, *in vitro*, le cadmium a également la capacité de moduler la signalisation hormono-dépendante dans les cellules mammaires et prostatiques. Cependant, cette activité n'est pas démontrée *in vivo* (330).

Par ailleurs, l'exposition prolongée au cadmium augmente l'activité de la méthyltransférase et la méthylation de l'ADN des cellules traitées. Cet effet pourrait avoir un effet promoteur, l'augmentation de la méthylation de l'ADN étant associée à une diminution de l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs (330).

Dans l'Union européenne, le cadmium et ses composés inorganiques sont classés pour leurs effets génotoxiques en catégorie 1B (probablement mutagène, chez l'Homme), pour les composés les plus hydrosolubles (chlorure, sulfate, hydroxyde...), en catégorie 2 (possiblement mutagène, chez l'Homme), pour les autres (cadmium élémentaire, oxyde...).

7.4.4. Synthèse

Les composés inorganiques de cadmium sont génotoxiques : faiblement mutagènes mais très nettement clastogènes, dans tous les tests *in vitro* et *in vivo*, quand ils sont administrés par voie parentérale.

Ces effets génotoxiques ne résultent pas d'interactions directes du cadmium avec le matériel génétique. Ce sont des effets secondaires à l'induction d'un stress oxydant associé à une inhibition de la réparation de l'ADN, à une dérégulation de la prolifération cellulaire et à une altération des fonctions de suppression des tumeurs.

En conséquence, les effets génotoxiques du cadmium sont à seuil de dose. Les données disponibles ne permettent pas d'approche de ce seuil d'effets, du fait des multiples mécanismes impliqués, de la méconnaissance de l'importance relative de chacun d'entre eux et de la caractérisation insuffisante des relations dose-effet, quel que soit l'effet impliqué.

Dans l'Union européenne, le cadmium et ses composés inorganiques sont classés pour leurs effets génotoxiques en catégorie 1B (probablement mutagène, chez l'Homme) pour les composés les plus hydrosolubles (chlorure, sulfate, hydroxyde...), en catégorie 2 (possiblement mutagène, chez l'Homme) pour les autres (cadmium élémentaire, oxyde...).

7.5. Cancérogénicité

Le cadmium et ses dérivés inorganiques sont classés par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) dans le groupe 1 des agents certainement cancérogènes pour l'espèce humaine. Dans l'Union européenne, les experts de l'ECHA l'ont classé dans la catégorie 1B (CLP) des agents probablement cancérogènes pour l'espèce humaine.

7.5.1. Études expérimentales chez l'animal

7.5.1.1. Administration orale

Deux groupes de souris Swiss, des deux sexes, ont consommé, pendant leur vie entière, une eau témoin ou la même additionnée d'acétate de cadmium (5 mg/L). Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des tumeurs, tous sites confondus ou d'un site particulier (Schroeder *et al.*, 1964, in (332)).

Des groupes de souris Swiss mâles ont reçu 0, 0,44, 0,88 ou 1,75 mg/kg p.c./j de sulfate de cadmium dans leur eau de boisson, pendant 18 mois. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des tumeurs, tous sites confondus ou d'un site particulier (Levy *et al.*, 1975, in (332)).

Deux groupes de rats Long-Evans des deux sexes ont consommé, pendant leur vie entière, une eau témoin ou la même additionnée d'acétate de cadmium (5 mg/L). Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des tumeurs, tous sites confondus ou d'un site particulier chez les animaux recevant du cadmium (Schroeder *et al.*, 1965, in (332)).

Des groupes de rats (SPF-CB) mâles ont reçu 0, 0,09, 0,18 ou 0,35 mg/kg p.c./j de sulfate de cadmium, dans leur eau de boisson, pendant 18 mois. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des tumeurs, tous sites confondus ou d'un site particulier, associée au traitement (Levy et Clack, 1975, in (332)).

Des groupes de rats Wistar, des deux sexes, ont reçu 0, 1, 3, 10 ou 50 ppm (mg/kg) de chlorure de cadmium, dans leur alimentation, pendant 18 mois. Il n'a pas été observé d'augmentation, associée à l'exposition au cadmium, de l'incidence des tumeurs, tous sites confondus ou d'un site particulier (Levy *et al.*, 1964, in (332)).

Des groupes de rats Wistar mâles ont reçu 0, 25, 50, 100 ou 200 ppm (mg/kg) de chlorure de cadmium dans leur alimentation, pendant 77 semaines et ce traitement était ou non associé à un régime carencé en zinc. L'incidence combinée des adénomes des hyperplasies prostatiques était augmentée à 50 ppm (que le régime soit ou non carencé en zinc). Aux doses supérieures, l'atrophie prostatique était plus fréquente, en cas de régime carencé en zinc seulement. Il n'a été observé d'augmentation de l'incidence des tumeurs malignes prostatiques dans aucun groupe. Chez les rats recevant un régime carencé en zinc, il a été observé une augmentation dose-dépendante de l'incidence des leucémies, à partir de 100 ppm. Dans le groupe recevant 200 ppm avec un apport normal de zinc, l'incidence des tumeurs interstitielles testiculaires était significativement augmentée (Waalkes et Rehm, 1992, in (332)).

7.5.1.2. Inhalation

Des groupes de 46 souris Han:NMRI femelles ont été exposés à 0, 30 ou 90 µg/m³ de chlorure de cadmium, 0, 30 ou 90 µg/m³ de sulfate de cadmium, 0, 90, 270 ou 1 000 µg/m³ de sulfure de cadmium, 0, 10, 30, 90 ou 270 µg/m³ d'oxyde de cadmium sous forme de poussières ou 0, 10, 30 ou 90 µg/m³ d'oxyde de cadmium sous forme de fumées, pendant 8 ou 19 heures par jour, 5 jours par semaine et pendant 6 à 79 semaines. Toutes les concentrations sont exprimées en équivalent cadmium ; la médiane de la granulométrie des poussières était comprise entre 0,2 et 0,6 µm. Le suivi des animaux s'est poursuivi jusqu'à la 71^e ou la 107^e semaine, selon les groupes. L'incidence des tumeurs pulmonaires était significativement élevée chez les animaux traités par des fumées d'oxyde de cadmium, à partir de 30 µg/m³ ou par des poussières d'oxyde de cadmium (à 90 µg/m³, seulement) (Heinrich *et al.*, 1989, et Heinrich, 1992, in (332)).

Des groupes de 40 rats Wistar mâles ont été exposés à des aérosols de 0, 12,5, 25 ou 50 µg/m³ de chlorure de cadmium (concentrations exprimées en équivalent cadmium), 23 heures par jour, 7 jours par semaine, pendant 18 mois et ils ont été suivis pendant 13 mois supplémentaires. La granulométrie médiane des aérosols était de 0,55 µm. Une augmentation dose-dépendante de l'incidence des tumeurs pulmonaires malignes (essentiellement, des adénocarcinomes) a été observée (dès 12,5 µg/m³) (Takenanaka *et al.*, 1983, in (332)).

Des groupes de rats Wistar des deux sexes ont été exposés à 0, 30 ou 90 µg/m³ de chlorure de cadmium, 0 ou 90 µg/m³ de sulfate de cadmium, 0, 90, 270, 810 ou 2 410 µg/m³ de sulfure de cadmium,

0, 10, 30 ou 90 µg/m³ d'oxyde de cadmium sous forme de poussières ou 0, 10 ou 30 µg/m³ d'oxyde de cadmium sous forme de fumées, pendant 22 heures par jour, 7 jours par semaine, pendant 18 mois. Des groupes supplémentaires ont eu des expositions aux mêmes concentrations de certains des agents, mais seulement 40 heures par semaine et pendant 6 mois. Toutes les concentrations sont exprimées en équivalent cadmium ; la médiane de la granulométrie des poussières était comprise entre 0,2 et 0,5 µm. Une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires a été observée dans tous les groupes traités (pas de traitement statistique des données) (Glaser *et al.*, 1990, in (332)).

Des groupes de hamsters syriens, des deux sexes, ont été exposés à 0, 30 ou 90 µg/m³ de chlorure de cadmium, 0, 30 ou 90 µg/m³ de sulfate de cadmium, 0, 90, 270 ou 1 000 µg/m³ de sulfure de cadmium, 0, 10, 30, 90 ou 270 µg/m³ d'oxyde de cadmium sous forme de poussières ou 0, 10, 30 ou 90 µg/m³ d'oxyde de cadmium sous forme de fumées, pendant 8 ou 19 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 6 à 79 semaines. Toutes les concentrations sont exprimées en équivalent cadmium ; la médiane de la granulométrie des poussières était comprise entre 0,2 et 0,6 µm. Le suivi des animaux s'est poursuivi jusqu'à la 71^e ou la 107^e semaine, selon les groupes. L'incidence des tumeurs pulmonaires n'était pas significativement élevée chez les animaux traités (Heinrich *et al.*, 1989, et Heinrich, 1992, in (332)).

7.5.1.3. Instillation intra-trachéale

Des groupes de rats Fischer 344 mâles ont reçu une instillation unique de 25 µg d'oxyde de cadmium (particules d'un diamètre aérodynamique médian de 0,5 µm) dans du sérum salé isotonique, à 70 jours de vie (J70) ou bien deux instillations à J70 et J100 ou encore 3 instillations à J70, J100 et J130. Le suivi a été assuré jusqu'à J880. Il a été observé une augmentation de l'incidence des fibro-adénomes mammaires dans les groupes traités (mais cette augmentation n'était statistiquement significative qu'en poolant tous les groupes traités) (Sanders et Mahafey, in (332)).

Des groupes de rates Wistar ont reçu une instillation intra-trachéale hebdomadaire de 0, 1 ou 3 µg (exprimés en équivalent-cadmium) de chlorure de cadmium pendant 20 semaines ou de 9 µg pendant 15 semaines ou de 0, 1 ou 3 µg d'oxyde de cadmium pendant 20 semaines ou de 9 µg pendant 15 semaines ou de 0, 630, 2 500 ou 10 000 µg de sulfure de cadmium pendant 10 semaines. Le suivi a, ensuite, été poursuivi jusqu'à la 124^e semaine. La trachée et les poumons ont été les seuls tissus examinés. Tous les traitements étaient associés à une augmentation dose-dépendante des tumeurs malignes pulmonaires (essentiellement des adénocarcinomes) (Oberdörster et Cherian, 1992, in (332)).

7.5.1.4. Injection sous-cutanée ou intramusculaire

Des groupes de souris mâles Charles River ont reçu une administration unique de 0 ou 5,5 mg/kg p.c. (en équivalent cadmium) de chlorure de cadmium, suivie ou non d'une supplémentation en zinc. Le suivi a été assuré jusqu'au 14^e mois. Seuls les testicules ont été examinés. Une forte augmentation de l'incidence des tumeurs interstitielles a été observée, chez les animaux traités, mais seulement chez ceux qui n'avaient pas été supplémentés en zinc (Gunn *et al.*, 1961 et 1963, in (332)).

Des souris CB mâles ont reçu une injection sous-cutanée hebdomadaire de 50 µg de sulfate de cadmium ou d'eau distillée, pendant 11 semaines. L'exposition au cadmium n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs, en particulier des tumeurs testiculaires (Haddow *et al.*, 1964, in (332)).

Des rates ont reçu une injection unique de 0, 14 ou 28 mg de cadmium élémentaire, en poudre (sous forme de sphères de 1,7 µm de diamètre, d'ellipsoïdes de 85 µm x 50 µm et de bâtonnets de 220 µm x 50 µm x 50 µm). Elles ont été suivies pendant 84 semaines. Une incidence élevée de tumeurs au point

d'injection a été observée (sans relation dose-réponse) (Heath *et al.*, 1962 ; Heath et Daniel, 1964, in (332)).

Des rats Wistar mâles ont reçu l'équivalent de 0 ou 5,5 mg/kg p.c. de cadmium, sous forme de chlorure, en une injection sous-cutanée unique, suivie ou non d'une supplémentation en zinc. Seuls les testicules ont été examinés. Une forte augmentation de l'incidence des tumeurs interstitielles a été observée, chez les animaux traités, mais statistiquement significative, seulement chez ceux qui n'avaient pas été supplémentés en zinc (Gunn *et al.*, 1961, 1963 et 1965, in (332)).

Des rats Wistar ont reçu 0 ou 20 mg de cadmium, sous forme de sulfure (diamètre médian des particules : 0,5 µm), par voie sous-cutanée, dans du sérum salé isotonique. Une forte incidence de sarcomes a été observée au point d'injection, chez les animaux qui avaient reçu du sulfure de cadmium. Cette étude a été répétée, chez des mâles et des femelles, avec les mêmes résultats (Kazantsis, 1963 ; Kazantsis et Hanbury, 1966, in (332)).

Des rats Wistar mâles ont reçu l'équivalent de 0 ou 5,5 mg/kg p.c. de cadmium sous forme de chlorure, en une injection sous-cutanée unique ; ils ont, ensuite, été surveillés pendant 10 mois. Seuls les testicules et le point d'injection ont été examinés. De fortes augmentations des incidences des tumeurs interstitielles testiculaires et des sarcomes au point d'injection ont été observées, chez les animaux traités. Une supplémentation en zinc diminuait les risques des deux types de tumeurs (Gunn *et al.*, 1964, in (332)).

Des rats CB mâles ont reçu des injections sous-cutanées de 0 ou 20 mg ferritine hépatique de rat, précipitée par du sulfate de cadmium : à J1, puis 20 mg à J46, puis 2 mg par semaine pendant 8 semaines. Toutes les injections ont été faites sur le même site. Une augmentation des incidences des sarcomes au point d'injection et des tumeurs interstitielles testiculaires a été observée chez les rats traités (Haddow *et al.*, 1964, et Roe *et al.*, 1964, in (332)). Dans un essai complémentaire, seule la ferritine de rat a été injectée (sans cadmium) et il n'a été observé ni sarcome au point d'injection, ni tumeur testiculaire (Roe *et al.*, 1968, in (332)).

L'injection de 1,8 mg de cadmium, sous forme de chlorure, à des rats Wistar mâles a induit des sarcomes *in situ*, quand elle était intramusculaire et quand elle était sous-cutanée, mais l'incidence des tumeurs était plus élevée quand l'injection était sous-cutanée (Gunn *et al.*, 1967, in (332)).

Après l'injection sous-cutanée de 0 ou 10 mg de cadmium, sous forme de chlorure, à des rats Sprague-Dawley mâles, un suivi de 13 mois a montré une augmentation de l'incidence des tumeurs testiculaires interstitielles, associée à l'exposition au cadmium (Favino *et al.*, 1968, in (332)).

L'injection sous-cutanée de 0 ou 3,4 mg/kg p.c. de cadmium, sous forme de chlorure, à des rats Wistar mâles a montré, au cours des mois suivants, chez les animaux qui avaient reçu du chlorure de cadmium, une importante réaction inflammatoire et nécrotique, puis fibrosante au point d'injection et à partir du 7^e mois, l'apparition de sarcomes *in situ* (Korre *et al.*, 1970, in (332)). Dans une seconde étude, avec le même protocole, une augmentation de l'incidence des tumeurs testiculaires interstitielles a également été observée (Knorre, 1971, in (332)).

L'injection sous-cutanée hebdomadaire de 0, 0,05, 0,1 ou 2 mg/kg p.c. de sulfate de cadmium (0-0,09 mg/kg p.c. cadmium), pendant 2 ans, à des rats SPF CB mâles a été suivie d'une incidence élevée des tumeurs testiculaires interstitielles dans tous les groupes, y compris les témoins et de rares cas de sarcomes au point d'injection, mais seulement dans les groupes qui avaient reçu du cadmium (Levy *et al.*, 1973, in (332)).

Des rats Wistar mâles ont reçu 0, 3,67 ou 7,34 mg/kg p.c. de chlorure de cadmium, en injection sous-cutanée, avec ou sans supplémentation en calcium ou magnésium, selon divers protocoles.

L'incidence des sarcomes au point d'injection était élevée dans tous les groupes traités par le cadmium et la supplémentation en calcium ou magnésium était généralement sans effet sur cette incidence (sauf l'injection sous-cutanée d'acétate de magnésium sur le même site, la veille et en même temps que l'injection de chlorure de cadmium qui avait un effet préventif partiel). L'incidence des tumeurs testiculaires interstitielles était également augmentée, dans tous les groupes traités par le cadmium. Quand tous ces groupes exposés au cadmium étaient agrégés pour être comparés aux témoins, on observait également une augmentation, associée à l'exposition au cadmium, de l'incidence des tumeurs du pancréas endocrine (Poirier *et al.*, 1983, in (332)).

Des rats Wistar mâles ont reçu 0, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 20,0 ou 40,0 $\mu\text{mol/kg}$ p.c. de chlorure de cadmium (0-7,3 mg/kg p.c.), en sous-cutané, et ont été suivis pendant 2 ans. D'autres animaux ont reçu 4 injections sous-cutanées de 0,5 $\mu\text{mol/kg}$ p.c. (0,9 mg/kg p.c.) à J0, J2, J4 et J7 ou encore une injection de 0,5 $\mu\text{mol/kg}$ p.c. (0,9 mg/kg p.c.) à J0 et 10 $\mu\text{mol/kg}$ p.c. (18 mg/kg p.c.) ou 20 $\mu\text{mol/kg}$ p.c. (36 mg/kg p.c.) à J2. Le risque de sarcome au point d'injection augmentait avec la dose cumulée injectée sur le site, quel que soit le protocole utilisé. Le risque de tumeurs testiculaires interstitielles était plutôt dépendant de la dose maximale administrée en une seule injection, lequel déterminait l'importance et l'étendue des lésions testiculaires non cancéreuses induites. Celles-ci étaient probablement à l'origine du développement secondaire de tumeurs testiculaires. Une augmentation du risque de tumeur prostatique était observée à 1,0 $\mu\text{mol/kg}$ p.c. (1,8 mg/kg p.c.) et à 2,5 $\mu\text{mol/kg}$ p.c. et n'était statistiquement significative qu'à 2,5 $\mu\text{mol/kg}$ p.c. (4,5 mg/kg p.c.). Cet effet disparaissait aux doses plus élevées (Waalkes *et al.*, 1988, in (332)).

Des rats Wistar mâles ont reçu une injection sous-cutanée ou intramusculaire de 0 ou 5,5 mg/kg p.c. de chlorure de cadmium, associée ou non à 3 injections d'acétate de zinc (4-6 heures avant, simultanément à l'administration de cadmium et 18 heures après) et/ou à une supplémentation en zinc dans l'eau de boisson (100 ppm), pendant toute la durée de l'étude. L'administration de chlorure de cadmium était associée à une incidence élevée de sarcomes au point d'injection, plus nette en cas d'injection sous-cutanée qu'après injection intramusculaire. Cet effet était partiellement prévenu par la supplémentation en zinc. De même, l'injection sous-cutanée de cadmium (mais pas son administration intramusculaire) augmentait l'incidence des tumeurs testiculaires interstitielles et ce risque était partiellement prévenu par la supplémentation en zinc, quand elle était faite par voie parentérale. La survenue des tumeurs testiculaires était précédée par des lésions dégénératives dose-dépendantes, également partiellement prévenues par la supplémentation en zinc. Une augmentation du risque d'adénome prostatique n'a été observée que chez les animaux qui avaient reçu du cadmium par voie sous-cutanée et de fortes doses de zinc et chez ceux qui avaient reçu le cadmium par voie intramusculaire. L'hypothèse des auteurs est que pour que l'atteinte prostatique apparaisse, il faut que les testicules et leur fonction endocrine soient préservés (Waalkes *et al.*, 1989, in (332)).

Des rats Fischer F344 mâles ont reçu 0 ou 5,5 mg/kg p.c. de chlorure de cadmium par voie sous-cutanée. Le traitement par le cadmium a augmenté les incidences des sarcomes *in situ* et des tumeurs testiculaires, mais pas celle des leucémies lymphocytaires, dont l'incidence était significativement diminuée, contrairement à ce qui a été observé par la même équipe, après administration par voie orale (Waalkes *et al.*, 1991, in (332)) : voir ci-dessus.

7.5.1.5. Synthèse

La cancérogénicité des sels solubles de cadmium a été testée dans 6 études par voie orale. Cinq sont négatives. La 6^e, conduite chez le rat, montre des excès de risque de tumeurs testiculaires interstitielles, de leucémie et de l'agrégat des hyperplasies et des adénomes prostatiques (pas de chacune de ces affections séparément et pas des tumeurs malignes prostatiques). Les tumeurs testiculaires

interstitielles sont fréquentes chez le rat vieillissant et l'extrapolation de l'excès de risque observé à d'autres espèces est discutable. Aucune autre étude expérimentale, toutes voies et toutes espèces confondues, ne montre d'excès de risque de tumeur hématologique associé à l'exposition au cadmium. Une autre étude de l'équipe qui a rapporté l'excès de risque associé à l'exposition au cadmium par voie orale a, au contraire, montré une diminution du risque de leucémie lymphocytaire, associée à l'exposition au cadmium par voie sous-cutanée. Par ailleurs, aucune des études conduites par voie orale n'est conforme aux bonnes pratiques actuelles en matière d'étude de cancérogénicité.

Deux études par inhalation conduites chez le rat et une étude par la même voie, chez la souris, ont montré une augmentation du risque de cancer broncho-pulmonaire (essentiellement d'adénocarcinome), associée à l'exposition à divers composés inorganiques du cadmium (chlorure, oxyde, sulfate, sulfure). Une étude chez le hamster est négative. Aucune de ces études n'est conforme aux bonnes pratiques actuelles. Cependant, les résultats convergents des deux études chez le rat et de l'étude conduite chez la souris sont fortement en faveur d'un risque de cancer broncho-pulmonaire associé à l'exposition par voie respiratoire aux composés inorganiques du cadmium. Les résultats d'une étude conduite par instillation intratrachéale, chez le rat, confortent cette hypothèse.

Un assez grand nombre d'études de cancérogénicité ont été conduites par injection intramusculaire ou sous-cutanée, chez le rat ou la souris. Elles ont utilisé divers composés inorganiques du cadmium (cadmium élémentaire, chlorure, oxyde, sulfate, sulfure). L'injection locale de cadmium inorganique a produit des sarcomes *in situ* chez le rat. C'est un effet qui est assez reproductible. Il est plus marqué par voie sous-cutanée que par voie intramusculaire ; il augmente avec la dose totale injectée localement. L'injection sous-cutanée de composés inorganiques du cadmium a aussi induit des tumeurs testiculaires interstitielles, chez le rat et la souris. Elles étaient précédées par des lésions dégénératives du testicule qui étaient également dose-dépendantes, mais plutôt de la dose maximale administrée en une fois, que de l'exposition cumulée. Tant le risque de sarcome *in situ*, que celui de tumeur testiculaire étaient partiellement prévenus par une supplémentation en zinc. Deux études conduites chez le rat montrent également une augmentation du risque d'adénome prostatique associé à l'administration sous-cutanée ou intramusculaire de dérivés inorganiques du cadmium. Ce risque n'a été observé qu'en l'absence de lésions testiculaires. Une étude conduite chez le rat, par injection sous-cutanée de chlorure de cadmium, montre un excès de risque de tumeurs du pancréas endocrine associé à l'exposition. Ce résultat doit être considéré avec prudence, car il n'apparaît que dans cette étude et seulement après agrégation de tous les groupes traités pour les comparer aux témoins. Cependant, il est mécaniquement plausible ; en effet, d'une part, le pancréas est l'un des organes où les concentrations de cadmium sont les plus élevées (voir section 5.1.2) ; d'autre part, par analogie avec les sarcomes *in situ* et les tumeurs testiculaires, il est envisageable que le développement de tumeurs fasse suite à des atteintes lésionnelles et inflammatoires locales. Tous ces résultats, observés après administration parentérale chez des petits rongeurs, doivent, toutefois, dans leur ensemble, être considérés avec circonspection, tant les conditions expérimentales sont éloignées des conditions réelles d'exposition humaine au cadmium en milieu de travail, dans l'environnement ou du fait de l'alimentation.

Le CIRC a considéré que malgré leurs imperfections méthodologiques, les données expérimentales publiées apportaient des preuves suffisantes de la cancérogénicité du cadmium, chez l'animal.

7.5.2. Études épidémiologiques

7.5.2.1. Cancer du poumon

Le tableau 20 présente les résultats des études de cohortes recherchant une association entre l'exposition au cadmium et le risque de cancer du poumon.

Tableau 20. Études de cohortes du risque de cancer du poumon associé à l'exposition au cadmium

Pays, année (référence)	Expositions	Résultats Commentaires
Royaume-Uni, 1980 Holden, in (332)	Usines de production d'alliages Cd/Cu - Usine 1 : en milieu urbain ; Salariés exposés au Cd : Cd > 1 mg/m ³ avant 1953 ; < 150 µg/m ³ entre 1953 et 1957 ; < 50 µg/m ³ ensuite Salariés « non exposés » au Cd : Cd < 50 µg/m ³ - Usine 2 : pas d'information sur les expositions	Mortalité par cancer du poumon chez les salariés exposés au moins un an Usine 1 (salariés exposés au cadmium) : - SMR : 178 (IC 95 % : 77-350) Usine 1 (salariés non exposés au cadmium) : - SMR : 138 (IC 95 % : 97-191) Usine 2 : - SMR : 26 (IC 95 % : 3-92) Pas de prise en compte des facteurs de confusion (tabac, co-expositions...). Évaluation très grossière des expositions Salariés non directement exposés au Cd de l'Usine 1, possiblement exposés à l'arsenic
Royaume-Uni, 1995 (333)	Usines de production d'alliages Cd/Cu (mêmes cohortes que dans Holden <i>et al.</i> , 1980, fondues en une seule cohorte) - 347 personnes exposées directement - 624 personnes sans exposition directe	Mortalité par cancer du poumon Chez les salariés exposés au moins un an : - SMR : 101 (IC 95 % : 60-159) Chez les salariés sans exposition directe au cadmium : - SMR : 160 (IC 95 % : 121-209) Pas de prise en compte des facteurs de confusion (tabac, co-expositions...). Évaluation très grossière des expositions Salariés non directement exposés au Cd de l'Usine 1, possiblement exposés à l'arsenic
Royaume-Uni, 1992 Kazantsis, in (330, 332)	Usine de production de composés du Cd Identification de 3 groupes d'exposition : toujours faible, toujours moyenne ou toujours forte	Mortalité par cancer du poumon chez les 6910 salariés exposés au moins un an : Ensemble des salariés exposés : - SMR : 112 (IC 95 % : 100-124) Exposition faible (n : 270) : - SMR : 108 (IC 95 % : 96-122) Exposition moyenne (N : 55) :

		- SMR : 121 (IC 95 % : 91-157) Exposition forte (N : 14) : - SMR : 162 (IC 95 % : 89-273) Pas de prise en compte des facteurs de confusion (tabac, co-expositions...). Évaluation très grossière des expositions
Royaume-Uni, 1967 (334)	Production de batteries Cd/Ni	Mortalité par cancer du poumon chez les 248 salariés exposés au moins un an : - SMR : 114 (IC 95 % : 37-265) Pas de prise en compte des facteurs de confusion (tabac, co-expositions...) Pas de quantification des expositions
Royaume-Uni, 1987 (335)	Production de batteries Cd/Ni Exposition ; 1950-67 < 500 µg/m³ ; 1968-75 : < 200 µg/m³ ; > 1975 : < 50 µg/m³	Mortalité par cancer du poumon chez les 3 025 salariés exposés au moins un an : Témoins : OR : 1,00 Ensemble de la cohorte : - OR : 1,30 (IC 95 % : 1,07-1,57) Exposition < 2 ans : - OR 1,40 (IC 95 % : 0,73-1,83) Exposition = 2 ans : - OR : 1,30 (IC 95 % : 0,41-2,22) Exposition 5 ans : - OR : 1,30 (IC 95 % : 0,44-2,40) Exposition ≥ 15 ans : - OR : 1,50 (IC 95 % : 0,42-2,26) Pas de prise en compte des facteurs de confusion (tabac, co-expositions...) Pas de quantification précise des expositions individuelles
Royaume-Uni, 2004 (336)	Production de batteries Cd/Ni Suivi de la cohorte ci-dessus	Mortalité entre 1947 et 2000, par cancer du poumon chez les 946 salariés exposés au moins un an :

	946 hommes exposés au moins 1 an Évaluation individuelle des expositions avec une matrice emploi-exposition	- SMR : 111 (IC 95 % : 81-148) Absence d'association avec l'exposition cumulée au Cd Pas de prise en compte des facteurs de confusion (tabac, co-expositions...)
Suède, 1979 (337)	Production de batteries Cd/Ni Cohorte de 228 hommes exposés au moins 5 ans Pas d'évaluation des expositions avant les années 1960. Ensuite 100-400 µg/m³	Incidence des cancers broncho-pulmonaires entre 1959 et 1975 : - SIR : 148 (IC 95 % : 15-535) Pas de prise en compte des facteurs de confusion (tabac, co-expositions...)
Suède, 1985 (338)	Production de batteries Cd/Ni Suivi de la cohorte précédente Cohorte de 522 hommes exposés plus d'un an Expositions estimées : - 1947-62 : 300 µg/m³ - 1962-74 : 50 µg/m³ - > 1975 : 20 µg/m³	Mortalité entre 1940 et 1980, par cancer du poumon chez les 522 salariés exposés au moins un an : - SMR : 133 (IC 95 % : 57-262) Exposés plus de 5 ans et 20 ans de latence : - SMR : 175 (IC 95 % : 70-361) Pas de prise en compte des facteurs de confusion (tabac, co-expositions...)
Suède, 1998 (339)	Production de batteries Cd/Ni - Suivi de la cohorte précédente - Cohorte de 579 hommes exposés plus de 6 mois - Exposition entre 1940 et 1980 - Mortalité entre 1951 et 1992 Expositions individuelles évaluées avec une matrice emploi-exposition	Mortalité entre 1951 et 1992, par cancer du poumon chez les 579 salariés exposés au moins 6 mois : - SMR : 176 (IC 95 % : 101-287) Pas d'augmentation du risque avec la dose cumulée Pas de modification significative du SMR par la prise en compte du tabagisme Co-exposition au nickel et autres co-expositions professionnelles, pas prises en compte dans l'analyse
USA, 1976 (340)	Recyclage du cadmium 292 salariés exposés au moins 2 ans Pas d'évaluation individuelle des expositions : comprises entre 40 et 6 590 µg/m³ entre avant 1950, généralement inférieures à 1 000 µg/m³ dans les années 1970	Mortalité entre 1940 et 1973, par cancer du poumon chez les 292 salariés exposés au moins 1 an : - SMR : 235 (IC 95 % : 121-410) Pas de prise en compte des facteurs de confusion (tabac, co-expositions...)

USA, 1985 (341)	Recyclage du cadmium Même cohorte que ci-dessus Expositions au moins 6 mois, entre 1940 et 1969 (certains des travailleurs ont été exposés dès 1926) Évaluation des expositions individuelles en utilisant une matrice emploi-exposition Suivi jusqu'au 31/12/1984	Mortalité entre 1940 et 1978, par cancer du poumon chez les 602 salariés exposés au moins 6 mois entre 1940 et 1969 : - SMR : 165 (IC 95 % : 101-254) Pas de prise en compte des facteurs de confusion (co-expositions [hors arsenic], tabagisme...) Exposition cumulée $\leq 584 \text{ mg/m}^3\cdot\text{j}$: - SMR : 53 Exposition cumulée 585-2 920 $\text{mg/m}^3\cdot\text{j}$: - SMR : 152 Exposition cumulée $> 2\,920 \text{ mg/m}^3\cdot\text{j}$: SMR : 280 Relation dose-réponse statistiquement significative ($p = 0,0001$)
USA, 1992 (342)	Recyclage du cadmium Même cohorte que ci-dessus Expositions au moins 6 mois, entre 1940 et 1969 (certains des travailleurs ont été exposés dès 1926) Évaluation des expositions individuelles en utilisant une matrice emploi-exposition Suivi jusqu'au 31/12/1984	Mortalité entre 1940 et 1984, par cancer du poumon chez les 579 salariés exposés au moins 6 mois entre 1940 et 1969 : - SMR : 149 (IC 95 % : 95-222) Exposition cumulée $\leq 584 \text{ mg/m}^3\cdot\text{j}$: - SMR : 34 (IC 95 % : 3-100) Exposition cumulée 585-1 460 $\text{mg/m}^3\cdot\text{j}$: - SMR : 163 (IC 95 % : 65-307) Exposition cumulée 1 461-2 920 $\text{mg/m}^3\cdot\text{j}$: - SMR : 217 (IC 95 % : 79-428) Exposition cumulée $> 2\,920 \text{ mg/m}^3\cdot\text{j}$: - SMR : 272 (IC 95 % : 124-480) Relation dose-réponse statistiquement significative ($p < 0,05$) Pas de prise en compte des facteurs de confusion (co-expositions [hors arsenic], tabagisme...)
USA, 1993 (343)	Recyclage du cadmium	Mortalité entre 1940 et 1984, par cancer du poumon chez les salariés exposés après 1939 et au moins 6 mois entre 1940 et 1969

	Sous-groupe de la cohorte du précédent article, exposé après 1940 Évaluation des expositions individuelles en utilisant une matrice emploi-exposition Suivi jusqu'au 31/12/1984	Salariés d'origine non hispanique - Exposition cumulée $\leq 584 \text{ mg/m}^3\cdot\text{j}$: SMR : 32 - Exposition cumulée 585-1 460 $\text{mg/m}^3\cdot\text{j}$: SMR : 281 - Exposition cumulée 1 461-2 920 $\text{mg/m}^3\cdot\text{j}$: SMR : 470 Salariés d'origine non hispanique - Exposition cumulée $\leq 584 \text{ mg/m}^3\cdot\text{j}$: SMR : 42 - Exposition cumulée 1 461-2 920 $\text{mg/m}^3\cdot\text{j}$: SMR : 82 - Exposition cumulée $> 2 920 \text{ mg/m}^3\cdot\text{j}$: SMR : 246 Pas de prise en compte des facteurs de confusion (co-expositions [hors arsenic], tabagisme...)
USA, 1997 (344)	Recyclage du cadmium Même cohorte que ci-dessus Expositions au moins 6 mois, entre 1940 et 1976 (certains des travailleurs ont été exposés dès 1926) Évaluation nouvelle (différente de celle des analyses précédentes) des expositions individuelles en utilisant une matrice emploi-exposition Évaluation dichotomique de la co-exposition éventuelle à l'arsenic	Mortalité entre 1940 et 1982, par cancer du poumon chez les 571 salariés exposés au moins 6 mois entre 1940 et 1976 - Témoins : exposition cumulée $< 400 \mu\text{g/m}^3\cdot\text{j}$ (OR : 1,0) - Exposition 400-999 $\text{mg/m}^3\cdot\text{j}$: OR : 2,30 (IC 95 % : 0,72-7,36) - Exposition cumulée 1 000-1 999 $\text{mg/m}^3\cdot\text{j}$: OR : 2,83 (IC 95 % : 0,75-10,72) - Exposition cumulée $\geq 2 000 \text{ mg/m}^3\cdot\text{j}$: OR : 3,88 (IC 95 % : 1,04-14,46) Relation dose-réponse statistiquement significative ($p < 0,05$) Augmentation des OR quand une latence de 10 ou 20 ans est prise en compte (OR 20 ans $>$ OR 10 ans) Pas de prise en compte des facteurs de confusion (co-expositions [hors arsenic], tabagisme...)
Belgique, 2006 (345)	Exposition environnementale (n : 952) Étude prospective Population vivant à proximité de fonderies de zinc Pollution des sols par le cadmium Évaluation de l'exposition par la concentration CdU/24 h en 1985-1989	Risque de cancer du poumon associé à doublement CdU : - HR : 1,73 (IC 95 % : 1,09-2,72) Après ajustement sur âge, sexe et tabagisme Après ajustement supplémentaire sur co-exposition à l'arsenic : - HR : 1,61 (IC 95 % : 1,00-2,59) Risque de cancer du poumon zone de forte exposition vs zone de faible exposition : - HR : 3,58 (IC 95 % : 1,00-12,70)

	Identification d'une zone de forte exposition (à proximité des fonderies) et d'une zone de faible exposition (distante de > 10 km) Suivi mortalité jusqu'en 06-2004	Après ajustement sur âge, sexe et tabagisme
USA, 2012 (346)	Recyclage du cadmium Dernière mise à jour de l'étude de cohorte ci-dessus Exposition au moins 6 mois, entre 1940 et 1969 (certains des travailleurs ont été exposés dès 1926) Évaluation de l'exposition à l'arsenic et au cadmium, à partir des résultats de respectivement 165 et 173 prélèvements, entre 1943 et 1983, à partir desquels une matrice-emploi exposition a été produite Suivi de la mortalité jusqu'en 2002	Modélisation de la mortalité entre 1940 et 2002, par cancer du poumon en fonction des expositions cumulées au cadmium et à l'arsenic 601 travailleurs et 444 décès Décès par cancer broncho-pulmonaire associés à l'exposition au cadmium, après ajustement sur l'origine ethnique et l'exposition à l'arsenic - Exposition cumulée 0-720 µg/m³.années : SMR : 77 (IC 95 % : 24-163) - Exposition cumulée 730-2 420 µg/m³.années : SMR : 94 (IC 95 % : 29-202) - Exposition cumulée 2 430-7 810 µg/m³.années : SMR : 90 (IC 95 % : 21-206) - Exposition cumulée 7 820-16 630 µg/m³.années : SMR : 224 (IC 95 % : 70-477) - Exposition cumulée 16 760-24 980 µg/m³.années : SMR : 298 (IC 95 % : 21-905) - Exposition cumulée 25 150-39 940 µg/m³.années : SMR : 893 (IC 95 % : 94-287) Relation dose-réponse statistiquement significative (p < 0,05) Pas de prise en compte des facteurs de confusion (co-expositions [hors arsenic], tabagisme...)
USA, 2012 (347)	Étude prospective en population générale Mortalité entre l'inclusion et 2006, des individus ≥ 17 ans ayant participé à Nhanes 1988-1994 (9 388 H, 10 636 F) Évaluation de l'exposition au cadmium par CdU à l'inclusion Diagnostic des causes de la mort à partir des certificats de décès	Comparaison du 4^e et des 3 autres quartiles de CdU Chez les hommes : - HR : 3,22 (IC 95 % : 1,26-8,25) Chez les femmes - HR : 1,21 (IC 95 % : 0,79-1,84) Après ajustement sur l'âge, le tabagisme, l'ethnie, l'indice de masse corporelle, le niveau d'études

Japon, 2012 (348)	Étude prospective en population générale Incidence des cancers dans une cohorte de 90 183 adultes, âgés de 45 à 74 ans, à l'inclusion, en 1990 ou 1993-1994 et suivis jusqu'au 31/12/2006 Évaluation de l'exposition alimentaire au cadmium, par questionnaire, à l'inclusion	Comparaison du 3^e et du 1^{er} tertile de l'exposition alimentaire au cadmium Chez les hommes : - HR : 0,87 (IC 95 % : 0,65-1,17) Chez les femmes : - HR : 1,02 (IC 95 % : 0,63-1,66)
USA, 2014 (349)	Étude prospective en population générale Mortalité entre l'inclusion (1989-1991) et 2008 de 3 792 adultes de 45-74 ans à l'inclusion Évaluation de l'exposition au cadmium par CdU à l'inclusion Diagnostic des causes de la mort à partir des certificats de décès	Comparaison du 5^e et du 1^{er} quintile de CdU - HR : 2,27 (IC 95 % : 1,58-3,27) Après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabagisme et l'indice de masse corporelle Si les fumeurs non sevrés sont écartés : - HR : 2,06 (IC 95 % : 1,15-3,70)
Japon, 2018 (350)	Étude prospective en population générale Résidents dans une région dont le sol est contaminé par le cadmium (3 363 H, 3 985 F) Comparés à des témoins hors région Inclusion en 1979-1984 et suivi jusqu'en 11/2005 Exposition évaluée par des mesures environnementales Pas d'évaluation individuelle des expositions	Mortalité par cancer du poumon (ajustée sur l'âge et le tabagisme) - Hommes : HR : 1,01 (IC 95 % : 0,7-1,5) - Femmes : HR : 0,63 (IC 95 % : 0,4-1,1) Pas d'augmentation du risque avec l'intensité de l'exposition
Taïwan, 2022 (351)	Étude prospective en population générale Inclusion de 3 417 résidents adultes de la région de Yunlin entre 2008 et 2012, puis en 2014 et 2015 Parmi eux, 50 cas de cancers du poumon	Augmentation du risque de cancer du poumon avec CdU - CdU : 2,27 ± 3,21 µg/g cr chez les 50 cas de cancer, 1,01 ± 1,17 µg/g cr dans la population générale - multiplication par 1,25 du risque de cancer du poumon, quand CdU augmente de 1 µg/g créatinine - dans le suivi longitudinal, incidence du cancer broncho-pulmonaire significativement plus élevée chez les individus dont CdU à l'inclusion > 1,58 µg/g cr. (p < 0,001)



Diminution de la survie après le diagnostic chez les malades atteints de cancer du poumon dont CdU > 1,58 µg/g cr (p < 0,01)

L'ensemble de ces résultats est d'interprétation difficile dans la mesure où ils ne prennent pas en compte les facteurs de confusion potentiels et en particulier, le tabagisme.

Cd : cadmium ; Cu : cuivre ; F : femmes ; H : hommes ; Ni : nickel

Les études conduites en milieu professionnel souffrent toutes d'insuffisances méthodologiques, la principale étant la prise en compte insuffisante de facteurs de confusion majeurs, en particulier du tabagisme et des co-expositions à d'autres agents chimiques ; certains de ces derniers (arsenic, nickel) sont des facteurs de risque de cancer broncho-pulmonaire. Les dernières analyses de la cohorte de salariés d'une entreprise de recyclage du cadmium, aux USA, sont celles qui gèrent le mieux ce problème méthodologique en identifiant un groupe témoin au sein de leur cohorte, dont les auteurs considèrent qu'il est improbable que ses habitudes tabagiques diffèrent de celles du reste de la cohorte. Ces analyses montrent un excès de risque de cancer du poumon, associé à l'exposition au cadmium et augmentant avec l'exposition cumulée.

Six études prospectives, en population générale, sont également disponibles. Trois, respectivement conduites aux USA (347, 349) et en Belgique (345), sont positives et montrent des excès de risque statistiquement significatifs de cancer broncho-pulmonaire, associés à l'exposition au cadmium ; cette augmentation du risque persiste après ajustement sur les principaux facteurs de confusion et en particulier, le tabagisme. Une méta-analyse de ces 3 études indique un méta-risque de cancer broncho-pulmonaire associé à l'exposition au cadmium égal à 1,68 (IC 95 % : 1,47-1,92) (352). Deux autres études prospectives en population générale ont été conduites au Japon et sont négatives (348, 350). À la différence des 3 autres, elles n'utilisent pas la CdU comme indicateur de l'exposition au cadmium, mais les apports alimentaires évalués une seule fois, à l'inclusion dans l'étude (348), ou sa concentration dans l'environnement. Ces paramètres sont de moins bons indicateurs de l'exposition individuelle cumulée au cadmium que la CdU. Ils ont pu être à l'origine d'erreurs d'évaluation des expositions, expliquant ce résultat discordant. La plus récente des études de cohortes a été conduite à Taïwan (351) ; elle souffre d'insuffisances méthodologiques qui rendent ses résultats inexploitable.

Synthèse

Plusieurs études de cohortes professionnelles indiquent un excès de risque de cancer broncho-pulmonaire associé à l'exposition au cadmium. Cependant, cet excès de risque n'est généralement pas statistiquement significatif et toutes ces études souffrent d'importantes insuffisances méthodologiques, la principale étant l'absence de prise en compte ou la prise en compte inadaptée des facteurs de confusion, en particulier du tabagisme et des co-expositions professionnelles à d'autres cancérogènes. Par ailleurs, plusieurs études prospectives conduites en population générale montrent une association positive entre l'exposition au cadmium et le risque de cancer broncho-pulmonaire, persistant après ajustement sur les principaux facteurs de confusion.

Au vu des données disponibles en 2012, le CIRC a estimé qu'il y avait des preuves suffisantes d'une association causale entre l'exposition au cadmium et le risque de cancer broncho-pulmonaire, chez l'Homme (330).

7.5.2.2. Cancer de la prostate

Les études de cohortes de l'association entre l'exposition au cadmium et le risque de cancer de la prostate sont présentées dans le tableau 21.

Tableau 21. Études de cohortes du risque de cancer de la prostate associé à l'exposition au cadmium

Pays, année (référence)	Expositions	Résultats Commentaires
Royaume-Uni, 1965 (353)	Usine de fabrication de batteries Cd-Ni - 74 hommes exposés depuis au moins 10 ans	3 cas de décès par cancer de la prostate Pas de calcul du risque correspondant
Royaume-Uni, 1967 (334)	Usine de fabrication de batteries Cd-Ni - 248 hommes exposés pendant au moins 1 an	Mortalité par cancer de la prostate 4 cas de décès par cancer de la prostate (dont les 3 rapportés par Potts (353)) - SMR : 690 (IC 95 % : 186-1 766)
Royaume-Uni, 1983 (354)	Usine de fabrication de batteries Cd-Ni - 2 559 hommes exposés au moins un mois - mortalité entre 1946 et 1980	Mortalité par cancer de la prostate 8 cas de décès par cancer de la prostate (dont les 4 rapportés par Kipling et Waterhouse (334)) - SMR : 121 (IC 95 % : 52-239)
Royaume-Uni, 1985 (355)	Usine de fabrication de batteries Cd-Ni - 2 559 hommes exposés au moins un mois - incidence entre 1950 et 1980	Incidence des cancers de la prostate 15 cas incidents de cancer de la prostate - SIR : 136 (IC 95 % : 76-225) Quand la population est réduite aux fortes expositions (non définies) - 458 salariés ; 8 cas incidents de cancer de la prostate - SIR : 402 (IC 95 % : 173-792)
Suède, 1979 (337)	Usine de fabrication de batteries Cd-Ni - 228 hommes exposés plus de 5 ans - incidence entre 1959 et 1975	Incidence des cancers de la prostate 2 cas incidents - SIR : 167 (IC 95 % : 19-602)
Suède, 1985 (338)	Usine de fabrication de batteries Cd-Ni - Suivi de la cohorte précédente - Cohorte de 522 hommes exposés plus d'un an	Mortalité entre 1951 et 1983, par cancer de la prostate chez les 522 salariés exposés au moins un an - SMR : 108 (IC 95 % : 29-277)

	Expositions estimées : - 1947-1962 : 300 µg/m ³ - 1962-1974 : 50 µg/m ³ - > 1975 : 20 µg/m ³ Mortalité entre 1951 et 1983	Exposés plus de 5 ans et 20 ans de latence : - SMR : 148 (IC 95 % : 40-379)
Suède, 1998 (339)	Usine de fabrication de batteries Cd-Ni - Suivi de la cohorte précédente - Cohorte de 579 hommes exposés plus de 6 mois Exposition entre 1940 et 1980 Mortalité entre 1951 et 1992 Expositions individuelles évaluées avec une matrice emploi-exposition	Mortalité entre 1951 et 1992, par cancer de la prostate chez les 579 salariés exposés au moins 6 mois - 9 cas - SMR : 122 (IC 95 % : 61-219)
Royaume-Uni, 1980 Holden, in (332)	Usines de production d'alliages Cd/Cu - Usine 1 : en milieu urbain Salariés exposés au Cd : Cd > 1 mg/m ³ avant 1953 < 150 µg/m ³ entre 1953 et 1957 ; < 50 µg/m ³ ensuite Salariés « non exposés » au Cd : Cd < 50 µg/m ³ : 347 H - Usine 2 : pas d'information sur les expositions Mortalité par cancer de la prostate après une exposition d'au moins 1 an	Mortalité par cancer de la prostate chez les salariés exposés au moins un an Salariés directement exposés au cadmium (n : 347) : - 1 cas ; SMR : 63 (IC 95 % : 1-352) Salariés sans exposition directe au cadmium (n : 624) : - 8 cas ; SMR : 267 (IC 95 % : 115-226) Salariés non directement exposés au Cd de l'Usine 1, possiblement exposés à l'arsenic
Royaume-Uni, 1995 (333)	Usines de production d'alliages Cd/Cu (mêmes cohortes que dans Holden <i>et al.</i> , 1980, fondues en une seule cohorte) - 347 personnes exposées directement - 624 personnes sans exposition directe	Mortalité par cancer de la prostate chez les salariés exposés au moins un an : - 2 cas ; SMR : 71 (IC 95 % : 9-255)
Suède, 1979	Usines de production d'alliages Cd/Cu	Mortalité par cancer de la prostate

(337)	Cohorte de 94 hommes exposés au moins 5 ans 328 autres salariés de la même entreprise sans exposition directe au Cd Mortalité entre 1940 et 1975	- Exposés : 4 cas ; SMR : 149 (IC 95 % : 40-381) - « Non-exposés » : 4 cas ; SMR 62 (IC 95 % : 17-160)
USA, 1976 (340)	Recyclage du cadmium 292 salariés exposés au moins 2 ans Pas d'évaluation individuelle des expositions : comprises entre 40 et 6 590 µg/m³ entre avant 1950, généralement inférieures à 1 000 µg/m³ dans les années 1970 Mortalité par cancer de la prostate entre 1940 et 1973	Mortalité entre 1940 et 1973, par cancer de la prostate chez les 292 salariés exposés au moins 2 ans - 4 cas ; SMR : 348 (IC 95 % : 121-410) Avec une latence d'au moins 20 ans : - 4 cas ; SMR : 452 (IC 95 % : 122-1 164)
Royaume-Uni, 1992 Kazantsis, in (330, 332)	Usine de production de composés du Cd - 6 910 hommes exposés plus d'un an - mortalité de 1943 à 1989 Identification de 3 groupes d'exposition toujours faible, toujours moyenne ou toujours forte	Mortalité par cancer de la prostate chez les 6 910 salariés exposés au moins un an : Ensemble des salariés exposés : - 37 cas ; SMR : 75 (IC 95 % : 53-103) Exposition faible (n : 270) : - 36 cas ; SMR : 85 (IC 95 % : 60-118) Exposition moyenne (N : 55) : - 0 cas Exposition forte (N : 14) : - 1 cas ; SMR : 97 (IC 95 % : 1-540) Pas de prise en compte des facteurs de confusion (tabac, co-expositions,...). Évaluation très grossière des expositions
USA, 2012 (347)	Étude prospective en population générale Mortalité entre l'inclusion et 2006, des individus ≥ 17 ans ayant participé à Nhanes 1988-1994 (9 388 H, 10 636 F)	Mortalité par cancer de la prostate Comparaison du 4^e et des 3 autres quartiles de CdU HR : 1,34 (IC 95 % : 0,75-2,38) Après ajustement sur l'âge, le tabagisme, l'ethnie, l'indice de masse corporelle, le niveau d'études

	Évaluation de l'exposition au cadmium par CdU à l'inclusion Diagnostic des causes de la mort à partir des certificats de décès	
Japon, 2012 (348)	Étude prospective en population générale (42 032 H) Incidence des cancers entre 1990 ou 1993-1994 et le 31/12/2006. Évaluation de l'exposition alimentaire au cadmium par questionnaire à l'inclusion (1990 ou 1993-1994)	Incidence des cancers de la prostate Comparaison du 3^e et du 1^{er} tertile des apports alimentaires de Cd - RR : 1,08 (IC 95 % : 0,77-1,50) - Après ajustement sur l'âge, le lieu de séjour, le niveau d'études, l'indice de masse corporelle, le tabagisme, l'activité physique, les consommations d'alcool, de viande, de légumes, de fruits, de soja
Suède, 2012 (356)	Étude prospective en population générale Mortalité par cancer de la prostate entre l'inclusion (en 1998) et 2008, de 41 089 H, âgés de 45-79 ans à l'inclusion Incidence des cancers de la prostate entre 1998 et 2009 Évaluation de l'exposition alimentaire au cadmium par questionnaire à l'inclusion	Mortalité par cancer de la prostate Comparaison du 3^e et du 1^{er} tertile des apports alimentaires de Cd - RR : 1,14 (IC 95 % : 0,86-1,51) - Après ajustement sur l'âge, le niveau d'études, l'indice de masse corporelle, les apports énergétiques, la consommation d'alcool, les consommations de sélénium, de lycopène et de calcium Incidence des cancers de la prostate Comparaison du 3^e et du 1^{er} tertile des apports alimentaires de Cd - RR : 1,13 (IC 95 % : 1,03-1,24) Après ajustement sur l'âge, le niveau d'études, l'indice de masse corporelle, les apports énergétiques, les consommations d'alcool, de sélénium, de lycopène et de calcium
USA, 2014 (349)	Étude prospective en population générale Mortalité entre l'inclusion (1989-1991) et 2008 de 1 538 hommes, âgés de 45-74 ans à l'inclusion Évaluation de l'exposition au cadmium par CdU à l'inclusion Diagnostic des causes de la mort à partir des certificats de décès	Mortalité par cancer de la prostate Comparaison du 5^e et du 1^{er} quintile de CdU - HR : 0,42 (IC 95 % : 0,16-1,08) Après ajustement sur l'âge, le tabagisme et l'indice de masse corporelle

Danemark, 2015 (357)	Incidence du cancer de la prostate entre l'inclusion (entre 1993 et 1997) et décembre 2010, chez 26 678 H, âgés de 50-65 ans à l'inclusion Évaluation de l'exposition alimentaire au cadmium par questionnaire à l'inclusion	Incidence des cancers de la prostate 567 cas de cancer de la prostate Comparaison du 3^e et du 1^{er} tertile des apports alimentaires de Cd - RR : 0,97 (IC 95 % : 0,86-1,10) Après ajustement sur le niveau d'études, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique et l'activité physique
Japon, 2018 (350)	Étude prospective en population générale Résidents dans une région dont le sol est contaminé par le cadmium (3 363 H, 3 985 F) Comparés à des témoins hors région Inclusion en 1979-1984 et suivi jusqu'en 11/2005 Exposition évaluée par des mesures environnementales Pas d'évaluation individuelle des expositions	Mortalité par cancer de la prostate - Hommes : HR : 1,05 (IC 95 % : 0,6-1,8) Ajusté sur l'âge et le tabagisme

Cd : cadmium, Cu : cuivre, H : hommes ; Ni : nickel

Après le rapport, en 1965, d'un cluster de 3 cas de cancer de la prostate dans une cohorte de 74 salariés d'une entreprise fabriquant des batteries cadmium-nickel (353), plusieurs études ont recherché un excès de risque de cancer de la prostate associé à l'exposition professionnelle au cadmium. La plupart d'entre elles ne montrent pas d'association positive statistiquement significative. Cependant, les effectifs impliqués sont généralement faibles et les études publiées sont très majoritairement des études de mortalité, alors que le cancer de la prostate est une tumeur survenant généralement après 60 ans et dont les formes cliniques les plus fréquentes ne sont pas rapidement évolutives. Quelques études cas-témoins sont également publiées (358-363). Leurs résultats sont généralement négatifs.

Les quelques études du risque de cancer de la prostate associé à l'exposition environnementale au cadmium ne montrent généralement pas non plus d'excès de risque statistiquement significatif. Ce sont également, majoritairement, des études de mortalité, mais les quelques études d'incidence sont négatives aussi, à l'exception d'une seule (356).

Plusieurs méta-analyses ont été publiées :

- La première, en 2005, inclut seulement 4 publications et trois d'entre elles sont des analyses différentes de données de mortalité issues de la même cohorte suédoise, ce qui aurait dû les rendre impropres à une inclusion dans la même méta-analyse. Prévisiblement, le méta-SMR est très peu différent de ceux de chacune des études suédoises, eux-mêmes très proches : 126 (IC 95 % : 83-184) (364).
- La deuxième méta-analyse conclut à une absence d'excès de risque de cancer de la prostate associé aux apports alimentaires de cadmium (4 études ; OR : 1,07 ; IC 95 % : 0,96-1,20) ou à l'élévation de la CdU (2 études ; OR : 0,86 (IC 95 % : 0,48-1,55), mais à une augmentation significative du risque associé à l'exposition professionnelle au cadmium (8 publications incluses ; OR 1,66 ; IC 95 % : 1,10-2,50) (365). Cependant, cette méta-analyse souffre de multiples insuffisances méthodologiques : inclusion d'études de mauvaise qualité, non-inclusion de plusieurs études pertinentes, classement erroné d'études environnementales dans les études d'exposition professionnelle, inclusion d'analyses d'études successives conduites sur la même cohorte...
- Une troisième méta-analyse est de meilleure qualité que les précédentes, dans la mesure où elle n'inclut pas d'études redondantes, mais les choix de celles qui ont été prises en compte et/ou exclues sont également discutables. Cette troisième méta-analyse ne montre pas d'association de l'exposition environnementale ou professionnelle au cadmium avec le risque de cancer de la prostate. Pour l'exposition environnementale, les OR sont de 0,83 (IC 95 % : 0,35-1,98) et 1,05 (IC 95 % : 0,91-1,22), selon que l'indicateur d'exposition au cadmium est la CdU ou les apports alimentaires de cadmium évalués par questionnaire. Pour les expositions professionnelles, le méta-SMR est de 98 (IC 95 % : 75-126) pour les études de cohortes (7 études incluses) et le méta-OR est de 1,17 (IC 95 % : 0,85-1,62) pour les études cas-témoins (6 études incluses) (366).

Dans sa synthèse des données épidémiologiques sur l'association de l'exposition au cadmium avec le risque de cancer de la prostate, la dernière évaluation du CIRC constate que les données publiées sont contradictoires. Dans la conclusion générale, les experts du CIRC indiquent seulement que « des associations positives ont été observées entre l'exposition au cadmium ou à ses composés et le risque de cancer de la prostate » (330). En fait, comme le montre le tableau 21, les données disponibles, dans leur ensemble, indiquent plutôt une absence d'association, mais comme indiqué précédemment, du fait d'insuffisances diverses (petits effectifs, études de mortalité plutôt que d'incidence, évaluation grossière des expositions individuelles), elles ne permettent pas de conclure.

7.5.2.3. Cancer du sein

Les travailleurs exposés au cadmium étant, très majoritairement, des hommes, on ne dispose que de très peu d'informations sur l'association de l'exposition professionnelle au cadmium et le risque de cancer du sein. En revanche, d'assez nombreuses études en population générale ont été conduites au cours des deux dernières décennies et en particulier, à partir de 2010.

Études de cohortes

Le tableau 22 présente les résultats des études de cohortes sur l'exposition au cadmium et le risque de cancer du sein.

Études cas-témoins

Dans une étude cas-témoins conduite dans le Wisconsin, la concentration urinaire de cadmium a été mesurée chez 246 femmes âgées de 20 à 69 ans et atteintes d'un cancer du sein et chez 254 témoins tirées au sort et appariées sur l'âge. Les risques de cancer du sein des femmes du 4^e et du 1^{er} quartile de la CdU ont été comparés. L'élévation de la CdU était associée à une augmentation significative du risque de cancer du sein, après ajustement sur l'âge, l'âge au 1^{er} accouchement, les antécédents familiaux de cancer du sein, la consommation d'alcool, l'indice de masse corporelle, l'âge aux premières règles, le statut ménopausique, l'âge à la ménopause, les traitements hormonaux suppléatifs éventuels, le statut marital et le niveau d'études : OR : 2,29 (IC 95 % : 1,2-3,8) (367).

Deux études semblables ont été conduites :

- la première, à Long Island, a inclus 100 cas et 98 témoins ;
- la seconde a utilisé un échantillon représentatif de la population incluse dans la cohorte Nhanes 1999-2008 (92 cas et 2 884 témoins).

Les OR du risque de cancer du sein dans le 4^e quartile de la distribution de la CdU, comparé au 1^{er}, étaient respectivement de 2,81 (IC 95 % : 1,17-7,13) et 2,32 (IC 95 % : 0,92-5,84) pour les femmes de Long Island et pour celles issues de la cohorte Nhanes, après ajustement sur l'âge, le statut tabagique, la consommation d'alcool, le statut ménopausique et les antécédents familiaux de cancer du sein (Long Island) ou l'origine ethnique (Nhanes) (368).

Dans une étude cas-témoins conduite au Japon, 153 cas ont été comparés à 431 femmes témoins, appariées sur l'âge, le statut ménopausique et la période de prélèvement des urines pour le dosage de cadmium (au moment du diagnostic ou plusieurs mois plus tard). L'OR du risque de cancer du sein dans le 3^e tertile de la distribution de la CdU, comparé au 1^{er}, était de 6,05 (IC 95 % : 2,90-10,62), après ajustement sur l'âge, le niveau d'études, l'âge aux premières règles, la parité, l'âge à la naissance du 1^{er} enfant, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique, la consommation d'alcool, et les antécédents familiaux de cancer du sein. On peut noter que dans cette étude, les expositions étaient apparemment très élevées, puisque la limite supérieure du premier tertile et la limite inférieure du 3^e tertile de la distribution de la CdU étaient, respectivement, de 1,7 et 2,6 µg/g créatinine (369).

Une deuxième étude cas-témoins japonaise, conduite dans une autre région, a inclus 380 cas et 390 témoins, appariés sur l'âge et le lieu de résidence. Dans cette étude, l'exposition alimentaire au cadmium était évaluée par un questionnaire. L'OR du risque de cancer du sein dans le 3^e tertile de la distribution de l'exposition alimentaire, comparé au 1^{er}, était de 1,04 (IC 95 % : 0,996-1,08), après ajustement sur l'âge, le lieu de résidence, l'activité physique, la parité, le statut tabagique, les apports énergétiques, les consommations de légumes, d'isoflavone et les antécédents familiaux de cancer du sein. Chez les femmes ménopausées, l'OR était de 1,06 (IC 95 % : 1,01-1,11), après les mêmes ajustements. Quand seules les tumeurs positives aux récepteurs aux œstrogènes (ER+) étaient prises en compte, l'OR était plus nettement élevé : chez les femmes ménopausées, il était de 1,94 (IC 95 % :

1,04-3,63) et il existait une relation dose-réponse statistiquement significative (p de tendance : 0,032) (370).

Dans une étude cas-témoins (585/1170) conduite en milieu hospitalier, en Lituanie, l'exposition au cadmium était évaluée par la CdU. Le risque de cancer du sein associé à une CdU dans le 4^e quartile de la distribution (vs le premier) était de 1,62 (IC 95 % : 1,19-2,21), après ajustement sur l'âge, la parité, l'âge à la naissance du premier enfant, la durée de la période séparant les premières règles de la ménopause, les traitements hormonaux suppléatifs, le tabagisme, la consommation d'alcool, le niveau d'études, le statut marital, la présence d'un diabète ou d'une maladie thyroïdienne. La positivité de la recherche immunohistochimique des récepteurs aux œstrogènes dans les cellules tumorales (ER+) et la négativité de celle de récepteurs de type 2 du facteur de croissance épidermique (HER2-) étaient également associées positivement au risque de cancer du sein : OR de 1,90 (IC 95 % : 1,31-2,74) et 1,87 (IC 95 % : 1,33-2,62), respectivement et OR = 2,01 (IC 95 % : 1,37-2,94) pour le risque de tumeurs ER+/HER2 (371).

Dans une étude chinoise de 186 cas de cancer du sein et 139 témoins, l'évaluation de l'exposition au cadmium était faite par sa concentration dans le sang total. La concentration sanguine de cadmium était significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins (2,28 µg/L vs 1,27 µg/L ; p = 0,001). Quand les expositions au cadmium étaient dichotomisées (< 3 µg/L vs ≥ 3 µg/L), l'OR associé à l'exposition forte était de 2,35 (IC 95 % : 1,39-3,92). Contrairement à ce qui était observé dans la précédente étude, il n'y avait pas d'associations significatives avec l'expression des récepteurs aux œstrogènes (ou à la progestérone). Cette étude chinoise souffre de graves insuffisances méthodologiques : évaluation de l'exposition au cadmium par un dosage sanguin unique au moment du diagnostic ; pas de prise en compte dans l'analyse d'autre facteur de confusion que l'âge des patientes (372).

Une autre étude cas-témoins (20/246) chinoise, conduite en milieu hospitalier, a utilisé la CdU comme indicateur de l'exposition au cadmium. Le risque de cancer du sein associé à une CdU dans le 3^e tertile de sa distribution chez l'ensemble des participantes (vs le premier) était augmenté, après ajustement sur l'âge, l'indice de masse corporelle, l'âge aux premières règles, le statut marital, le niveau d'études, la parité, le statut ménopausique et les antécédents familiaux de cancer du sein. Cependant, cette élévation n'était pas statistiquement significative : OR 1,35 (IC 95 % : 0,83-2,21) (373).

Une étude publiée en 2019 a décrit la distribution de cas de cancer du sein et de témoins, selon 4 seuils de concentration érythrocytaire du cadmium, choisis arbitrairement (0,5 µg/L, 1 µg/L, 1,5 µg/L et 2 µg/L). Les cas et les témoins étaient issus de 3 études de cohortes (conduites aux USA, en Italie et en Suède), dans lesquelles des prélèvements sanguins avaient été faits à l'inclusion. Il n'a été observé d'augmentation du risque de cancer du sein avec la concentration érythrocytaire de cadmium dans aucune des 3 populations et le méta-RR pour la comparaison du risque de cancer du sein, dans le groupe avec la concentration érythrocytaire de cadmium la plus élevée (> 2 µg/L), comparé à celui où elle était la plus faible (< 0,5 µg/L), était de 0,84 (IC 95 % : 0,69-1,01) (374).

Dans une étude cas-témoins (509/1 170) lituanienne, l'indicateur d'exposition au cadmium était sa concentration urinaire. La comparaison des risques de cancer du sein associés à une CdU dans le 3^e et le 1^{er} tertile de sa distribution indiquait une augmentation du risque avec la CdU : OR 1,55 (IC 95 % : 1,18-2,04). La prise en compte du statut des tumeurs, du point de vue des récepteurs hormonaux, ne modifiait pas sensiblement l'association (375).

Tableau 22. Études de cohortes du risque de cancer du sein associé à l'exposition au cadmium

Pays, année (référence)	Expositions	Résultats Commentaires
USA, 2012 (347)	Étude prospective en population générale Mortalité entre l'inclusion et 2006, des individus ≥ 17 ans ayant participé à Nhanes 1988-1994 (9 388 H, 10 636 F) Évaluation de l'exposition au cadmium par CdU à l'inclusion Diagnostic des causes de la mort à partir des certificats de décès	Mortalité par cancer du sein, chez les femmes Comparaison du 4^e et des 3 autres quartiles de CdU - HR : 0,58 (IC 95 % : 0,34-0,98) Après ajustement sur l'âge, le tabagisme, l'ethnie, l'indice de masse corporelle, le niveau d'études
USA, 2012 (376)	Étude prospective dans une cohorte de 30 543 femmes ménopausées, âgées de 50 à 76 ans à l'inclusion en 2000-2002 Incidence du cancer du sein Évaluation de l'exposition alimentaire au cadmium par questionnaire, à l'inclusion Suivi jusqu'au 31/12/2009 (registre des cancers)	Incidence des cancers du sein 1 026 cas incidents de cancer du sein, mais collecte complète des informations sur les possibles facteurs de confusion dans 899 cas seulement Comparaisons du 4^e et du 1^{er} quartile de l'exposition alimentaire au cadmium - HR : 1,00 (IC 95 % : 0,72-1,41) Après ajustement sur l'âge, les apports énergétiques, le niveau d'études, l'ethnie, la prise de traitements hormonaux supplétifs, les consommations de légumes (hors pommes de terre), de pommes de terre, de produits céréaliers complets, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle, la consommation d'alcool, l'âge à la naissance du premier enfant, la prise de suppléments vitaminiques et l'existence d'un suivi mammographique
Suède, 2012 (377)	Étude prospective dans une cohorte de 55 987 femmes ménopausées, incluses entre 1987 et 1990 Évaluation de l'exposition alimentaire au cadmium par questionnaire, à l'inclusion Suivi mammographique jusqu'au 31/12/2009 (registre des cancers)	Incidence des cancers du sein 2 112 cas incidents de cancer du sein (confirmés histologiquement) Comparaisons du 3^e et du 1^{er} tertile de l'exposition alimentaire au cadmium - HR : 1,21 (IC 95 % : 1,06-1,37) Après ajustement sur l'âge, le niveau d'études, l'ethnie, la taille, l'indice de masse corporelle, la prise de contraceptifs oraux, la prise de traitements hormonaux supplétifs, l'âge aux premières règles, la parité, l'âge à la naissance du premier enfant, la consommation d'alcool, les apports énergétiques, les consommations de céréales complètes et de légumes Le risque augmentait avec l'exposition alimentaire au cadmium (p de tendance : 0,02)

Japon, 2012 (348)	Étude prospective en population générale (48 351 F) Incidence des cancers entre 1990 ou 1993-1994 et le 31/12/2006 Évaluation de l'exposition alimentaire au cadmium par questionnaire, à l'inclusion (1990 ou 1993-1994)	Incidence des cancers du sein Comparaison du 3^e et du 1^{er} tertile des apports alimentaires de Cd - HR : 0,87 (IC 95 % : 0,61-1,23) - Après ajustement sur l'âge, le lieu de séjour, le niveau d'études, l'indice de masse corporelle, le tabagisme, l'activité physique, les consommations d'alcool, de viande, de légumes, de fruits, de soja
USA, 2013 (378)	Étude prospective en population générale Mortalité entre l'inclusion et 2006, des individus ≥ 50 ans ayant participé à Nhanes 1988-1994 (5 204 personnes). La population d'étude est une fraction de celle de l'étude d'Adams <i>et al.</i> (2012) (347) Évaluation de l'exposition au cadmium par CdU à l'inclusion Diagnostic des causes de la mort à partir des certificats de décès	Mortalité par cancer du sein, chez les femmes Comparaison du 3^e et du 1^{er} tertile de CdU - HR : 2,20 (IC 95 % : 0,84-5,77) Après ajustement sur l'âge, le tabagisme, l'ethnie, l'indice de masse corporelle, le niveau d'études
Danemark, 2014 (379)	Cohorte de 28 815 femmes ménopausées, âgées de 50-64 ans à l'inclusion Incidence du cancer du sein entre l'inclusion (entre 1993 et 1997) et décembre 2010 Cas incidents de cancer du sein identifiés par registre des cancers Évaluation de l'exposition au cadmium par questionnaire à l'inclusion	Incidence des cancers du sein 1 390 cas de cancer du sein Comparaison du 3^e et du 1^{er} tertile de l'exposition alimentaire au cadmium - RR : 0,97 (IC 95 % : 0,85-1,11) Après ajustement sur le niveau d'études, la parité, l'âge à la naissance du 1^{er} enfant, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique, l'activité physique et la consommation d'alcool
USA, 2014 (349)	Étude prospective en population générale Mortalité entre l'inclusion (1989-1991) et 2008 de 2254 femmes, âgées de 45-74 ans à l'inclusion Évaluation de l'exposition au cadmium par CdU à l'inclusion Diagnostic des causes de la mort à partir des certificats de décès	Mortalité par cancer du sein Comparaison du 5^e et du 1^{er} quintile de CdU - HR : 1,02 (IC 95 % : 0,50-2,07) Après ajustement sur l'âge, le tabagisme et l'indice de masse corporelle

USA, 2014 (380)	Étude prospective dans une cohorte de 155 069 femmes ménopausées, âgées de 50-79 ans à l'inclusion (1993-1998) Évaluation des apports alimentaires de cadmium par questionnaire, à l'inclusion Suivi par questionnaire annuel, jusqu'en 08/2009 Mortalité par cancer Contrôle médical des diagnostics	Mortalité par cancer du sein 6 858 décès par cancer du sein Mortalité par cancer du sein 5^e quintile vs 1^{er} quintile de l'exposition alimentaire au cadmium : - HR : 0,90 (IC 95 % : 0,81-1,00) Après ajustement sur l'âge, l'indice de masse corporelle, les apports énergétiques, le statut tabagique, la consommation d'alcool, le niveau d'études, l'activité physique, l'âge aux premières règles, la parité, l'âge à la ménopause, les traitements hormonaux supplétifs, le suivi mammographique, les consommations de légumes et de céréales
USA, 2016 (381)	Étude prospective en population générale Cohorte de 12 701 femmes ménopausées et âgées d'au moins 50 ans à l'inclusion, entre 1993 et 1998 Évaluation de l'exposition au cadmium par mesure de CdU chez tous les cas de cancer du sein au moment du diagnostic et chez 1 050 témoins tirés au sort (appariés sur l'âge) Suivi par questionnaire semestriel ou annuel, jusqu'en 09/2010. Incidence des cancers Cas confirmés médicalement	Incidence des cancers du sein 4^e quartile vs 1^{er} quartile de la distribution de CdU : - HR : 0,80 (IC 95 % : 0,56-1,14) Après ajustement sur l'âge, le tabagisme, la consommation d'alcool, le niveau d'études, l'âge à la naissance du premier enfant, l'âge à la ménopause, les traitements hormonaux supplétifs, le suivi mammographique, l'indice de masse corporelle La prise en compte du sous-type de tumeur, en fonction de la présence ou l'absence de détection de récepteurs hormonaux sur les cellules tumorales, ne modifie pas les résultats
Danemark, 2017 (382)	Cohorte de 29 379 femmes ménopausées, âgées de 50-64 ans à l'inclusion Incidence du cancer du sein entre l'inclusion (entre 1993 et 1997) et décembre 2010 (même cohorte que pour l'étude de la même équipe, en 2014, ci-dessus) Cas incidents de cancer du sein identifiés par registre des cancers Évaluation de l'exposition au cadmium par CdU après diagnostic pour les cas, après tirage au sort pour les témoins	Incidence des cancers du sein 1 121 cas de cancer du sein : 900 cas et 898 témoins tirés au sort Comparaison du 3^e et du 1^{er} tertile de CdU - RR : 1,14 (IC 95 % : 0,83-1,55) Après ajustement sur le niveau d'études, la parité, l'âge à la naissance du 1^{er} enfant, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique et l'activité physique, les traitements hormonaux supplétifs, la taille, le poids, l'activité physique, la consommation d'alcool La prise en compte du statut de la tumeur, du point de vue des récepteurs hormonaux, ne modifiait pas ce résultat
Japon, 2018	Étude prospective en population générale	Mortalité par cancer du sein, chez les femmes

(350)	Résidents dans une région dont le sol est contaminé par le cadmium (3 363 H, 3 985 F) Comparés à des témoins hors région Inclusion en 1979-1984 et suivi jusqu'en 11/2005 Exposition évaluée par des mesures environnementales Pas d'évaluation individuelle des expositions	- HR : 0,92 (IC 95 % : 0,3-2,8) Ajusté sur l'âge et le tabagisme
Italie, 2019 (383)	Étude prospective en population générale 8 924 femmes âgées de 34 à 70 ans à l'inclusion, entre 1987 et 1992 Évaluation des apports alimentaires de cadmium par questionnaire, à l'inclusion Suivi de l'incidence des cancers (registre) jusqu'en 2012	Incidence des cancers du sein 451 cas incidents de cancer du sein Comparaisons des incidences chez les individus du 5^e et du 1^{er} quintile de l'exposition alimentaire au cadmium - HR : 1,54 (IC 95 % : 1,06-2,22) Après ajustement sur le statut ménopausique, l'âge aux premières règles, la taille, l'indice de masse corporelle, l'âge à la naissance du 1^{er} enfant, le statut tabagique, le niveau d'études, les consommations d'alcool, de légumes et de fruits, les apports alimentaires de fer, de calcium et de zinc Femmes non ménopausées à l'inclusion - HR : 1,73 (IC 95 % : 1,10-2,71) Femmes ménopausées à l'inclusion - HR : 1,32 (IC 95 % : 1,05-1,66)

F : femmes

Une étude cas-témoins norvégienne, nichée dans une cohorte, a inclus 1 274 cas et 2 572 témoins. Elle a utilisé la concentration du cadmium dans le sang total comme indicateur d'exposition. Elle a montré une augmentation du risque de cancer du sein avec la concentration sanguine du cadmium : OR : 1,18 (IC 95 % : 1,05-1,36) par µg/L. La comparaison des risques associés à une concentration sanguine de cadmium dans le 4^e quartile vs le 1^{er} quartile montrait un excès de risque à la limite de la significativité statistique [OR : 1,33 (IC 95 % : 0,95-1,86)], après ajustement sur les principaux facteurs de confusion. La relation dose-réponse n'était plus détectable, en deçà de 1 µg/L. Elle était la plus importante chez les fumeurs actifs. Le tabagisme actif étant l'un des principaux déterminants de la concentration sanguine du cadmium, il est difficile de faire la part de ce qui traduit un effet direct du cadmium et de ce qui ressort du tabagisme, dans les effets observés (384).

Dans une étude cas-témoins, nichée dans la cohorte Nhanes (2007-2016), la concentration urinaire de cadmium ajustée sur celle de la créatinine a été mesurée chez 3 252 femmes âgées d'au moins 20 ans, dont 106 ont eu un cancer du sein pendant la période d'observation (les cas diagnostiqués avant ont été exclus de l'étude). Les femmes qui ont eu un cancer du sein avaient une CdU significativement plus élevée que les témoins ($p < 0,0001$). Le risque de cancer du sein augmentait avec le quartile de la CdU ($p < 0,0001$), mais cette association disparaissait après ajustement sur l'âge, l'ethnie, les revenus et le niveau d'études (385).

Méta-analyses

Plusieurs méta-analyses du risque de cancer du sein, associé à l'exposition au cadmium, sont publiées :

- La première a inclus 13 études cas-témoins pour un total de 978 cas et 1 279 témoins. Elle n'a pas montré d'excès de risque associé à l'élévation de l'exposition : OR pour les groupes les plus exposés vs les moins exposés 0,71 (IC 95 % : 0,33-1,08). Cependant, cette méta-analyse utilise des études très hétérogènes, du point de vue de leur qualité méthodologique et de la caractérisation des expositions (concentrations urinaires, sanguines, capillaires ou dans le tissu mammaire du cadmium). Seulement deux études utilisaient l'indicateur de référence de la charge corporelle de cadmium (CdU) (386).
- La même année, une autre méta-analyse incluant 3 études de cohortes (348, 376, 377) et une étude cas-témoins (370) a calculé un OR global de 1,15 (IC 95 % : 1,04-1,28), pour le risque de cancer du sein associé à l'élévation de l'exposition au cadmium. Les quatre études évaluaient l'exposition au cadmium, en ne prenant en compte que les apports alimentaires, eux-mêmes caractérisés à l'aide d'un questionnaire, administré une seule fois, à l'inclusion dans l'étude (387).
- La troisième méta-analyse a été publiée en 2015. Elle inclut les mêmes études que la précédente et deux études de cohortes supplémentaires (379, 388). Toutes les études incluses évaluent l'exposition au cadmium par un questionnaire alimentaire administré une seule fois, à l'inclusion dans l'étude, ce qui est un proxy médiocre de l'exposition cumulée. Cette troisième méta-analyse inclut 321 315 participants, dont 11 978 cas de cancers du sein. Elle ne montre pas d'association entre l'exposition au cadmium évaluée par un questionnaire alimentaire et le risque de cancer du sein : RR global : 1,01 (IC 95 % : 0,88-1,14) (389).
- La méta-analyse conduite par Van Maele Fabry *et al.* (2016) a inclus les mêmes études que la précédente et prévisiblement, ses résultats sont (presque) identiques : OR 1,03 (IC 95 % : 0,89-1,19) (390).
- La méta-analyse de Lin *et al.* (2016) inclut les mêmes 6 publications que les précédentes et 5 études cas-témoins supplémentaires qui n'avaient pas été prises en compte dans les méta-analyses précédentes et qui utilisent la CdU comme indicateur de l'exposition au cadmium (367-369, 371, 373). La méta-analyse des études utilisant des questionnaires alimentaires pour l'évaluation

de l'exposition au cadmium (6 études dont 5 de cohortes) ne montrait pas d'excès de risque de cancer du sein, associé à l'augmentation de l'exposition : OR global 1,01 (IC 95 % : 0,89-1,15). En revanche, le risque de cancer associé à l'augmentation de la CdU (5 études, toutes cas-témoins et 6 jeux de données) était statistiquement significatif : OR global : 2,24 (IC 95 % : 1,49-3,35) (391).

- La méta-analyse de Filippini *et al.* (2020) n'inclut que des études de cohortes : 6 utilisant des questionnaires alimentaires pour évaluer l'exposition au cadmium (348, 376, 377, 379, 380, 383) et 4 utilisant la CdU comme indicateur de la charge corporelle de cadmium (349, 378, 381, 382). En employant l'un ou l'autre des indicateurs, la méta-analyse ne montre pas d'association de l'exposition au cadmium avec un risque élevé de cancer du sein : OR questionnaire global : 1,04 (IC 95 % : 0,90-1,21) ; OR CdU global : 1,01 (IC 95 % : 0,70-1,47). La restriction de la méta-analyse aux femmes ménopausées ne modifiait pas les résultats (392).
- La méta-analyse de Florez-Garcia *et al.* (2023) inclut 9 études de cohortes et 8 études cas-témoins. L'exposition au cadmium est évaluée par la CdU dans 6 études (367, 369, 371, 373, 381, 382), la concentration sanguine de cadmium dans 2 études (374, 384), un questionnaire alimentaire dans 7 études (348, 370, 376, 377, 379, 380, 383) et la concentration atmosphérique de cadmium dans 2 études (393, 394). Elle montre un excès de risque de cancer du sein associé à l'exposition au cadmium, à la limite de la significativité statistique quand les femmes les plus exposées sont comparées aux moins exposées (OR : 1,13 ; IC 95 % : 1,00-1,28), avec une grande hétérogénéité des études incluses (I^2 : 77 %) (395).

Synthèse

Au total :

- une douzaine de publications rapportent les résultats d'études de cohortes, conduites en population générale, pour rechercher une association entre l'exposition au cadmium et le risque de cancer du sein (voir tableau 22). Sept utilisent des questionnaires alimentaires pour évaluer l'exposition et quatre la mesure de la concentration urinaire de cadmium. Seulement deux de ces études montrent une association positive statistiquement significative ; ces deux études évaluaient l'exposition par questionnaire. Toutes les autres études ne montrent pas d'association. La méta-analyse de la plupart d'entre elles ne montre pas d'association entre l'exposition au cadmium et le risque de cancer du sein, quel que soit l'indicateur d'exposition utilisé ;
- douze publications rapportant 15 études cas-témoins sont également publiées. L'indicateur d'exposition utilisé est la concentration urinaire du cadmium dans 10 études et sa concentration dans le sang total ou les érythrocytes dans les 5 autres. Neuf de ces études montrent une association positive statistiquement significative entre l'exposition au cadmium et le risque de cancer du sein (7 utilisent la CdU comme indicateur de l'exposition).

Il n'y a pas d'explication évidente de cette discordance des résultats des études de cohortes et des études cas-témoins. La prise en compte des possibles facteurs de confusion est généralement moins bonne dans ces dernières que dans les études de cohortes. En revanche, les études cas-témoins ont, plus souvent que les études de cohortes, utilisé la CdU comme indicateur de l'exposition et même si des mesures répétées³⁵ auraient été préférables à l'unique dosage généralement pratiqué, la CdU est évidemment une meilleure approche de l'exposition cumulée au cadmium que l'administration unique d'un questionnaire alimentaire. En pratique, cependant, les méta-analyses comparées des études de cohortes employant un questionnaire et de celles utilisant la CdU pour l'évaluation des expositions au cadmium ont montré des résultats convergents : une absence d'association entre l'exposition au cadmium et le risque de cancer du sein. La seule différence systématique entre les études de cohortes et

³⁵ Considérant la longue demi-vie biologique du cadmium, deux mesurages pourraient suffire, y compris dans les études prospectives (à l'inclusion et à la découverte de la tumeur ou à la fin du suivi).

les études cas-témoins utilisant la CdU (ou la concentration sanguine du cadmium) comme indicateur de l'exposition, est que dans les études de cohortes, l'IBE est mesuré à l'inclusion, avant la survenue de la tumeur mammaire, alors que dans les études cas-témoins, le dosage est fait, chez les cas, après le diagnostic. Une piste explicative pourrait être que l'association positive entre l'élévation de l'IBE et le risque de cancer du sein, assez systématiquement observée dans les études cas-témoins et jamais dans les études de cohortes, indiquerait bien une association causale, mais pas dans le sens de l'interprétation habituelle : en d'autres termes, plutôt qu'une indication d'une augmentation du risque de cancer du sein, du fait de l'exposition au cadmium, elle témoignerait d'une augmentation de la concentration urinaire ou sanguine de cadmium du fait du cancer du sein, secondaire à une redistribution tissulaire consécutive à la maladie, ses complications et/ou ses traitements.

L'association entre l'exposition au cadmium et le risque de cancer du sein n'a pas été évaluée par le CIRC, parce que la plupart des publications pertinentes sont postérieures à la dernière monographie publiée sur le cadmium par cette institution (330).

7.5.2.4. Cancer du rein

Quelques études épidémiologiques ont recherché une association entre l'exposition professionnelle ou environnementale au cadmium et le risque de cancer du rein. La plupart sont des études cas-témoins.

Études de cohortes

Dans une cohorte suédoise de salariés d'une usine de fabrication de batteries Cd/Ni (n : 269), il n'a été observé aucun cas de cancer du rein entre 1959 et 1975 (0,87 cas attendu) (337).

Un suivi de cette cohorte a inclus 717 hommes, exposés entre 1940 et 1980, pour des études de la mortalité entre 1951 et 1992 et de l'incidence des cancers entre 1959 et 1991. Les expositions individuelles étaient évaluées à l'aide d'une matrice emploi-exposition. Un seul cas de décès par cancer du rein a été enregistré (SMR : 40 ; IC 95 % : 1-224) ; de même, un seul cas incident a été observé (SIR : 28 ; IC 95 % : 0,7-154) (339).

Une étude prospective en population générale, conduite au Japon, a examiné l'association du risque de cancer du rein à l'exposition alimentaire au cadmium, évaluée par questionnaire à l'inclusion dans la cohorte en 1990 ou 1993-1994. Cette cohorte était constituée de 90 183 adultes, âgés de 45 à 74 ans à l'inclusion et suivis jusqu'au 31/12/2006. La comparaison des incidences du cancer rénal chez les participants du 3^e et du 1^{er} tertile de l'exposition alimentaire au cadmium indiquait des HR de 1,10 (IC 95 % : 0,47-2,54) chez les hommes et 1,70 (IC 95 % : 0,45-6,40) chez les femmes, ainsi qu'une absence d'augmentation du risque avec l'exposition (348).

Dans une cohorte de 3 792 adultes américains issus de la population générale, âgés de 45-74 ans à l'inclusion, en 1989-1991, la mortalité par cancer a été surveillée jusqu'en 2008. L'exposition au cadmium était évaluée par la cadmiurie à l'inclusion. La mortalité par cancer du rein des individus du 5^e quintile de la distribution de la CdU a été comparée à celle des participants du 1^{er} quintile. Le HR était de 1,15 (IC 95 % : 0,58-2,31), après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabagisme et l'indice de masse corporelle (349).

Études cas-témoins

La première étude cas-témoins a été conduite aux États-Unis et a été publiée en 1976. Elle a comparé les expositions professionnelles au cadmium de 197 cas de cancer du rein à celles de 72 témoins hospitaliers (cancers du côlon). Il existait une association positive, statistiquement significative, entre l'exposition professionnelle au cadmium et le risque de cancer rénal (OR : 2,52 ; IC 95 % : 1,09-2,52). Cette étude ne prenait pas en compte d'autre facteur de confusion que le tabagisme. Chez les

participants dont le tabagisme était inférieur à 10 paquets.années, l'OR associé à l'exposition professionnelle au cadmium n'était plus que de 0,92 (IC 95 % : 0,18-4,60) (396).

Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte de salariés professionnellement exposés a été conduite au Royaume-Uni, dans des usines produisant des batteries Cd/Ni ou des alliages Cd/Cu. Les expositions au cadmium de 9 cas et 27 témoins ont été comparées. L'OR associé à une exposition moyenne ou forte au cadmium (vs exposition faible) était de 0,40 (IC 95 % : 0,08-1,94) (358).

Une étude cas-témoins finlandaise a comparé les expositions professionnelles au cadmium de 672 cas d'adénocarcinome rénal, diagnostiqués en 1977 ou 1978, et de 1 344 témoins, appariés sur le sexe et l'âge. L'OR associé à l'exposition professionnelle au cadmium était de 4,37 (IC 95 % : 0,44-43,2) (397).

Une étude cas-témoins australienne a comparé les expositions professionnelles au cadmium de 489 cas de cancer rénal et de 523 témoins. L'OR associé à l'exposition professionnelle au cadmium était de 1,13 (IC 95 % : 0,45-2,82), après ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau d'études (398).

Dans une étude internationale multicentrique, les expositions professionnelles de 1 050 cas incidents de cancer rénal chez des hommes et de 1 429 témoins masculins ont été comparées. L'OR associé à l'exposition professionnelle au cadmium était de 2,0 (IC 95 % : 1,0-3,9). Le risque n'augmentait pas avec la durée de l'exposition (399).

Une étude cas-témoins allemande a comparé les expositions professionnelles de 935 cas incidents de cancer rénal (1991-1995) et de 4 298 témoins appariés sur le sexe, l'âge et la région de résidence. Une augmentation du risque était associée à l'exposition professionnelle au cadmium. Celle-ci était évaluée par des experts à partir des intitulés des métiers et des postes de travail occupés pendant la carrière professionnelle. Elle était quantifiée en utilisant la durée de l'exposition et pour l'intensité, deux matrices emploi-exposition. Pour les expositions les plus fortes au cadmium (au-delà du 90^e percentile de la distribution des expositions cumulées), les OR étaient de 1,4 (IC 95 % : 1,1-1,8) chez les hommes et 2,5 (IC 95 % : 1,2-5,3) chez les femmes, avec l'une des matrices. Avec la seconde, les valeurs correspondantes étaient de 1,3 (IC 95 % : 0,9-1,8) et 1,5 (IC 95 % : 0,9-2,6) (400).

Une étude cas-témoins canadienne a inclus 1 279 cas incidents de cancer du rein (1994-1997) et 5 370 témoins avec des distributions de l'âge et du sexe semblables à celles des cas. Les expositions professionnelles étaient évaluées par des experts à partir des intitulés des métiers et des postes de travail occupés pendant la carrière professionnelle. Elles étaient quantifiées par le nombre d'années d'exposition. Les OR associés à l'exposition professionnelle au cadmium étaient de 1,7 (IC 95 % : 1,0-3,2) chez les hommes et 0,3 (IC 95 % : 0,2-3,1) chez les femmes, après ajustement sur l'âge, la région de résidence, le niveau d'études, le tabagisme et les consommations de viande et d'alcool. Chez les hommes, le risque augmentait avec la durée d'exposition (≥ 6 ans vs < 6 ans) (401).

Dans une étude cas-témoins allemande (différente de la précédente), les expositions professionnelles de 134 cas incidents de cancer rénal (1999-2000) ont été comparées à celles de 401 témoins hospitaliers, sans affections cancéreuses et globalement appariés sur l'âge et le sexe. Les expositions aux agents chimiques étaient évaluées en utilisant, à partir des intitulés des postes occupés pendant toute la carrière professionnelle, la base de données CAREX. Les OR associés à l'exposition professionnelle au cadmium étaient de 2,26 (IC 95 % : 0,59-8,67) pour les expositions faibles et 1,74 (IC 95 % : 0,72-4,19) pour les expositions fortes, après ajustement sur l'âge, le sexe et le tabagisme (402).

Dans une étude cas-témoins multicentrique conduite en Europe de l'Est, les expositions professionnelles de 1 097 cas incidents (1999-2003) ont été comparées à celles de 1 476 témoins hospitaliers appariés sur l'année, l'hôpital, le sexe et l'âge. Les expositions professionnelles étaient évaluées par des experts à partir des intitulés des métiers et des postes de travail occupés pendant la carrière professionnelle, recueillis par un questionnaire. L'OR associé à l'exposition professionnelle au

cadmium était de 1,40 (IC 95 % : 0,69-2,85), après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabagisme, l'indice de masse corporelle, l'existence éventuelle d'une hypertension artérielle et les co-expositions professionnelles à l'arsenic, au chrome, au nickel et au plomb (403).

Méta-analyse

Une méta-analyse d'études de l'association entre l'exposition au cadmium et le risque de cancer du rein est publiée. Elle n'inclut que 8 des 9 études cas-témoins décrites ci-dessus (358, 396-401, 403) et une seule des études de cohorte (349). Elle calcule un OR global de 1,47 (IC 95 % : 1,28-1,71) (404).

Synthèse

Dans sa dernière évaluation, publiée en 2012, le CIRC indique seulement que « des associations positives entre l'exposition au cadmium ou ses composés et le risque de cancer rénal sont rapportées » (330). Ce n'est pas véritablement une évaluation du lien causal. En pratique, une étude de cohorte professionnelle et une étude de cohorte en population générale n'ont pas montré d'augmentation de l'incidence des cancers du rein, associée à l'exposition au cadmium. Une étude de mortalité conduite en population générale est également négative. Neuf études cas-témoins sont publiées et 8 d'entre elles indiquent une association positive entre l'exposition professionnelle au cadmium et le risque de cancer du rein, mais il n'est statistiquement significatif que dans la moitié d'entre elles. Une méta-analyse incluant 8 des études cas-témoins (dont celle qui est négative) et une seule des 3 études de cohortes a montré un excès de risque modéré, mais statistiquement significatif de cancer du rein associé à l'exposition au cadmium. À partir des données décrites ci-dessus, on peut conclure à des preuves limitées d'une association causale.

7.5.2.5. Autres cancers

Des associations positives entre l'exposition au cadmium et le risque d'autres cancers ont également été sporadiquement rapportées : cancer du pancréas, des voies urinaires, de l'endomètre, de l'ovaire, de la thyroïde, des voies aériennes supérieures (330, 405-408). Pour chacun de ces types de tumeur, les études publiées sont peu nombreuses et leurs résultats sont contradictoires.

Cancer du pancréas

Quatre études de cohortes conduites en population générale montrent un excès de risque de cancer du pancréas associé à l'exposition au cadmium, mais celui-ci n'est pas toujours statistiquement significatif :

- Une cohorte de 3 119 habitants du bassin de la rivière Kakekashi, au Japon, a été suivie pendant 22 ans. L'exposition au cadmium était évaluée par la mesure de la CdU à l'inclusion. Le diagnostic des causes de la mort était issu des certificats de décès. Les mortalités par cancer du pancréas des individus du 4^e et du 1^{er} quartile de la distribution de la CdU ont été comparées. Les HR étaient de 2,51 (IC 95 % : 0,62-10,14) chez les hommes et de 0,42 (IC 95 % : 0,12-1,46) chez les femmes, après ajustement sur l'âge et le tabagisme. Il n'y avait pas de relation dose-réponse (214).
- Une étude prospective en population générale aux États-Unis a analysé la mortalité par cancer du pancréas de 15 673 individus âgés d'au moins 17 ans à l'inclusion, entre 1988 et 1994 et suivis jusqu'en 2006. L'exposition au cadmium était évaluée par la mesure de la CdU à l'inclusion. Le diagnostic des causes de la mort était issu des certificats de décès. Les mortalités par cancer du pancréas des individus du 4^e quartile et des trois autres quartiles de la distribution de la CdU ont été comparées. Les HR étaient de 7,25 (IC 95 % : 1,77-29,80) chez les hommes et de 1,24 (IC 95 % : 0,58-2,63) chez les femmes, après ajustement sur l'âge, le tabagisme, l'ethnie, l'indice de masse corporelle, le niveau d'études (347).

- Une étude prospective en population générale, conduite au Japon, a examiné l'association du risque de cancer du pancréas à l'exposition alimentaire au cadmium, évaluée par questionnaire à l'inclusion dans la cohorte en 1990 ou 1993-1994. Cette cohorte était constituée de 90 183 adultes, âgés de 45 à 74 ans à l'inclusion et suivis jusqu'au 31/12/2006. La comparaison des incidences du cancer du pancréas chez les participants du 3^e et du 1^{er} tertile de l'exposition alimentaire au cadmium indiquait des HR de 1,25 (IC 95 % : 0,66-2,36) chez les hommes et 1,14 (IC 95 % : 0,56-2,30) chez les femmes, après ajustement sur l'âge, la région d'origine, le tabagisme, l'indice de masse corporelle, la consommation d'alcool, l'activité physique, les consommations de viande, de soja, de légumes et de fruits et chez les femmes sur le statut ménopausique et la prise éventuelle d'un traitement de substitution (348).
- Dans une cohorte de 3 792 adultes américains issus de la population générale, âgés de 45-74 ans à l'inclusion, en 1989-1991, la mortalité par cancer a été surveillée jusqu'en 2008. L'exposition au cadmium était évaluée par la cadmiurie à l'inclusion. La mortalité par cancer du rein des individus du 5^e quintile de la distribution de la CdU a été comparée à celle des participants du 1^{er} quintile. Le HR était de 2,40 (IC 95 % : 0,58-2,31), après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabagisme et l'indice de masse corporelle (349).

Deux études cas-témoins ont également testé l'association entre l'exposition au cadmium et le risque de cancer du pancréas.

- La première a été conduite aux États-Unis et a inclus 63 cas et 141 témoins issus de la population générale. L'exposition au cadmium était évaluée par la cadmiurie. L'*odds ratio* associé avec une CdU dans le 4^e quartile de la distribution était de 7,70 (IC 95 % : 3,06-19,34), après ajustement sur l'âge, l'ethnie, le sexe, le tabagisme, la consommation d'alcool, les antécédents familiaux de cancer du pancréas et le niveau d'études. L'excès de risque était statistiquement significatif dès le 2^e quartile (OR : 3,34 ; IC 95 % : 1,38-8,07) et on observait une relation dose-réponse (409).
- La seconde est une étude espagnole qui a inclus 114 cas et 398 témoins hospitaliers. L'exposition était évaluée par la concentration unguéale (orteils) de cadmium (qui n'est pas un IBE validé). L'OR associé avec une concentration unguéale de cadmium dans le 4^e quartile de la distribution était de 3,58 (IC 95 % : 1,86-6,88), après ajustement sur l'âge, la région d'origine, le sexe et le tabagisme. L'excès de risque était statistiquement significatif dès le 3^e quartile (OR : 2,04 ; IC 95 % : 1,00-4,17) et on observait une relation dose-réponse (410).

La méta-analyse de ces 4 études de cohortes et 2 études cas-témoins a montré un excès de risque statistiquement significatif de cancer du pancréas associé à l'exposition au cadmium (RR : 2,05 ; IC 95 % : 1,58-2,66) qui persiste quand seules les études de cohortes sont prises en compte (RR : 1,58 ; IC 95 % : 1,17-2,14) ; l'exclusion de l'une ou l'autre des 4 études de cohortes ne modifiait pas les résultats. Une analyse plus fine montrait que l'association n'existait que chez les hommes : RR : 1,78 ; IC 95 % : 1,04-3,05 (chez les femmes, RR : 1,02 ; IC 95 % : 0,63-1,65), ce qui évoque l'existence d'un facteur de confusion non pris en compte ou incomplètement pris en compte dans les études incluses (par exemple, le tabagisme) (411).

Cancers des voies aéro-digestives supérieures

Une méta-analyse de 10 études a examiné l'association de l'exposition au cadmium avec les risques de tumeurs des voies aériennes supérieures, mais elle amalgame des études utilisant un indicateur d'exposition acceptable (concentration sanguine de cadmium) à d'autres, évaluant l'exposition en utilisant des indicateurs non validés (concentration de cadmium dans les cheveux ou dans la tumeur), ce qui rend ses résultats inutilisables (412).

Deux études cas-témoins ont recherché une association entre le risque de **cancer nasopharyngé** et la concentration sanguine de cadmium :

- La première est une étude tunisienne de 48 cas et 351 témoins. Elle montre un excès de risque modéré, mais statistiquement significatif de cancer nasopharyngé, associé à une concentration sanguine de cadmium située dans le 4^e quartile de sa distribution chez les témoins (par comparaison avec le risque associé à une concentration dans les trois autres quartiles). L'OR était de 1,31 (IC 95 % : 1,07-1,61), après ajustement sur l'âge, le sexe, la consommation cumulée de tabac et celle de boissons alcoolisées (413).
- La seconde est une étude chinoise, comparant 134 cas et 132 témoins. Elle montre une concentration sanguine de cadmium significativement plus élevée chez les cas (médiane : 3,84 µg/L) que chez les témoins (médiane : 2,28 µg/L) ($p < 0,01$). Cependant, cette analyse statistique ne prend pas en compte le tabagisme des participants, qui est un déterminant important de la concentration sanguine de cadmium et un facteur de risque de cancer nasopharyngé (414).

Aucune de ces deux études n'ajuste sur les autres facteurs de risque environnementaux de cancer nasopharyngé que le tabagisme (infection par le virus d'Epstein-Barr, exposition professionnelle au formaldéhyde).

Une étude cas-témoins pakistanaise a recherché une association entre la concentration sanguine de cadmium et le risque de **cancer pharyngé** (415). Elle a inclus 176 cas et 1 155 témoins, appariés sur l'âge, le sexe, le statut socio-économique et les habitudes alimentaires. Elle a montré une concentration sanguine de cadmium plus élevée chez les cas que chez les témoins du même sexe et avec le même statut tabagique (fumeurs, consommateurs de tabac à chiquer et consommateurs de tabac à priser). Elle ne présente pas de résultats chez les individus ne consommant pas et/ou n'ayant jamais consommé de tabac et l'analyse ne prend en compte ni la durée et l'intensité du tabagisme, ni les autres facteurs de risque de cancer pharyngé.

Une étude cas-témoins (97/351) tunisienne a montré un excès de risque modéré mais statistiquement significatif de **cancer laryngé**, associé à une concentration sanguine de cadmium située dans le 4^e quartile de sa distribution chez les témoins (par comparaison avec le risque associé à une concentration dans les trois autres quartiles). L'OR était de 1,29 (IC 95 % : 1,04-1,78), après ajustement sur l'âge, le sexe, la consommation cumulée de tabac et celle de boissons alcoolisées (413). Les facteurs de risque environnementaux de cancer du larynx, autres que les consommations de tabac et d'alcool, ne sont pas pris en compte dans l'analyse.

Globalement, les études épidémiologiques disponibles des risques de cancers des voies aériennes supérieures et/ou de l'oropharynx associés à l'exposition au cadmium souffrent d'insuffisances méthodologiques : prise en compte insuffisante des possibles facteurs de confusion et choix inadapté de l'indicateur d'exposition cumulée au cadmium.

7.5.3. Évaluation de la cancérogénicité

Il y a des preuves suffisantes de la cancérogénicité du cadmium chez l'animal.

- Par inhalation, deux études chez le rat et une étude chez la souris montrent une augmentation du risque de cancer broncho-pulmonaire, associée à l'exposition à divers composés inorganiques du cadmium. Ces trois études ne sont pas conformes aux bonnes pratiques actuelles, mais leurs résultats convergents, confortés par ceux d'une étude par instillation intra-trachéale chez le rat, apportent des preuves suffisantes d'un risque de cancer broncho-pulmonaire augmenté par l'inhalation de composés inorganiques du cadmium, chez le rat et la souris.
- Par ingestion, 5 des 6 études conduites chez des petits rongeurs sont négatives. La 6^e montre, chez le rat, des excès de risque de tumeurs testiculaires interstitielles, de leucémie et de l'agrégat des hyperplasies et des adénomes prostatiques (mais pas des cancers de la prostate), associés à l'exposition au cadmium.

- Par injection sous-cutanée ou intramusculaire, les composés inorganiques du cadmium testés ont induit des sarcomes *in situ* chez le rat, des tumeurs interstitielles testiculaires chez le rat et la souris, des adénomes prostatiques et des tumeurs du pancréas endocrine chez le rat. Les tumeurs testiculaires n'ont été observées qu'à de fortes doses et étaient toujours secondaires à des lésions dégénératives étendues des testicules. Le risque d'adénome prostatique n'apparaissait, en revanche, qu'aux doses plus faibles, insuffisantes pour compromettre la fonction endocrine testiculaire. Quant au risque de tumeurs pancréatiques, il n'apparaît que dans une seule étude et seulement en agrégeant tous les groupes traités pour les comparer aux témoins.

Il y a des preuves épidémiologiques de la cancérogénicité du cadmium, que le CIRC, dans sa dernière évaluation, en 2012, a considérées comme suffisantes :

- Plusieurs études de cohortes professionnelles indiquent un excès de risque de cancer broncho-pulmonaire associé à l'exposition au cadmium. Cependant, cet excès de risque n'est généralement pas statistiquement significatif et toutes ces études souffrent d'importantes insuffisances méthodologiques, la principale étant l'absence de prise en compte ou la prise en compte inadaptée des facteurs de confusion, en particulier du tabagisme et des co-expositions professionnelles à d'autres cancérogènes. Par ailleurs, plusieurs études prospectives conduites en population générale montrent une association positive entre l'exposition au cadmium et le risque de cancer broncho-pulmonaire, persistant après ajustement sur les principaux facteurs de confusion. Au vu des données disponibles en 2012, le CIRC a estimé qu'il y avait des preuves suffisantes d'une association causale entre l'exposition au cadmium et le risque de cancer broncho-pulmonaire, chez l'Homme (330).
- Dans sa dernière évaluation de la cancérogénicité du cadmium, le CIRC, en 2012, indiquait que « des associations positives ont été observées entre l'exposition au cadmium ou ses composés et le risque de cancer de la prostate ». En fait, la présentation, ci-dessus, des données disponibles montre que la plupart des études conduites en milieu professionnel n'indiquent pas d'excès de risque statistiquement significatif de cancer de la prostate associé à l'exposition au cadmium. C'est également le cas des études ciblées sur l'exposition environnementale au cadmium. Les effectifs des études conduites en milieu professionnel étaient souvent faibles. En outre, beaucoup de ces études et de celles ciblées sur les expositions environnementales sont des études de mortalité, ce qui n'est pas adapté au cancer de la prostate, dont les formes cliniques les plus fréquentes sont diagnostiquées à un âge élevé des porteurs et sont d'évolution lente. Cependant, les quelques études prospectives conduites en population générale et utilisant comme indicateur d'effet l'incidence plutôt que la mortalité par cancer de la prostate ne montrent pas non plus d'association positive statistiquement significative de l'élévation de l'exposition cumulée au cadmium avec le risque de cancer de la prostate.
- Une douzaine d'études prospectives, conduites en population générale, ont examiné l'association de l'exposition au cadmium et le risque de cancer du sein. Seulement deux d'entre elles montrent un excès de risque faible mais statistiquement significatif, associé à l'exposition au cadmium. La méta-analyse de 10 de ces 12 études (comprenant les deux études positives) ne montre pas d'association entre l'exposition au cadmium et le risque de cancer du sein. Quatorze études cas-témoins sont également disponibles et 9 d'entre elles montrent une association statistiquement significative entre le risque de cancer du sein et l'élévation de la concentration du cadmium dans le sang total ou les urines. Cette discordance des résultats des études de cohortes et cas-témoins pourrait être révélatrice d'un artefact : dans les études cas-témoins, les dosages, chez les cas, sont postérieurs au diagnostic de la tumeur et les élévations observées des IBE pourraient être la conséquence de la maladie, de ses complications et/ou de ses traitements, plutôt que la cause de cette affection.

- Dans sa dernière évaluation, publiée en 2012, le CIRC indique que « des associations positives entre l'exposition au cadmium ou ses composés et le risque de cancer rénal sont rapportées ». En pratique, une étude de cohorte professionnelle et une étude de cohorte en population générale n'ont pas montré d'augmentation de l'incidence des cancers du rein, associée à l'exposition au cadmium. Une étude de mortalité conduite en population générale est également négative. Neuf études cas-témoins sont publiées et 8 d'entre elles indiquent une association positive entre l'exposition professionnelle au cadmium et le risque de cancer du rein, mais il n'est statistiquement significatif que dans la moitié d'entre elles. Une méta-analyse incluant 8 des études cas-témoins (dont celle qui est négative) et une seule des 3 études de cohortes a montré un excès de risque modéré, mais statistiquement significatif de cancer du rein associé à l'exposition au cadmium.
- Des associations positives de l'exposition au cadmium avec le risque de divers autres cancers ont été sporadiquement rapportées. La méta-analyse de 4 études de cohortes et de 2 études cas-témoins montre une association statistiquement significative avec le risque de cancer du pancréas.

Les effets cancérogènes du cadmium sont explicables par sa génotoxicité. Les composés inorganiques de cadmium sont, en effet, génotoxiques : faiblement mutagènes mais très nettement clastogènes dans tous les tests *in vitro* et *in vivo*, quand ils sont administrés par voie parentérale. Ces effets génotoxiques ne résultent pas d'interactions directes du cadmium avec le matériel génétique. Ce sont des effets secondaires à l'induction d'un stress oxydant associé à une inhibition de la réparation de l'ADN, à une dérégulation de la prolifération cellulaire et à une altération des fonctions de suppression des tumeurs. En conséquence, les effets génotoxiques et cancérogènes du cadmium sont probablement à seuil de dose. Cependant, les données disponibles ne permettent pas d'approche de ce seuil d'effets, du fait des multiples mécanismes impliqués, de la méconnaissance de l'importance relative de chacun d'entre eux et de la caractérisation insuffisante des relations dose-effet, quel que soit l'effet impliqué.

8. Revue des valeurs toxicologiques de référence pour la protection de la santé de la population générale

Le texte qui suit présente, dans l'ordre chronologique de leur parution ou de leur dernière mise à jour, les valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour la protection de la santé de la population générale, proposées par diverses instances nationales ou internationales : d'abord les VTR pour les effets non cancérogènes, puis celles pour les effets cancérogènes.

8.1. VTR pour les effets non cancérogènes

8.1.1. Exposition par voie respiratoire

8.1.1.1. OMS

En 2000, le bureau européen de l'OMS a recommandé une valeur limite du cadmium dans l'air ambiant de 5 ng/m³. Cette recommandation n'est pas véritablement basée sur une évaluation du risque sanitaire. C'est une valeur cible atteignable et volontairement très basse, parce que la toxicité du cadmium et sa très lente élimination rendent souhaitable de diminuer, autant que possible, toutes les sources d'exposition, le cadmium inhalé étant rarement la principale, hors les situations d'exposition professionnelle (13).

Dans la monographie, les experts de l'OMS identifient, à partir de publications diverses, une dose cumulée de cadmium de 100 µg/m³.années, comme seuil en deçà duquel il n'y aurait pas de risque d'atteinte tubulaire rénale. Ce seuil étant identifié à partir d'études conduites en milieu de travail, les experts de l'OMS proposent un ajustement temporel pour une transposition à une exposition environnementale, vie entière. Les modalités de cet ajustement ne sont pas présentées, mais son résultat serait une valeur toxicologique de référence de 0,3 µg/m³.

8.1.1.2. OEHHA

L'Agence de protection de l'environnement californienne (OEHHA) a proposé, en 2008, un *reference exposure level* (REL), pour l'exposition chronique au cadmium par voie respiratoire, égal à 20 ng/m³ (416).

Les effets critiques retenus sont une protéinurie glomérulaire, ainsi qu'une diminution des volumes et des débits respiratoires, associées à l'exposition professionnelle au cadmium. L'étude clé est ancienne, puisqu'elle a été publiée en 1974 (417). Dans cette étude, les auteurs comparent 3 groupes de travailleurs exposés au cadmium à des témoins appariés sur l'âge, le sexe, la taille et le tabagisme. Le premier groupe (n = 31) était constitué de femmes exposées depuis moins de 20 ans, le deuxième d'hommes exposés depuis moins de 20 ans et le troisième d'hommes exposés depuis au moins 20 ans. L'exposition moyenne du groupe 2 était de 8,6 ans et la concentration atmosphérique moyenne de cadmium à laquelle les travailleurs étaient exposés était de 134 µg/m³ (88 µg/m³ pour le cadmium respirable). Les valeurs correspondantes pour le groupe 3 étaient de 28,6 ans pour l'exposition moyenne et 66 µg/m³ pour la concentration atmosphérique moyenne de cadmium (21 µg/m³ pour la fraction respirable). Les travailleurs du groupe 3 avaient, par comparaison avec les témoins, des diminutions modérées mais statistiquement significatives de la capacité vitale forcée (CVF), du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et du débit expiratoire de pointe. La prévalence de la

protéinurie était également franchement élevée dans ce groupe (69 %). Il n'y avait pas d'atteinte respiratoire détectable dans les deux autres groupes, mais une prévalence augmentée de la protéinurie glomérulaire dans le groupe 2 (19 %). Dans le groupe 1, l'exposition moyenne était de 4,06 ans, et la concentration atmosphérique moyenne de 31 µg/m³ (1,4 µg/m³ pour la fraction respirable) ; aucune anomalie des fonctions rénale ou respiratoire n'y a été observée. Cette étude identifie une LOAEC de 21 µg/m³ et une NOAEC de 1,4 µg/m³.

L'OEHHA a retenu la NOAEC comme PoD. Ses experts ont réalisé un ajustement temporel pour passer d'une exposition professionnelle à une exposition continue en population générale, avec les hypothèses d'un débit respiratoire de 10 m³ sur un poste de travail, de 20 m³ par jour en population générale et d'une exposition professionnelle de 5 jours sur 7 :

$$1,4 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 5/7 \times 10/20 = 0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{ (500 ng}/\text{m}^3\text{)}.$$

À cette NOAEC ajustée a été appliqué un facteur d'incertitude (UF) global de 30 :

- 10 pour prendre en compte la variabilité interindividuelle chez l'Homme de la sensibilité aux effets toxiques du cadmium (UFH) ;
- 3 pour prendre en compte la durée des expositions dans l'étude (de quelques années à quelques dizaines d'années) ;

conduisant à la REL de 20 ng/m³ :

$$500 \text{ ng}/\text{m}^3 \times 1/30 = 16,7 \text{ ng}/\text{m}^3, \text{ arrondis à } 20 \text{ ng}/\text{m}^3.$$

8.1.1.3. ATSDR

L'ATSDR a proposé, en 2012, des *minimal risk levels* (MRL) pour l'exposition aiguë (< 14 jours) et l'exposition chronique (> 1 an) au cadmium par voie respiratoire. Cet organisme ne propose pas de MRL pour les expositions intermédiaires (de 14 jours à 1 an).

MRL pour l'exposition aiguë par voie respiratoire

Le MRL recommandé par l'ATSDR pour l'exposition aiguë (< 14 jours) est de 3 x 10⁻⁵ mg/m³ (30 ng/m³) (1).

L'effet critique retenu est l'irritation des voies respiratoires et l'étude clé identifiée est une étude expérimentale, au cours de laquelle des rats F344 des deux sexes ont été exposés à des particules d'oxyde de cadmium (diamètre aérodynamique médian de 1,5 µm), à des concentrations de 0, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 ou 10,0 mg/m³, soit 0, 0,088, 0,26, 0,88, 2,6 ou 8,8 mg/m³ de cadmium, pendant 6,2 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 2 semaines (418). Des altérations histologiques bronchiolo-alvéolaires ont été observées dès la plus faible dose testée (0,088 mg/m³) qui a donc été identifiée comme la concentration minimale ayant produit des effets (LOAEC). Cette LOAEC a été retenue comme point de départ (PoD) pour la dérivation du MRL. Un ajustement temporel a été réalisé, pour passer à une exposition continue :

$$0,088 \text{ mg}/\text{m}^3 \times 6,2/24 \times 5/7 = 0,016 \text{ mg}/\text{m}^3.$$

La fraction de la dose inhalée déposée dans le poumon a été estimée à 0,617 en utilisant le calculateur de l'EPA³⁶ avec un poids moyen des rats en fin d'étude de 194 g et un diamètre aérodynamique moyen de 1,5 µm des particules inhalées. La LOAEC ajustée est donc finalement de :

$$0,016 \text{ mg}/\text{m}^3 \times 0,617 = 0,01 \text{ mg}/\text{m}^3.$$

³⁶ EPA. Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry. EPA, Washington DC, 1994 EPA600/890066F

À cette LOAEC ajustée a été appliqué un facteur d'incertitude global de 300 :

- 3 pour passer d'une LOAEC à une NOAEC (concentration maximale sans effet) [UFL/B] ;
- 10 pour l'extrapolation interespèces (UFA) du rat à l'Homme ;
- 10 pour prendre en compte la variabilité interindividuelle chez l'Homme (UFH) :

$$0,01 \text{ mg/m}^3 \times 1/300 = 3 \times 10^{-5} \text{ mg/m}^3 \text{ (30 ng/m}^3\text{)}.$$

MRL pour les expositions chroniques

Le MRL recommandé pour les expositions chroniques (> 1 an) au cadmium par voie respiratoire est de 10 ng/m³ (1).

L'effet critique retenu est l'atteinte rénale et le PoD a été identifié par une triple approche :

- l'identification d'une étude clé : celle de Jarup *et al.* (2000), conduite en Suède, chez les résidents d'une zone polluée par le cadmium (157), dans laquelle le seuil de la CdU correspondant à un excès de risque de 10 % de protéinurie tubulaire (A1M) était de 1 µg/g créatinine. Ces données ont été secondairement réanalysées par l'ECHA, qui a observé que la population témoin de l'étude était inadéquate. Ce nouveau traitement des données a abouti à la proposition d'un nouveau seuil de 0,5 µg/g créatinine correspondant à un doublement de la prévalence des protéinuries tubulaires (ECHA, 2007, in (1)) ;
- la deuxième approche était une revue des études proposant des benchmark doses (BMD). L'ATSDR en a identifié 8. Les BMDL10 pour le risque de protéinurie tubulaire étaient comprises entre 0,7 et 9,9 µg/g créatinine. Cette large fourchette s'expliquait par l'indicateur d'effet précoce et/ou le seuil de signification retenus. Après analyse critique des publications, l'ATSDR a retenu une BMDL10 de 0,7 µg/g créatinine ;
- la troisième approche a été une méta-analyse de 7 études considérées par l'ATSDR comme les meilleures pour la caractérisation de l'association de la CdU et du risque de protéinurie tubulaire. Cette procédure a permis d'identifier une BMDL10 de 0,5 µg/g créatinine, pour la concentration urinaire de cadmium (voir section 7.2.1, pour plus de détails).

L'ATSDR a donc finalement identifié une CdU égale à 0,5 µg/g créatinine comme PoD.

La concentration atmosphérique correspondante en a été déduite en utilisant le modèle proposé par l'ICRP (419, 420), pour la simulation des dépôt, rétention et absorption respiratoires du cadmium particulaire et le modèle PBPK proposé par Nordberg et Kjellström (64, 65).

En prenant en compte un apport alimentaire associé de 0,3 µg/kg p.c./j, la modélisation aboutit à une concentration atmosphérique de cadmium de 0,1 µg/m³ correspondant à une CdU de 0,5 µg/g créatinine.

À cette concentration, l'ATSDR applique un facteur d'incertitude global de 10 décomposé en :

- un UFL/B de 3 parce que le PoD est une BMDL10 ;
- un UFH de 3 pour prendre en compte une variabilité interindividuelle résiduelle chez l'Homme.

L'application de cet UF global aboutit au MRL chronique de 0,01 µg/m³ (10 ng/m³).

L'ATSDR souligne que la modélisation réalisée a concerné le sulfure de cadmium qui est un composé inorganique du cadmium parmi les moins solubles, mais que le MRL protège aussi des effets sur la santé des dérivés plus solubles (mieux absorbés).

8.1.1.4. Anses

En 2012, l'Anses a recommandé une VTR externe chronique pour la voie respiratoire de 0,45 µg/m³ (421).

L'Anses a repris la VTRi de 1 µg/g créatinine, proposée par l'EFSA en 2009 (voir sections 7.2.1 et 8.1.2) (37), pour élaborer sa VTR pour la voie respiratoire. Brièvement, l'effet critique retenu est le dysfonctionnement tubulaire proximal rénal. L'élaboration de la VTRi de l'EFSA est fondée sur la méta-analyse de 35 études concernant 165 groupes d'individus avec des données appariées pour la CdU et la B2M, pour un total d'environ 30 000 personnes. À l'issue de cette analyse, la BMDL05 du risque d'atteinte tubulaire rénale est de 4 µg/g créatinine. Un facteur d'incertitude de 3,9 a été appliqué à cette BMDL05, pour prendre en compte le fait qu'elle a été obtenue en utilisant les moyennes géométriques et les écarts-types de la CdU et de la B2M, dans chacun des groupes inclus, plutôt que les valeurs individuelles de ces deux paramètres, ce qui a conduit à la VTRi de 1 µg/g créatinine.

À partir de la VTRi dont l'élaboration est décrite ci-dessus, l'Anses a produit une VTR externe pour l'exposition par voie respiratoire en utilisant le modèle PBPK de Nordberg et Kjellström (64, 65). La concentration atmosphérique correspondant à une CdU de 1 µg/g créatinine (bien que le rapport Anses ne le précise pas, on suppose que c'est à l'âge de 50 ans) est de 0,45 µg/m³ (450 ng/m³).

L'Anses a estimé qu'il n'était pas nécessaire d'utiliser un UFH, en raison des données très nombreuses, issues de divers pays, utilisées pour produire la VTRi de l'EFSA.

8.1.1.5. CTEQ

L'Agence de protection de l'environnement du Texas (CTEQ) a proposé, en 2016, des *reference values* (ReV) pour les expositions aiguë et chronique au cadmium, par voie respiratoire (422).

ReV 24 heures

La ReV 24 heures recommandée par le CTEQ est de 550 ng/m³ (422).

Le CTEQ a identifié l'irritation des voies respiratoires comme effet critique de l'exposition aiguë aux fumées ou aux poussières de cadmium. Il a retenu la même étude clé que l'ATSDR en 2012, pour l'établissement de son MRL pour les expositions aiguës par voie respiratoire (1) : une étude du NTP, publiée en 1995, au cours de laquelle des rats F344 des deux sexes ont été exposés à des particules d'oxyde de cadmium (diamètre aérodynamique médian de 1,5 µm), à des concentrations de 0, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 ou 10,0 mg/m³, soit 0, 0,088, 0,26, 0,88, 2,6 ou 8,8 mg/m³ de cadmium, pendant 6,2 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 2 semaines (418). Des altérations histologiques bronchiolo-alvéolaires ont été observées à la plus faible dose testée (0,088 mg/m³) qui a donc été identifiée comme la concentration minimale ayant produit des effets (LOAEC). Cette LOAEC a été retenue comme point de départ (PoD) pour la dérivation de la ReV.

La ReV étant pour une exposition de 24 heures et les animaux ayant eu une exposition cumulée de 62 heures, mais discontinue, les experts du CTEQ ont estimé qu'un ajustement temporel n'était pas nécessaire.

Un ajustement allométrique a été réalisé en prenant en compte les débits ventilatoires de l'Homme et du rat, la fraction inhalée déposée dans l'arbre respiratoire et la surface du dépôt, dans chacune des deux espèces (ces deux derniers paramètres obtenus en prenant en compte la granulométrie de l'aérosol et sa concentration). Le facteur d'ajustement obtenu (en utilisant un modèle interne au CTEQ) est de 1,87 et le PoD ajusté est donc de :

$$88 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 1,87 = 165 \mu\text{g}/\text{m}^3.$$

À ce PoD ajusté a été appliqué un facteur d'incertitude global de 300 :

- 3 pour l'extrapolation interspèces (UFA) du rat à l'Homme, l'ajustement allométrique ayant pris en compte la composante toxicocinétique de cet UF ;

– 10 parce que le PoD utilisé était une LOAEC au lieu d'une NOAEC (concentration maximale sans effet) [UFL/B] ;

– 10 pour prendre en compte la variabilité interindividuelle chez l'Homme (UFH),

conduisant à la ReV de 550 ng/m³ :

$$165 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 1/300 = 0,55 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{ (550 ng}/\text{m}^3\text{)}.$$

ReV chronique

La ReV chronique recommandée par le CTEQ est de 11 ng/m³ (422).

Le CTEQ a identifié la toxicité tubulaire rénale comme effet critique et utilisé l'approche de l'ATSDR (2012) pour l'identification du PoD (voir ci-dessus). Il a repris les conclusions de l'ATSDR pour l'identification du PoD : une concentration de 0,5 µg/g créatinine de CdU, correspondant à une BMDL10 pour la toxicité tubulaire rénale.

Le CTEQ a également repris la modélisation PBPK utilisée par l'ATSDR, pour déduire du PoD son équivalent pour la concentration atmosphérique de cadmium, en faisant, comme l'ATSDR, l'hypothèse d'un apport alimentaire associé de 0,3 µg/kg p.c./j. Le PoD final est donc le même que celui utilisé par l'ATSDR : 0,1 µg/m³.

À cette concentration, le CTEQ applique un facteur d'incertitude global de 9 décomposé en :

- un UFD de 3 pour les lacunes des données disponibles (pourtant très nombreuses), parce que selon le CTEQ, elles ne permettent pas une caractérisation idéale des relations dose-réponse, en particulier pour les effets respiratoires et rénaux ;
- un UFH de 3 pour prendre en compte une variabilité interindividuelle résiduelle chez l'Homme.

L'application de cet UF global aboutit à la ReV chronique de 0,011 µg/m³ (11 ng/m³).

In fine, la seule différence entre la ReV chronique et le MRL chronique est la justification de l'UF global. La ReV chronique diffère légèrement du MRL correspondant (11 ng/m³ vs 10 ng/m³), mais seulement parce que l'ATSDR arrondit à 10 l'UF global, ce que n'a pas fait le CTEQ.

8.1.2. Exposition par voie digestive

8.1.2.1. US-EPA

L'US-EPA, en 1989, a proposé une *reference dose* (RfD) composite pour l'exposition chronique au cadmium par voie orale : 0,5 µg/kg p.c./j pour les apports par l'eau, 1 µg/kg p.c./j pour les apports par les aliments (423).

Cette double proposition est basée sur un consensus identifiant la concentration de 200 µg/g de tissu frais dans le cortex rénal comme seuil à partir duquel apparaissent les signes de dysfonctions tubulaire et/ou glomérulaire (424). Selon une publication de l'équipe de Norberg et Kjellström, antérieure à la publication de leur modèle PBPK, la dose quotidienne de cadmium aboutissant à une concentration de 200 µg/g dans le cortex rénal à l'âge de 50 ans est de 0,352 mg/j, soit 5 µg/kg p.c./j, pour un individu de 70 kg (Friberg *et al.*, 1974, in (424)).

C'est ce LOAEL qui est utilisé comme PoD par l'US-EPA. La RfD en est déduite en appliquant un UFL/B de 10 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL, comme PoD.

$$5 \mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{j} \times 1/10 = 0,5 \mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{j}.$$

L'US-EPA, considérant que l'absorption du cadmium dans une matrice alimentaire est deux fois moins importante que lorsque les mêmes espèces du cadmium sont dans l'eau, recommande :

- une RfD de 0,5 µg/kg p.c./j pour le cadmium dans l'eau ;
- une RfD de 1 µg/kg p.c./j pour le cadmium dans les aliments.

8.1.2.2. RiVM

En 2001, le RiVM (Agence nationale de santé publique néerlandaise) a recommandé une VTR de 0,5 µg/kg p.c./j, pour l'exposition chronique au cadmium par voie orale (425).

Cette VTR est une dose journalière acceptable (DJA). Elle est basée sur le choix de la toxicité tubulaire rénale comme effet critique et sur l'identification d'un seuil de 50 mg/kg de tissu frais pour la concentration de cadmium dans le cortex rénal pour laquelle un dysfonctionnement tubulaire rénal serait détectable dans 4 % de la population générale. Ce seuil est repris d'une revue des effets sur la santé du cadmium par Järup *et al.* en 1998 (426) qui donne aussi la CdU correspondante : 2,5 µg/g créatinine et précise aussi que cette concentration dans le cortex rénal peut être atteinte du fait d'une exposition à 50 µg/j de cadmium pendant 45 ans.

Le RiVM transforme ces 50 µg/j en 1 µg/kg p.c./j et applique un UF de 2 (dont la justification n'est pas donnée) à ce seuil, pour obtenir les 0,5 µg/kg p.c./j recommandés.

8.1.2.3. OEHHA

L'Agence de protection de l'environnement californienne (OEHHA) a proposé, en 2008, un *reference exposure level* (REL), pour l'exposition chronique au cadmium par voie digestive, égal à 0,5 µg/kg p.c./j (416).

Cette valeur est directement reprise, sans modification, de la *reference dose* (RfD) proposée par l'US-EPA en 1989 (423) et signalée comme telle. En fait, l'US-EPA a proposé 2 RfD, l'une pour les apports de cadmium par l'eau consommée et l'autre pour les apports alimentaires (voir ci-dessus). Celle retenue par l'OEHHA est celle pour les apports par l'eau.

Par ailleurs, l'OEHHA avait dérivé, en 2001, une dose journalière maximale acceptable (MADL) pour le cadmium, basée sur ses effets sur la reproduction. L'étude de référence était celle de Ali *et al.* (1986) dans laquelle des rates ont consommé, pendant toute leur gestation, une eau contenant 0, 4,2 ou 8,4 ppm de cadmium (427). Une augmentation du risque de petit poids de naissance a été observée à la plus forte dose et aux deux doses utilisées et des troubles du comportement ont été caractérisés chez les rats. Le LOAEL est donc de 4,2 ppm dans l'eau de boisson, soit 0,706 mg/kg p.c./j. C'est le PoD utilisé pour l'élaboration de la MADL. Celle-ci a été produite en appliquant un UF de 10 000 au PoD. De cet énorme UF, seulement un UFL/B de 10 est expliqué : pour l'utilisation d'un LOAEL, plutôt que d'un NOAEL, comme PoD. L'UF résiduel de 1 000 n'est pas justifié autrement que par la nécessité de protéger les enfants à naître. L'application de l'UF de 10 000 produit une MADL de 70 ng/kg p.c./j (0,07 µg/kg p.c./j), convertie en dose journalière pour une femme enceinte de 4,1 µg/j, en faisant l'hypothèse d'un poids moyen des femmes enceintes de 58 kg (428).

8.1.2.4. EFSA

En 2009, l'EFSA a proposé une dose journalière admissible (DJA) de 0,36 µg/kg p.c. et une dose hebdomadaire tolérable (DHT) de 2,5 µg/kg p.c. (37).

L'effet critique retenu pour l'élaboration de ces DJA et DHT est le dysfonctionnement tubulaire proximal rénal.

L'EFSA a réalisé une recherche bibliographique des études ciblées sur cet effet et publiées entre 1966 et octobre 2008 (37, 152). À partir d'un pool initial d'environ 5 000 articles, elle a identifié 54 études pertinentes, l'indicateur du dysfonctionnement tubulaire proximal était la B2M dans 35 études, la NAG

totale dans 27, l'A1M dans 16, la RBP dans 10 et la NAG-B dans 2. Pour une homogénéité acceptable des données incluses dans la méta-analyse, l'EFSA n'a retenu que les études utilisant la B2M, parce qu'elles étaient les plus nombreuses, soit un total de 35 études concernant 165 groupes d'individus avec des données appariées CdU/B2M pour un total d'environ 30 000 personnes. L'association de la CdU et de la B2M a été caractérisée dans l'ensemble de la population et chez les individus de plus de 50 ans. Elle était basée sur les moyennes géométriques des deux variables et leurs intervalles de confiance, dans les 165 groupes, en assumant une distribution lognormale de ces variables. Les benchmark doses (BMD) ont été calculées en utilisant le modèle de Hill (152, 153). La possible dégradation de la B2M dans les urines acides n'a pas été considérée comme un facteur de confusion notable, car dans la plupart des études retenues pour la méta-analyse, le pH urinaire avait été ajusté. Deux seuils ont été retenus pour définir une élévation anormale de la B2M : 1 000 µg/g créatinine indiquant, quand il est dépassé, une atteinte tubulaire probablement irréversible et 300 µg/g créatinine, à partir duquel un dysfonctionnement tubulaire, possiblement réversible, est probable (voir section 7.2.1). Deux seuils supplémentaires ont également été retenus : 211 µg/g créatinine et 374 µg/g créatinine, correspondant aux 95^{es} percentiles (P95) de la distribution de la B2M dans la population générale dans son ensemble et chez les individus de plus de 50 ans. Les BMD05 et la limite inférieure de leur intervalle de confiance (BMDL05) ont été calculées. Elles sont présentées dans le tableau 23.

Tableau 23. BMD05 et BMDL05 dans la méta-analyse de l'EFSA (2009)

	B2M : 300 µg/g cr		B2M : 1 000 µg/g cr		B2M : P95	
	BMD05	BMDL05	BMD05	BMDL05	BMD05	BMDL05
CdU ensemble de la po- pulation (µg/g cr)	4,65	3,84	6,80	5,95	3,98	3,62
CdU individus de plus de 50 ans (µg/g cr)	5,25	4,45	6,33	5,46	5,28	4,89

Au vu de ces résultats, l'EFSA a retenu comme point de départ (PoD), pour l'élaboration d'une valeur toxicologique de référence applicable à l'ensemble de la population, une CdU de 4 µg/g créati-
nine (152), correspondant, à peu près, à la BMD05 pour le risque de dépassement du seuil de 300 µg/g
créatinine de la concentration urinaire de B2M et/ou à la BMD05 pour le risque de dépassement du
95^e percentile de la distribution de la concentration urinaire de B2M dans l'ensemble de la population
de l'étude.

L'EFSA a estimé qu'il n'était pas nécessaire d'utiliser de facteur d'incertitude pour rendre compte de
la variabilité interindividuelle de la sensibilité aux effets toxiques rénaux du cadmium, chez l'Homme,
en raison du grand nombre d'études prises en compte dans la méta-analyse et de la diversité des
individus impliqués. L'EFSA a néanmoins considéré qu'il persistait une incertitude, du fait de l'utilisation
de la moyenne géométrique et de son écart-type pour caractériser l'exposition et les effets dans cha-
cun des groupes inclus dans la méta-analyse, plutôt que les valeurs individuelles des deux paramètres.
Afin de prendre en compte cette incertitude, l'EFSA, suivant les recommandations de l'IPCS (154), a
appliqué un facteur d'ajustement égal au rapport du 95^e percentile de la distribution sur la médiane.
Quand la distribution de la variable d'intérêt est lognormale, cette formule devient :

$$\text{Exp}[1,64\sqrt{\ln(1+CV^2)}]$$

où CV est le coefficient de variation, estimé égal à 100 % pour être protecteur. Cela aboutit à l'appli-
cation d'un facteur d'incertitude (UF) global de 3,9 au PoD (4 µg/g créatinine) et à la proposition d'une
valeur toxicologique de référence interne (VTRi) de 1 µg/g créatinine, pour la protection de l'ensemble
de la population.

En utilisant le modèle PBPK de Nordberg et modifié par Amzal *et al.* (64, 65, 70) (voir section 5.2), une dose journalière admissible (DJA) de 0,36 µg/kg p.c./j et une dose hebdomadaire tolérable (DHT) de 2,5 µg/kg p.c. ont été déduites de la VTRi (37) (152).

8.1.2.5. OMS (FAO-JECFA)

En 2011, le comité mixte d'experts OMS-FAO pour les additifs alimentaires (JECFA) a proposé une VTR interne, une DJA et une dose mensuelle tolérable (DMT) de respectivement 5,24 µg/g créatinine, 0,8 µg/kg p.c. et 25 µg/kg p.c. (155).

Elles sont basées sur le même effet critique et les mêmes données que celles utilisées et partiellement produites par l'EFSA (2009), mais la méthode d'élaboration est un peu différente.

Les experts du JECFA ont retenu comme PoD le point d'inflexion³⁷ le plus faible des courbes matérialisant, en coordonnées doublement logarithmiques, les associations CdU-B2M, pour l'ensemble des Caucasiens, l'ensemble des Asiatiques et les individus de plus de 50 ans dans ces deux groupes ethniques. Le point d'inflexion le plus faible était celui observé pour les individus caucasiens de plus de 50 ans et il était de 5,24 µg/g créatinine (IC 95 % : 4,94-5,57). Les experts du JECFA ont estimé que leur modélisation ne prenait pas en compte la composante toxicodynamique de la variabilité interindividuelle. Ils ont modélisé cette variabilité toxicodynamique en introduisant une fonction de distribution log-triangulaire, avec une variabilité d'un facteur de 1 à 3, au-dessus et au-dessous du PoD retenu.

Cette façon de gérer l'incertitude liée à la variabilité interindividuelle a logiquement abouti à ne pas modifier le PoD et la VTR interne (VTRi) retenue était donc de 5,24 µg/g créatinine, aboutissant en utilisant la même modélisation PBPK que l'EFSA (2009) à une DJA de 1,2 µg/kg p.c. (0,8-18 µg/kg p.c.) et une dose mensuelle tolérable de 36 µg/kg p.c. *In fine*, le JECFA a retenu plutôt la limite inférieure de l'intervalle de confiance (P05) de ces 2 paramètres, soit 0,8 µg/kg p.c./j et 25 µg/kg p.c./mois.

8.1.2.6. Umweltbundesamt (UBA)

En 2011, l'Agence allemande de protection de l'environnement (UBA) n'a pas recommandé de VTR pour la voie respiratoire ou la voie digestive, mais deux VTRi : l'une, intitulée HBM-I³⁸, est une valeur cible pour la protection de la santé de la population et l'autre, intitulée HBM-II, est une valeur d'action rapide, dont le dépassement doit déclencher une prise en charge médicale des individus concernés (pour la recherche de complications éventuelles et la mise en place d'un suivi), une recherche des sources d'exposition éventuelles pour les éradiquer ou les diminuer et des mesures de prévention secondaire, visant à diminuer toutes les sources d'exposition potentielles au cadmium.

Pour la fixation de l'HBM-I du cadmium, l'UBA a utilisé le même effet critique rénal que l'EFSA et aussi les données retenues et leur traitement par l'Agence européenne de l'alimentation.

L'HBM-I est donc identique à la VTRi retenue par l'EFSA (CdU = 1 µg/g créatinine). Cependant, pour des raisons pratiques (*sic*), l'UBA l'a exprimé en µg/L et considérant que dans les études allemandes de l'exposition de la population générale au cadmium, les concentrations urinaires exprimées en µg/L et en µg/g créatinine étaient très peu différentes (429), la valeur finalement retenue pour l'HBM-I chez les adultes est de 1 µg/L (430).

³⁷ CdU à partir de laquelle la concentration de B2M augmente.

³⁸ HBM pour *Human biomonitoring*.

La valeur proposée par l'UBA pour l'HBM-II est le PoD retenu par l'EFSA pour l'élaboration de sa VTRI (avant l'application de l'UF), soit 4 µg/g créatinine qui deviennent 4 µg/L (430).

L'UBA recommande des valeurs différentes d'HBM-I et d'HBM-II pour les enfants et les adolescents, en appliquant un facteur d'incertitude supplémentaire arbitraire de 2 (autrement dit, en faisant passer l'UFH de 3,9 à 7,8. La justification de cette proposition est que le cadmium est un toxique cumulatif, du fait de sa longue demi-vie. De ce fait, pour les enfants et les adolescents, l'HBM-I est de 0,5 µg/L et l'HBM-II de 2 µg/L (430).

8.1.2.7. ATSDR

L'ATSDR a proposé en 2012 des MRL pour l'exposition intermédiaire (de 14 jours à 1 an) et l'exposition chronique ≥ 1 an) au cadmium par voie digestive. Cet organisme ne propose pas de MRL pour les expositions aiguës (< 14 jours), en raison du manque de données disponibles pour une telle élaboration.

MRL pour les expositions intermédiaires

Le MRL proposé par l'ATSDR, pour les expositions de durée intermédiaire (de 14 jours à 1 an) par voie digestive, est de 0,5 µg/kg p.c./j (1).

L'effet critique retenu par l'ATSDR est la déminéralisation osseuse et l'étude clé est une étude expérimentale conduite chez le rat, dans laquelle des femelles Wistar ont reçu 0, 1, 5 ou 50 ppm de cadmium, sous forme de chlorure, dans leur eau de boisson, pendant 12 mois (431, 432). Ce traitement correspondait à des prises de 0, 0,2, 0,5 ou 4 mg/kg p.c./j. La densité osseuse a été mesurée après 3, 6, 9, ou 12 mois de traitement et des indicateurs biologiques de la résorption osseuse étaient simultanément mesurés. Des signes densitométriques de déminéralisation et diverses autres anomalies ont été observés dès 0,2 mg/kg p.c./j. La BMDL correspondant à un écart-type de la densité osseuse chez les témoins a été identifiée, en utilisant les logiciels de l'US-EPA. Elle était comprise entre 50 et 170 µg/kg p.c./j, suivant l'os utilisé pour la mesure de la densitométrie. L'ATSDR a retenu 50 µg/kg p.c./j comme PoD. Elle a appliqué un facteur d'incertitude de 100 à ce PoD (10 pour l'extrapolation interespèces et 10 pour prendre en compte la variabilité interindividuelle chez l'Homme), pour en déduire le MRL de 0,5 µg/kg p.c./j.

MRL pour les expositions chroniques

Le MRL proposé par l'ATSDR pour les expositions chroniques (≥ 1 an) par voie digestive est de 0,1 µg/kg p.c./j (1).

L'effet critique retenu est l'atteinte rénale et le PoD a été identifié par une triple approche :

- La première approche a identifié une étude clé : celle de Jarup *et al.* (2000), conduite en Suède, chez les résidents d'une zone polluée par le cadmium (157), dans laquelle le seuil de la CdU correspondant à un excès de risque de 10 % de protéinurie tubulaire (A1M) était de 1 µg/g créatinine. Ces données ont été secondairement réanalysées par l'ECHA, qui a observé que la population témoin de l'étude était inadéquate. Ce nouveau traitement des données a abouti à la proposition d'un nouveau seuil de 0,5 µg/g créatinine correspondant à un doublement de la prévalence des protéinuries tubulaires (ECHA, 2007, in (1)).
- La deuxième approche était une revue des études proposant des benchmark doses (BMD). L'ATSDR en a identifié 8. Les BMDL10 pour le risque de protéinurie tubulaire étaient comprises entre 0,7 et 9,9 µg/g créatinine. Cette large fourchette s'expliquait par l'indicateur d'effet précoce et/ou le seuil de signification retenus. Après analyse critique des publications, l'ATSDR a retenu 0,7 µg/g créatinine.

- La troisième approche a été une méta-analyse de 7 études considérées par l'ATSDR comme les meilleures, pour la caractérisation de l'association de la CdU et du risque de protéinurie tubulaire. Cette procédure a permis d'identifier une BMDL10 de 0,5 µg/g créatinine, pour la concentration urinaire de cadmium (CdU).

L'ATSDR a, au terme de cette triple approche, identifié une CdU égale à 0,5 µg/g créatinine comme PoD.

De ce PoD, l'ATSDR a déduit la dose quotidienne ingérée qui conduirait à une CdU de 0,5 µg/g créatinine à l'âge de 55 ans (correspondant à l'âge du pic de la concentration de cadmium dans le cortex rénal), en utilisant la modélisation de Kjellström et Nordberg (64, 65), modifiée par Choudhury *et al.* (2001) et Diamond *et al.* (2003) (68, 69) : 0,33 µg/kg p.c./j chez les femmes et 0,70 µg/kg p.c./j chez les hommes. L'application à la plus faible de ces deux doses d'un facteur d'incertitude de 3, pour la prise en compte de la fraction de la variabilité interindividuelle résiduelle chez l'Homme, conduit au MRL de 0,1 µg/kg p.c./j. L'ATSDR souligne que ce MRL correspond approximativement à une VTR interne de 0,2 µg/g créatinine pour la CdU (0,5 µg/g créatinine x 1/3).

8.1.2.8. Anses

En 2017, l'Anses a recommandé une VTRi (différente de celle proposée en 2012 : voir section 8.1.1) de 0,5 µg/g créatinine pour la CdU et une VTR pour l'exposition par voie orale de 0,35 µg/kg p.c./j (203).

VTRi

En 2017, l'Anses a retenu un effet critique différent de celui identifié en 2012, pour l'élaboration de sa VTRi.

L'effet critique retenu a été le risque de déminéralisation osseuse, associé à l'exposition alimentaire et environnementale au cadmium.

Les études clés retenues sont deux études épidémiologiques de la même équipe, publiées en 2011 et 2012 (167, 168).

- La première de ces études a été conduite dans une cohorte suédoise de 90 903 femmes nées entre 1914 et 1948 et incluses dans la cohorte entre 1987 et 1990, pour un suivi mammographique. L'étude elle-même porte sur un sous-groupe de 2 688 femmes, âgées de moins de 70 ans en 2003 et exemptes de diabète, qui ont été invitées à bénéficier d'une densitométrie osseuse. Leur CdU a été mesurée simultanément et les fractures survenues entre 1997 et 2009 ont été dénombrées (à partir d'un registre national). Les femmes recrutées étaient toutes âgées de 60 à 69 ans. Une association négative entre la CdU et la densité osseuse mesurée sur plusieurs os a été observée. Quand elles étaient comparées aux femmes dont la CdU était inférieure à 0,50 µg/g créatinine, les OR pour les femmes dont la CdU était comprise entre 0,5 et 0,75 µg/g créatinine et celles dont la CdU était supérieure à 0,75 µg/g créatinine étaient respectivement de 2,17 (IC 95 % : 1,51-3,11) et 2,45 (IC 95 % : 1,51-3,97), après ajustement sur l'âge, le niveau d'études, la taille, la masse adipeuse, la masse maigre, la parité, les traitements hormonaux supplétifs, l'utilisation de corticoïdes, l'activité physique, le statut tabagique, la consommation d'alcool, les antécédents rhumatismaux, de maladies rénales et hépatiques ou de syndrome de malabsorption. L'excès de risque de déminéralisation associé à l'élévation de la CdU était encore plus net chez les femmes qui n'avaient jamais fumé : les OR correspondants étaient, respectivement, de 3,47 (IC 95 % : 1,46-8,23) et de 3,26 (IC 95 % : 1,44-7,38). Pour le risque de fracture, l'OR était de 1,16 (IC 95 % : 0,89-1,50) pour les femmes dont la CdU était au moins égale à 0,5 µg/g créatinine ; chez les femmes n'ayant jamais fumé, l'OR correspondant était de 2,03 (IC 95 % : 1,33-3,09) toutes

fractures confondues ; il était de 2,18 (IC 95 % : 1,20-3,94) pour les fractures distales de l'avant-bras (167).

- La seconde étude est complémentaire de la première. Dans la même sous-cohorte, elle a évalué par questionnaire l'exposition alimentaire au cadmium et montré également une association négative entre l'exposition alimentaire au cadmium et la densité osseuse et une association positive de ces apports alimentaires avec le risque de fracture (168).
- L'Anses a retenu la concentration de 0,5 µg/g créatinine comme VTRi et comme PoD pour l'élaboration d'une VTR externe, sans lui appliquer d'UF, en considérant que cette valeur était un NOAEL³⁹.

VTR externe pour l'exposition chronique par voie orale

La VTR externe pour la voie orale a été extrapolée de la VTRi retenue (0,5 µg/g créatinine), en utilisant la modélisation PBPK de Kjellström et Nordberg (64, 65) et en faisant l'hypothèse d'une exposition seulement digestive.

La VTR obtenue est de 0,35 µg/kg p.c./j. De cette dose journalière tolérable (DJT) de 0,35 µg/kg p.c. est déduite une DHT de 2,45 µg/kg p.c.

Ces recommandations ont été reprises, sans modification, dans un avis de l'Anses de 2019 (204).

8.1.2.9. HBM4EU

HBM-GVGenPop

En 2019 et 2021, dans le cadre du programme européen de surveillance biologique des expositions à des substances chimiques (HBM4EU), une proposition de VTRi a été faite (91, 92). Dans ce rapport, la désignation de la VTRi est valeur-guide pour la surveillance biologique des expositions humaines en population générale (*Human biomonitoring guidance value for the general population* : HBM-GVGenPop).

Dans cette nouvelle expertise, la déminéralisation osseuse a été récusée comme effet critique. En effet, quand la CdU est inférieure à 2 µg/g créatinine, une association de l'élévation de la CdU avec les risques de déminéralisation osseuse et/ou de fracture n'a été rapportée que chez des hommes de plus de 60 ans et/ou des femmes de plus de 50 ans (généralement ménopausées). Chez les individus plus jeunes, y compris les enfants, les seuls effets osseux associés à une CdU inférieure à 5 µg/g créatinine qui soient décrits sont des anomalies biologiques mineures traduisant une augmentation de l'activité ostéoclastique, mais sans altération de la densité osseuse ou d'augmentation du risque de fracture. L'hypothèse généralement émise par les auteurs des études, pour expliquer que les associations observées le soient seulement chez les individus âgés, est que l'effet déminéralisant direct du cadmium serait plus marqué chez les personnes âgées en général et chez les femmes ménopausées. Il n'y a, cependant, pas d'hypothèse mécanistique qui supporte cette proposition. Une explication alternative pourrait être que le *primum movens* est la déminéralisation osseuse, du fait de l'ostéoporose associée à l'âge et/ou à la ménopause et qu'une de ses conséquences est la libération du cadmium osseux, entraînant une augmentation de la CdU. Autrement dit, c'est la déminéralisation qui augmenterait la CdU et non le contraire. La supplémentation en vitamine D, du fait de la déminéralisation, peut aussi, simultanément, augmenter l'absorption digestive du cadmium (voir section 5.1.1) et la CdU. De ce fait, l'interprétation causale des associations observées entre la CdU et la déminéralisation osseuse

³⁹ En fait, ce n'est pas un NOAEL : dans cette étude, c'est seulement la limite supérieure de la CdU dans le groupe désigné comme témoin, justement parce que la CdU chez les personnes qui le constituent est inférieure à 0,5 µg/g créatinine. Il n'y a pas de preuve que l'association négative entre la densité osseuse et la CdU ne persiste pas, en deçà de 0,5 µg/g créatinine. D'ailleurs, des études ultérieures ont identifié des LOAEL plus faibles (< 0,2 µg/g créatinine ; voir section 7.2.2).

ou le risque de fracture chez les personnes âgées doit rester prudente et c'est ce qui a justifié de ne pas retenir la déminéralisation osseuse comme effet critique dans cette expertise, dans le cadre du programme HBM4EU.

L'effet critique retenu a été l'atteinte tubulaire rénale et l'étude clé utilisée est la méta-analyse réalisée par l'EFSA en 2009 (152), sur laquelle était également fondée l'expertise de l'Anses de 2012 (voir ci-dessus, section 8.1.1) (421). Elle identifie donc le même PoD : CdU = 4 µg/g créatinine, auquel elle applique le même facteur d'ajustement de 3,9, justifié par l'utilisation des moyennes géométriques de CdU et B2M dans les jeux de données introduits dans la méta-analyse, au lieu des données individuelles.

L'HBM-GVGenPop qui en résulte est donc identique à la VTRi retenue par l'EFSA en 2009, soit : 1 µg/g créatinine. Les experts du programme HBM4EU ont estimé que pour être idéalement protectrice, cette HBM-GVGenPop devrait s'appliquer aux personnes de 50 ans (âge approximatif du pic de la concentration du cadmium dans le cortex rénal, en population générale). En utilisant la modélisation PBPK de Kjellström et Nordberg, modifiée par Ruiz *et al.* (2010) (64, 65, 71) et en substituant aux données issues de Nahnes sur les variations du poids corporel avec l'âge celles issues de EAT2 et EATi (39, 40), ils ont produit des HBM-GVGenPop adaptés à l'âge soit :

- 0,1 µg/g créatinine, avant 11 ans ;
- 0,2 µg/g créatinine, de 11 à 20 ans ;
- 0,3 µg/g créatinine, de 21 à 30 ans ;
- 0,5 µg/g créatinine, de 31 à 40 ans ;
- 0,8 µg/g créatinine, de 41 à 50 ans ;
- 1 µg/g créatinine, au-delà de 50 ans.

8.1.2.10. Food and Drug Administration

En 2023, la *Food and Drug Administration* (FDA) a dérivé une VTR à partir de plusieurs PoD, basés sur des données épidémiologiques et expérimentales (433, 434).

Chez l'Homme, deux types d'effets critiques ont été retenus : l'atteinte tubulaire rénale et la déminéralisation osseuse.

- Pour l'identification du PoD pour les effets rénaux, la FDA a fait le choix de retenir une seule étude clé (au lieu, du fait de l'abondance des données disponibles, de se baser sur une méta-analyse, comme recommandé par l'EFSA et l'OMS-FAO-JECFA). L'étude clé retenue est celle de Akesson *et al.* (2005) (435). Dans cette étude transversale, conduite dans une cohorte de femmes suédoises, âgées de 53 à 64 ans, l'excrétion urinaire de NAG totale était significativement augmentée chez les femmes dont la concentration urinaire de cadmium était au moins égale à 0,5 µg/L. La CdU moyenne des femmes du groupe < 0,5 µg/L était de 0,36 µg/L ou 0,48 µg/g créatinine et c'est cette dernière valeur qui est retenue par la FDA comme PoD pour les effets tubulaires rénaux. La sélection de cette étude pour la caractérisation de la toxicité tubulaire rénale du cadmium est discutable, car la NAG totale n'est pas un bon indicateur de la toxicité tubulaire. En effet, la NAG est une enzyme lysosomale présente en fortes concentrations dans les cellules du tubule proximal. Cependant, l'augmentation de son excrétion urinaire n'est pas spécifique d'une atteinte tubulaire proximale (151) ; c'est l'excrétion urinaire de son isozyme B, lié aux membranes des cellules tubulaires, qui l'est. À partir de ce PoD, en utilisant le modèle PBPK de Kjellström et Nordberg (1978), modifié par Pouillot *et al.* (2022) (64, 78) et en faisant l'hypothèse d'une excrétion urinaire de créatinine de 1,18 g/j chez les femmes de 50 ans, et 1,12 g/j chez celles de 60 ans, la FDA identifie une VTR de 0,22 µg/kg pc/j. L'étude de référence utilisée par la FDA pour la caractérisation des effets osseux est celle de Engström *et al.* (2011), également retenue par l'Anses (2017) (167). Cette

étude porte sur un groupe de 2 688 femmes, âgées de 60 à 69 ans et exemptes de diabète, qui ont été invitées à bénéficier d'une densitométrie osseuse. Leur CdU a été mesurée simultanément. Quand elles étaient comparées aux femmes dont la CdU était inférieure à 0,50 µg/g créatinine, les OR pour les femmes dont la CdU était comprise entre 0,5 et 0,75 µg/g créatinine et celles dont la CdU était supérieure à 0,75 µg/g créatinine, étaient respectivement de 2,17 (IC 95 % : 1,51-3,11) et 2,45 (IC 95 % : 1,51-3,97), après ajustement sur l'âge, le niveau d'études, la taille, la masse adipeuse, la masse maigre, la parité, les traitements hormonaux supplétifs, l'utilisation de corticoïdes, l'activité physique, le statut tabagique, la consommation d'alcool, les antécédents rhumatismaux, de maladies rénales et hépatiques ou de syndrome de malabsorption. La FDA a retenu comme PoD la moyenne de la CdU chez les femmes du groupe 0,50-0,75 µg/g créatinine, soit 0,59 µg/g créatinine⁴⁰. À partir de ce PoD, en utilisant le modèle PBPK de Kjellström et Nordberg (1978), modifié par Pouillot *et al.* (2022) (64, 78), et en faisant l'hypothèse d'une excrétion urinaire de créatinine de 1,08 g/j, la FDA identifie une VTR de 0,21 µg/kg pc/j pour une CdU maximale à 60 ans et 0,28 µg/kg pc/j pour une CdU maximale à 50 ans.

L'atteinte tubulaire apparaît lorsque la concentration du cadmium dans le cortex rénal atteint un seuil critique, qui est estimé compris entre 80 et 200 mg/kg de tissu frais, selon les susceptibilités individuelles (93). Diamond *et al.*, à l'aide d'un modèle PBPK, ont estimé que la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la concentration critique dans le cortex rénal, pour le décile de la population le plus sensible, était de 84 mg/kg de poids frais (69). En conséquence, la FDA, en utilisant le modèle PBPK de Kjellström et Nordberg (1978), modifié par Pouillot *et al.* (2022) (64, 78), a calculé les prises quotidiennes correspondant à des concentrations corticales rénales de cadmium de 200 et 50 µg/g, soit 1,43 et 0,36 µg/kg pc/j, en considérant que la prise de moins de 0,36 µg/kg pc/j serait protectrice.

Chez l'animal, les effets critiques retenus sont les mêmes que chez l'homme : l'atteinte tubulaire rénale et la déminéralisation osseuse.

- L'étude de référence identifiée pour caractériser les effets rénaux est celle de Misumori *et al.* (1998) (436). Dans cette étude, des rates ont reçu 0 ou 0,416, 2,1, 14,2, 34,1 mg/kg pc/j de cadmium (sous forme de chlorure de cadmium), dans leur alimentation, pendant 2, 4 ou 8 mois. Une atteinte tubulaire proximale était détectable chez les animaux recevant 14,2 mg/kg pc/j, à partir du 4^e mois (LOAEL). Le NOAEL était de 2,1 mg/kg pc/j et la BMDL10 de 0,548 mg/kg pc/j. C'est cette BMDL10 qui a été identifiée comme PoD. La VTR en a été déduite, en lui appliquant un facteur d'incertitude global de 300 (10 pour la variabilité interespèces, 10 pour la variabilité interindividuelle chez l'Homme et 3 pour avoir utilisé une étude de toxicité subchronique pour la prédiction d'effets de l'exposition chronique). *In fine*, la VTR issue de cette étude est de 1,8 µg/kg pc/j.
- L'étude de Brzoska et Moniuszko-Jakoniuk (2005) est celle retenue par la FDA, pour la caractérisation des effets osseux chez le rat (432). Dans cette étude, des rates ont consommé une eau contenant 0, 1, 5 ou 50 mg/L de cadmium, pendant 3, 6, 9 ou 12 mois et leur densité osseuse a été mesurée. La FDA a modélisé les relations dose-réponse en utilisant le *Benchmark dose software* (BMDS) de l'US-EPA. La BMD et la BMDL correspondant à un écart-type de diminution de la densité osseuse étaient respectivement de 0,13 et 0,063 mg/kg pc/j. En appliquant à la BMDL un facteur d'incertitude global de 100 (10 pour la variabilité interespèces et 10 pour la variabilité interindividuelle chez l'Homme), la FDA identifie une VTR de 0,63 µg/kg pc/j. On observe que bien que l'étude de référence soit de toxicité subchronique, il n'a pas été appliqué de facteur d'incertitude correspondant.

⁴⁰ L'Anses (2017), à partir des mêmes données, a retenu un PoD de 0,5 µg/g créatinine (voir ci-dessus).

Au total, les VTR élaborées par la FDA sont comprises entre 0,21 et 1,8 µg/kg pc/j et entre 0,21 et 0,36 µg/kg pc/j, si l'on se limite aux effets caractérisés chez l'Homme. C'est finalement cette dernière fourchette de valeurs que la FDA identifie comme VTR.

8.2. VTR pour les effets cancérogènes

8.2.1. Exposition par voie respiratoire

8.2.1.1. US-EPA

En 1985, l'US-EPA a modélisé les relations dose-réponse pour l'exposition au cadmium et la mortalité par cancer broncho-pulmonaire dans une des étapes du suivi de la cohorte de travailleurs d'une entreprise de recyclage du cadmium aux États-Unis (voir section 7.5.2) (423). Les données utilisées souffrent d'insuffisances majeures, parce qu'elles ne prennent pas en compte des facteurs de confusion, en particulier le tabagisme et les co-expositions professionnelles (une partie du personnel suivi a aussi été exposée à l'arsenic) (341). Ces réserves étant faites, la modélisation effectuée par l'US-EPA caractérise un excès de risque unitaire (ERU) de $1,8 \cdot 10^{-3}$ par µg/m³, correspondant à des risques de :

- 1 pour 10 000, pour une exposition à 60 ng/m³ ;
- 1 pour 100 000, pour une exposition à 6 ng/m³ ;
- 1 pour 1 000 000, pour une exposition à 0,6 ng/m³.

8.2.1.2. Anses

En 2012, l'Anses a recommandé une VTR de 0,3 µg/m³ pour la protection de la population générale contre le risque de cancer associé à l'exposition au cadmium (421).

L'Anses a considéré qu'il y avait des preuves suffisantes du fait que le cadmium et ses composés n'étaient pas directement génotoxiques. Leur génotoxicité résulte de leur capacité de générer un stress oxydant (et d'autres mécanismes indirects : voir section 7.4.3). Ses experts ont donc élaboré une VTR pour la protection contre les effets cancérogènes, en application du principe que ces derniers étaient à seuil de dose.

Le cancer retenu comme effet critique est le cancer broncho-pulmonaire. Comme d'une part, c'est un effet de l'exposition au cadmium qui a été observé chez l'homme, le rat et la souris et d'autre part, les études épidémiologiques disponibles (en 2012) étaient de qualité méthodologique médiocre, les experts de l'Anses ont retenu comme étude clé une étude de ces effets chez le rat.

L'étude clé retenue a été publiée en 1983 (437). Dans cette étude, des groupes de 40 rats Wistar mâles ont été exposés à des aérosols de 0, 12,5, 25 ou 50 µg/m³ de chlorure de cadmium (concentrations exprimées en équivalent cadmium), 23 heures par jour, 7 jours par semaine, pendant 18 mois et ils ont été suivis pendant 13 mois supplémentaires. La granulométrie médiane des aérosols était de 0,55 µm. Une augmentation dose-dépendante de l'incidence des tumeurs pulmonaires malignes (essentiellement des adénocarcinomes) a été observée (dès 12,5 µg/m³). Elle était de 15,4 % à la plus faible dose, 52,6 % à la dose intermédiaire et 71,4 % à la plus forte. La relation dose-réponse a été modélisée en utilisant le logiciel BMDS2.1.1 de l'US-EPA. Le modèle logProbit est celui qui s'ajustait le mieux aux données de l'étude. Dans ce modèle, la BMDL10 était de 6,37 µg/m³.

Un ajustement temporel a été réalisé pour passer de l'exposition discontinue des animaux à une exposition continue :

$$6,37 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 23/24 \times 18/24^{41} = 4,58 \mu\text{g}/\text{m}^3.$$

Un ajustement allométrique a, ensuite, été effectué, pour prendre en compte la variabilité interespèces de la physiologie respiratoire. C'est le logiciel MPPD2 qui a été employé pour cette opération. Il a produit un PoD ajusté de $7,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

À ce PoD a été appliqué un UF global de 25 se décomposant en :

- un UFA de 2,5 pour prendre en compte la variabilité toxicodynamique interespèces (la fraction toxicocinétique de la variabilité interespèces ayant été prise en compte par l'ajustement allométrique) ;
- un UFH de 10 pour prendre en compte la variabilité interindividuelle chez l'Homme.

L'application de cet UF global au PoD ajusté produit la VTR :

$$7,8 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 1/25 = 0,31 \mu\text{g}/\text{m}^3, \text{ arrondis à } 0,3 \mu\text{g}/\text{m}^3.$$

8.2.1.3. TCEQ

En 2016, la *Texas Commission on Environmental Quality* (TCEQ) a « actualisé » la modélisation, faite en 1985 par l'US-EPA, des données de mortalité par cancer broncho-pulmonaire dans une entreprise américaine de recyclage du cadmium (422, 438).

Pour réaliser ce projet, elle a utilisé la dernière mise à jour des données de mortalité dans la même cohorte (346). La modélisation réalisée ajuste sur la co-exposition à l'arsenic dans cette entreprise et elle prend partiellement en compte le tabagisme des travailleurs. Ce dernier facteur de confusion n'est, en fait, pas pris en compte dans l'analyse, mais les habitudes tabagiques de 43 % de la cohorte auraient été caractérisées, sans faire apparaître de différences associées aux postes de travail occupés et en conséquence, à l'exposition au cadmium.

L'ERU finalement retenue par la TCEQ est de $4,9.10^{-4}$ par $\mu\text{g}/\text{m}^3$ correspondant à des risques de :

- 1 pour 10 000, pour une exposition à $200 \text{ ng}/\text{m}^3$;
- 1 pour 100 000, pour une exposition à $20 \text{ ng}/\text{m}^3$;
- 1 pour 1 000 000, pour une exposition à $2 \text{ ng}/\text{m}^3$.

8.2.2. Exposition par voie orale

Il n'y a pas de proposition publiée de VTR ou d'ERU pour les effets cancérogènes du cadmium ingéré.

Il est notable que plusieurs études récentes, conduites en population générale (dans laquelle la voie très prédominante d'exposition est digestive), montrent une association positive entre l'élévation de la CdU et le risque de cancer du poumon (345, 347, 349) (voir section 7.5.2). Ces études prennent en compte l'âge et le tabagisme, qui sont les principaux facteurs de confusion. Elles pourraient servir de base à la proposition de valeurs de référence pour les effets cancérogènes du cadmium.

8.3. Synthèse

8.3.1. VTRi

Le tableau 24 présente l'ensemble des VTRi et les modalités de leur élaboration.

⁴¹ La durée d'exposition recommandée pour les études de cancérogénicité conduites chez les petits rongeurs est de 24 mois.

Tableau 24. Valeurs toxicologiques de référence internes (VTRi) pour la prévention des effets sanitaires du cadmium

Organisme et étude clé	Effet critique	PoD	UF	VTRi
EFSA (2009) Méta-analyse de 35 études et 165 jeux de données (152)	Atteinte tubulaire rénale, caractérisée par l'élévation de l'excrétion urinaire de B2M	BMDL05 CdU = 4 µg/g cr	UFH : 3,9 Pour production de la BMDL à partir des moyennes géométriques et des écarts-types de CdU et B2M dans chaque groupe, au lieu des valeurs individuelles	CdU = 1 µg/g cr
OMS-FAO/JECFA (2011) Méta-analyse de 35 études et 165 jeux de données (152)	Atteinte tubulaire rénale, caractérisée par l'élévation de l'excrétion urinaire de B2M	Points d'inflexion des courbes CdU vs B2M pour les différents groupes (âge/ethnie) Le plus faible (Caucasiens, > 50 ans) : 5,24 µg/g cr	UF : 1	CdU = 5,24 µg/g cr
UBA (2011) Méta-analyse de 35 études et 165 jeux de données (152)	Atteinte tubulaire rénale, caractérisée par l'élévation de l'excrétion urinaire de B2M	BMDL05 CdU = 4 µg/g cr Transformés en CdU = 4 µg/L	UF : 3,9 pour HBM-I adultes Pour production de la BMDL à partir des moyennes géométriques et des écarts-types de CdU et B2M dans chaque groupe, au lieu des valeurs individuelles UF : 1 pour HBM-II adultes UFH : 2 pour HBM enfants et adolescents	HBM-I adultes CdU = 1 µg/L HBM-II adultes CDU = 4 µg/L HBM-I enfants CdU = 0,5 µg/L HBM-II enfants CdU = 2 µg/L
ATSDR (2012) Triple approche : - identification d'une étude clé (157) - revue de 8 études produisant des BMD - méta-analyse de 7 études (1)	Atteinte tubulaire et/ou glomérulaire rénale	BMDL10 CdU = 0,5 µg/g cr	UFH = 3	VTRi CdU = 0,2 µg/g cr
Anses	Déminéralisation osseuse	NOAEL*	UF : 1	VTRi

(2017 et 2019) Engström et al. (2011 et 2012) (167, 168)		CdU = 0,5 µg/g cr		CdU = 0,5 µg/g cr
HBM4EU (2019 et 2021) Méta-analyse de 35 études et 165 jeux de données (152)	Atteinte tubulaire rénale, caractérisée par l'élévation de l'excrétion urinaire de B2M	BMDL05 CdU = 4 µg/g cr	UFH : 3,9 Pour production de la BMDL à partir des moyennes géométriques et des écarts-types de CdU et B2M dans chaque groupe, au lieu des valeurs individuelles VTRi calculée pour adultes ≥ 50 ans Modélisation PBPK pour produire valeurs par tranches d'âge	HBM-GVGenPop CdU = 1 µg/g cr HBM-GVGenPop Selon âge ≤ 10 ans : CdU = 0,1 µg/g cr 11-20 ans CdU = 0,2 µg/g cr 21-30 ans CdU = 0,3 µg/g cr 31-40 ans CdU = 0,5 µg/g cr 41-50 ans CdU = 0,8 µg/g cr > 50 ans CdU = 1 µg/g cr
FDA 2023 (167, 435)	Atteinte tubulaire rénale caractérisée par l'augmentation de l'excrétion urinaire de NAG totale Déminéralisation osseuse	CdU = 0,48 µg/g cr CdU = 0,59 µg/g cr	UF : 1	VTRi CdU = 0,50 µg/g cr

* En fait, la CdU identifiée comme NOAEL par l'Anses correspond en réalité à la limite supérieure de la distribution de la CdU dans le groupe témoin.

8.3.2. VTR pour les effets non cancérogènes après exposition aiguë par voie respiratoire

Le tableau 25 présente les VTR disponibles pour les effets aigus ou subaigus (résultant d'expositions de moins de 14 jours) non cancérogènes du cadmium inhalé.

Tableau 25. Valeurs toxicologiques de référence pour les effets non cancérogènes associés à l'exposition aiguë ou subaiguë au cadmium par voie respiratoire

Organisme et étude clé	Effet critique	PoD	UF	VTR
ATSDR (2012) Étude de 14 jours chez le rat (418)	Irritation bronchiolo-alvéolaire objectivée histologiquement	LOAEC 88 µg/m ³ Ajustements temporel et allométrique LOAEC ajustée 10 µg/m ³	UF global : 300 UFA : 10 UFH : 10 UFL/B : 3	MRL aigu (< 14 j) 30 ng/m ³
TCEQ (2016) Étude de 14 jours chez le rat (418)	Irritation bronchiolo-alvéolaire objectivée histologiquement	LOAEC 88 µg/m ³ Ajustement allométrique LOAEC ajustée 165 µg/m ³	UF global : 300 UFA : 3 UFH : 10 UFL/B : 10	ReV 24 heures 0,55 µg/m ³ (550 ng/m ³)

8.3.3. VTR pour les effets non cancérogènes après exposition de durée intermédiaire au cadmium par voie respiratoire

Il n'y a pas de valeur de référence proposée pour des expositions au cadmium comprises entre 14 jours et un an.

8.3.4. VTR pour les effets non cancérogènes après exposition chronique au cadmium par voie respiratoire

Le tableau 26 présente les VTR disponibles pour les effets non cancérogènes de l'inhalation chronique (pendant au moins un an) de cadmium.

Tableau 26. Valeurs toxicologiques de référence pour les effets non cancérogènes associés à l'exposition chronique au cadmium par voie respiratoire

Organisme et étude clé	Effet critique	PoD	UF	VTR
OEHHA (2008) Étude rétrospective chez les travailleurs exposés (417)	Diminutions de CVF et VEMS Protéinurie glomérulaire	NOAEC 1,4 µg/m ³ Ajustement temporel LOAEC ajustée 500 ng/m ³	UF global : 30 UFH : 10 UFD : 3	REL : 20 ng/m ³
ATSDR (2012) - Étude transversale chez les résidents d'une zone polluée (157) - Revue de 8 études produisant des BMD	Protéinurie tubulaire	BMDL10 CdU = 0,5 µg/g cr Modèle PBPK pour produire concentration atmosphérique correspondante Hypothèse d'une exposition alimentaire	UF global : 10 UFH : 3 UFL/B : 3	MRL chronique (≥ 1 an) 10 ng/m ³

- Méta-analyse de 7 études (1)		associée de 0,3 µg/kg p.c./j BMDL10 100 ng/m ³		
Anses (2012) Méta-analyse de 35 études et 165 jeux de données (152)	Atteinte tubulaire rénale, caractérisée par l'élévation de l'excrétion urinaire de B2M	BMDL05 CdU = 4 µg/g cr	UFH : 3,9 Pour production de la BMDL à partir des moyennes géométriques et des écarts-types de CdU et B2M dans chaque groupe, au lieu des valeurs individuelles	VTR externe 450 ng/m ³
TCEQ (2016) - Étude transversale chez les résidents d'une zone polluée (157) - Revue de 8 études produisant des BMD - Méta-analyse de 7 études (1)	Protéinurie tubulaire	BMDL10 CdU = 0,5 µg/g cr Modèle PBPK pour produire concentration atmosphérique correspondante Hypothèse d'une exposition alimentaire associée de 0,3 µg/kg p.c./j BMDL10 100 ng/m ³	UF global : 9 UFH : 3 UFD : 3	ReV chronique 11 ng/m ³

8.3.5. VTR pour les effets non cancérogènes après exposition aiguë ou subaiguë au cadmium par voie orale

Il n'y a pas de valeur de référence proposée pour ces modalités (improbables) d'exposition aiguë ou subaiguë (< 14 jours).

8.3.6. VTR pour les effets non cancérogènes après exposition de durée intermédiaire au cadmium par voie orale

Le tableau 27 présente la seule VTR disponible pour les effets non cancérogènes associés à l'ingestion de cadmium pendant une période de durée intermédiaire (15 jours à 1 an).

Tableau 27. Valeur toxicologique de référence pour les effets non cancérogènes associés à l'exposition de durée intermédiaire au cadmium par voie orale

Organisme et étude clé	Effet critique	PoD	UF	VTR
ATSDR (2012) Étude de 12 mois chez le rat (F) Cd dans l'eau de boisson	Déminéralisation osseuse	BMDL correspondant à un écart-type de la densité osseuse chez les témoins 50 µg/kg p.c./j	UF global : 100 UFA : 10 UFH : 10	MRL : 0,5 µg/kg p.c./j

8.3.7. VTR pour les effets non cancérogènes après exposition chronique au cadmium par voie orale

Le tableau 28 présente les VTR disponibles pour les effets non cancérogènes associés à l'ingestion de cadmium pendant une période de durée chronique (≥ 1 an).

Tableau 28. Valeur toxicologique de référence pour les effets non cancérogènes associés à l'exposition chronique au cadmium par voie orale

Organisme et étude clé	Effet critique	PoD	UF	VTR
US-EPA (1989) Consensus, selon une revue par l'US-EPA (1986) (424)	Atteintes rénales tubulaire et/ou glomérulaire	200 µg/g poids frais dans le cortex rénal Concentration atteinte à l'âge de 50 ans pour une prise orale de 5 µg/kg p.c./j	UF global : 10 UFL/B : 10	RfD composite : 0,5 µg/kg p.c./j pour le cadmium dans l'eau 1 µg/kg p.c./j pour le cadmium dans les aliments (moins biodisponible)
RiVM (2001) Consensus, selon une revue par le Jarup et al. (1998) (426)	Atteintes rénales tubulaire et/ou glomérulaire	50 mg/kg poids frais dans le cortex rénal Correspondant à une CdU de 2,5 µg/g créatinine Atteintes à 45 ans pour une prise quotidienne de 50 µg/j, convertis en 1 µg/kg p.c./j	UF global : 2 (non expliqué)	VTR 0,5 µg/kg p.c./j
OEHHA (2008) Consensus, selon une revue par l'US-EPA (1986) (424)	Atteintes rénales tubulaire et/ou glomérulaire	200 µg/g poids frais dans le cortex rénal Concentration atteinte à l'âge de 50 ans pour une prise orale de 5 µg/kg p.c./j	UF global : 10 UFL/B : 10	REL 0,5 µg/kg p.c./j
EFSA (2009) Méta-analyse de 35 études et 165 jeux de données (152)	Atteinte tubulaire rénale, caractérisée par l'élévation de l'excrétion urinaire de B2M	BMDL05 CdU = 4 µg/g cr	UFH : 3,9 Pour production de la BMDL à partir des moyennes géométriques et des écarts-types de CdU et B2M dans chaque groupe, au lieu des valeurs individuelles	VTRi CdU = 1 µg/g cr Extrapolation de la DJA en utilisant modélisation PBPK DJA 0,36 µg/kg p.c. DHT 2,5 µg/kg p.c.
OMS-FAO/JECFA (2011)	Atteinte tubulaire rénale, caractérisée par l'élévation de l'excrétion urinaire de B2M	Points d'inflexion des courbes CdU vs B2M pour les différents groupes (âge/ethnie)	UF : 1	VTRi CdU = 5,24 µg/g cr

Méta-analyse de 35 études et 165 jeux de données (152)		Le plus faible (Caucasiens, > 50 ans) : 5,24 µg/g cr		Extrapolation de la DJA en utilisant modélisation PBPK et la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la DJA DJA 0,8 µg/kg p.c. DMT 25 µg/kg p.c.
ATSDR (2012) Étude transversale chez les résidents d'une zone polluée (157) Revue de 8 études produisant des BMD Méta-analyse de 7 études (1)	Protéinurie tubulaire	BMDL10 CdU = 0,5 µg/g cr Modèle PBPK pour produire la prise journalière correspondant à une CdU de 0,5 µg/g cr à l'âge de 55 ans BMDL10 (F) : 0,33 µg/kg p.c./j BMD10 (H) : 0,70 µg/kg p.c./j	UF global : 3 UFH : 3	MRL chronique (≥ 1 an) 0,1 mg/kg p.c./j
Anses (2017 et 2019) Engström et al. (2011 et 2012) (167, 168)	Déminéralisation osseuse	NOAEL* CdU = 0,5 µg/g cr	UF : 1	VTRi CdU = 0,5 µg/g cr VTR extrapolée par modélisation PBPK VTR (DJT) 0,35 µg/kg p.c./j VTR (DHT) 2,45 µg/kg p.c./j
FDA (2023) (167, 435)	Déminéralisation osseuse Atteinte tubulaire rénale Concentration de Cd dans le cortex rénal	NOAEL CdU = 0,59 µg/g cr NOAEL CdU = 0,48 µg/g cr NOAEL : 50 µg/g	UF : 1	VTRi CdU = 0,5 µg/g cr VTR (DJT) 0,21-0,36 µg/kg pc/j

8.3.8. VTR pour les effets cancérigènes après exposition chronique au cadmium par voie respiratoire

Le tableau 29 présente les VTR disponibles pour les effets cancérigènes de l'inhalation de cadmium.

Tableau 29. Valeurs toxicologiques de référence pour les effets cancérogènes associés à l'exposition chronique au cadmium par voie respiratoire

Organisme et étude clé	Effet critique	ERU/PoD	UF	VTR/ERI
US-EPA (1989) Étude rétrospective chez les travailleurs exposés (341)	Mortalité par cancer broncho-pulmonaire	Hypothèse d'un effet cancérogène sans seuil de dose ERU 1,8.10 ⁻³ par µg/m ³	NP	ERI 10-4 60 ng/m ³ ERI 10-5 6 ng/m ³ ERI 10-6 0,6 ng/m ³
Anses (2012) Étude expérimentale chez le rat (437)	Cancer broncho-pulmonaire	Hypothèse d'un effet cancérogène à seuil de dose BMDL10 : 6,37 µg/m ³ Ajustements temporel et allométrique BMDL10 ajustée 7,8 µg/m ³	UF global 25 UFA : 2,5 UFH : 10	VTR 0,3 µg/m ³
TCEQ (2016) Étude rétrospective chez les travailleurs exposés (346)	Mortalité par cancer broncho-pulmonaire	Hypothèse d'un effet cancérogène sans seuil de dose ERU 4,9.10 ⁻⁴ par µg/m ³	NP	ERI 10-4 200 ng/m ³ ERI 10-5 20 ng/m ³ ERI 10-6 2 ng/m ³

NP : non pertinent

9. Choix de VTR

9.1. VTR internes pour les effets non cancérogènes

Six institutions ont proposé un total de 7 VTRi.

Six d'entre elles ont été élaborées à partir du même effet critique, l'atteinte tubulaire rénale associée à l'exposition chronique au cadmium (1, 37, 91, 92, 155, 203, 421, 430, 434).

Deux ont retenu un effet critique différent : le risque de déminéralisation osseuse et de fracture associé à l'élévation de la CdU, en population générale (203, 204, 434), le choix de cet effet critique permettant d'identifier un PoD plus faible que celui associé au risque d'atteinte tubulaire rénale. Cependant, l'examen du tableau 19 (voir section 7.2.2) montre qu'en deçà de 2 µg/g créatinine, une association de l'élévation de la CdU avec celle des risques de déminéralisation osseuse et/ou de fracture n'a été rapportée que chez des hommes de plus de 60 ans et/ou des femmes de plus de 50 ans (généralement ménopausées). Chez les individus plus jeunes, y compris les enfants, les seuls effets osseux associés à une CdU inférieure à 5 µg/g créatinine qui soient décrits sont des anomalies biologiques mineures traduisant une augmentation de l'activité ostéoclastique (augmentation des concentrations sériques d'ostéocalcine et/ou urinaires de déoxyypyridinoline) (208, 209), mais sans altération de la densité osseuse ou d'augmentation du risque de fracture. L'hypothèse généralement émise par les auteurs des études présentées dans le tableau 19, pour expliquer que les associations observées le soient seulement chez les individus âgés, est que l'effet déminéralisant direct du cadmium serait plus marqué chez les personnes âgées et chez les femmes ménopausées. Il n'y a, cependant, pas d'hypothèse mécanistique qui supporte cette proposition. Une explication alternative pourrait être que le *primum movens* est la déminéralisation osseuse, du fait de l'ostéoporose associée à l'âge et/ou à la ménopause et qu'une de ses conséquences est la libération du cadmium osseux, ce qui entraîne une augmentation de CdU. Autrement dit, c'est la déminéralisation qui augmenterait la CdU et non le contraire. La supplémentation en vitamine D des personnes âgées, du fait de la déminéralisation, peut, en outre, augmenter l'absorption digestive du cadmium (voir section 5.1.1) et la CdU. De ce fait, l'interprétation causale des associations observées entre CdU et la déminéralisation osseuse ou le risque de fracture chez les personnes âgées doit rester prudente et en l'état actuel des connaissances, la déminéralisation osseuse ne peut être identifiée comme effet critique pour l'élaboration d'une VTR.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, l'effet critique retenu pour l'élaboration de la VTRi doit être l'atteinte tubulaire rénale.

En raison du très grand nombre d'études épidémiologiques bien conduites publiées de l'association de l'exposition au cadmium au risque d'atteinte tubulaire rénale, il n'est pas adapté de rechercher une étude de référence. L'ATSDR a développé une triple approche, associant l'identification d'une étude de référence, l'analyse critique de 8 études proposant des BMD et une méta-analyse de 7 études de bonne qualité, caractérisant l'association de la CdU et du risque d'atteinte tubulaire. L'EFSA a réalisé la méta-analyse de 35 études et 165 jeux de données, caractérisant l'association entre la CdU et l'excrétion urinaire de B2M ; l'excrétion urinaire de B2M a été retenue pour caractériser l'atteinte tubulaire rénale, parce que c'était l'indicateur le plus souvent utilisé, dans les études publiées. La démarche suivie par l'EFSA, basée sur le poids des preuves, est la plus rigoureuse et sa description dans le rapport publié est plus complète et claire que celle de l'ATSDR dans le document correspondant. La méthode d'identification du PoD retenue pour l'élaboration de la VTRi est, en conséquence, celle proposée par l'EFSA, pour 5 des propositions identifiant l'atteinte tubulaire rénale comme effet critique (37, 91, 92, 155, 421, 430) : toutes sauf l'ATSDR (2012) (1). C'est évidemment l'approche à retenir.

La démarche préconisée par l'EFSA (2009) identifie comme PoD une BMDL10 de 4 µg/g créatinine pour la CdU. C'est cette démarche qui est retenue pour 3 des 4 propositions de VTRi restantes (37, 91, 92, 421, 430). La proposition FAO/JECFA (2011) fait exception en préférant un repérage visuel des points d'inflexion des courbes caractérisant l'association de la CdU avec l'excrétion urinaire de B2M (155). La méthodologie préconisée par l'EFSA, moins approximative, est certainement préférable.

L'EFSA a déduit la VTRi du PoD (4 µg/g créatinine), en lui appliquant un UF complémentaire de 3,9, pour tenir compte du fait que les associations ont été caractérisées par les moyennes géométriques des concentrations et les écarts-types de CdU et de B2M, dans chacun des 165 jeux de données utilisés pour produire le PoD (37). C'est aussi l'attitude adoptée pour l'élaboration des 2 autres VTRi (91, 92, 421, 430). Les 3 VTRi sont donc identiques et égales à 1 µg/g créatinine. En Allemagne, l'UBA a arbitrairement transformé ce 1 µg/g créatinine en 1 µg/L, en expliquant que dans les études conduites en population générale, en Allemagne, les concentrations urinaires exprimées en µg/L et en µg/g créatinine sont très peu différentes (429, 430). Cette observation circonstancielle n'est évidemment pas généralisable et ne justifie pas l'équivalence retenue par l'UBA.

In fine, une VTRi de 1 µg/g créatinine peut être retenue pour la concentration urinaire de cadmium (CdU) en deçà de laquelle il n'est pas attendu d'effets délétères sur la santé de l'exposition au cadmium, dans la population générale. Pour garantir la sécurité de cette VTRi, le programme HBM4EU a proposé de considérer que cette valeur limite s'appliquait aux personnes âgées de 50 ans ou plus, le pic de la concentration rénale de cadmium, en population générale, se situant autour de 50 ans. En utilisant une modélisation PBPK, des valeurs correspondantes ont pu être proposées pour les autres tranches d'âge :

- 0,1 µg/g créatinine avant 11 ans ;
- 0,2 µg/g créatinine de 11 à 20 ans ;
- 0,3 µg/g créatinine de 21 à 30 ans ;
- 0,5 µg/g créatinine de 31 à 40 ans ;
- 0,8 µg/g créatinine de 41 à 50 ans ;
- 1 µg/g créatinine au-delà de 50 ans.

9.2. VTR pour les effets non cancérogènes associés à une exposition aiguë⁴² au cadmium par voie respiratoire

Deux institutions ont proposé des VTR pour la protection de la population générale contre les effets délétères associés à l'inhalation aiguë de cadmium (voir tableau 24). L'une des propositions est pour un pas de temps de 24 heures (422), l'autre pour une période de 1 à 13 jours (1). Toutes deux se fondent sur la même étude expérimentale, conduite chez le rat (418), et identifient le même PoD, une NOAEC de 88 µg/m³ pour des signes d'irritation bronchiolo-alvéolaires, histologiquement caractérisés. L'ATSDR et la TCEQ appliquent des ajustements différents à ce PoD, puis un UF global identique (300) mais différemment justifié, pour obtenir finalement un MRL aigu (< 14 j) de 30 ng/m³ (1) et une ReV aiguë de 550 ng/m³ (422).

S'agissant d'irritation respiratoire, l'utilisation des résultats d'études conduites chez le rat pour l'élaboration de VTR est très hasardeuse, en raison de différences anatomiques et physiologiques profondes des appareils respiratoires du rat et de l'Homme.

⁴² Dans l'acception retenue par l'Anses et l'ATSDR (et reprise dans ce rapport), les expositions aiguës sont celles d'une durée inférieure à 14 jours.

En fait, comme indiqué dans la section 5.1, l'exposition environnementale au cadmium est principalement par voie digestive et les concentrations atmosphériques sont généralement très faibles, même dans les sites pollués (lorsqu'il n'y a plus de source industrielle d'émissions aériennes, ce qui est le cas général en France). En conséquence, les situations d'exposition aiguë ou subaiguë au cadmium, par voie respiratoire, sont des éventualités improbables, de sorte que l'identification d'une VTR spécifique pour ces circonstances d'exposition n'est pas utile.

La VTRi reste applicable, en toutes circonstances d'exposition.

9.3. VTR pour les effets non cancérogènes associés à une exposition au cadmium de durée intermédiaire⁴³ par voie respiratoire

Il n'y a pas de proposition publiée de VTR pour les expositions au cadmium par voie respiratoire de durée intermédiaire.

Toutefois, comme indiqué ci-dessus, l'exposition environnementale au cadmium se fait principalement par voie digestive et les concentrations atmosphériques sont généralement très faibles, même dans les sites pollués (lorsqu'il n'y a plus de source industrielle d'émissions aériennes, ce qui est le cas général en France). Dans les rares cas où une exposition répétée à des poussières de cadmium serait possible, par exemple du fait d'activités de loisirs générant des poussières de sols pollués, la VTR identifiée pour les expositions chroniques (≥ 1 an) pourrait être appliquée aux expositions inférieures à un an.

La VTRi reste applicable, en toutes circonstances d'exposition.

9.4. VTR pour les effets non cancérogènes associés à une exposition chronique⁴⁴ au cadmium par voie respiratoire

Quatre institutions ont proposé des VTR pour les effets non cancérogènes associés à l'exposition chronique au cadmium par voie respiratoire (1, 416, 421, 422). La plus ancienne proposition est fondée sur les résultats d'une étude rétrospective ancienne et avec de faibles effectifs, qui ne peut plus, aujourd'hui, être retenue comme étude de référence (416).

En raison du très grand nombre d'études épidémiologiques de l'association de l'exposition au cadmium au risque d'atteinte tubulaire rénale, il n'est d'ailleurs pas adapté de rechercher une étude de référence. L'ATSDR a développé une triple approche associant l'identification d'une étude de référence, l'analyse critique de 8 études, proposant des BMD et une méta-analyse de 7 études de bonne qualité, caractérisant l'association de la CdU et du risque d'atteinte tubulaire. L'EFSA a réalisé la méta-analyse de 35 études et 165 jeux de données caractérisant l'association entre la CdU et l'excrétion urinaire de B2M ; l'excrétion urinaire de B2M a été retenue pour caractériser l'atteinte tubulaire rénale, parce que c'était l'indicateur le plus souvent utilisé dans les études publiées. La démarche suivie par l'EFSA, basée sur le poids des preuves, est la plus rigoureuse et sa description dans le rapport publié est plus complète et claire que celle de l'ATSDR dans le document correspondant.

⁴³ Dans l'acception retenue par l'Anses et l'ATSDR (et reprise dans ce rapport), les expositions de durée intermédiaire sont celles d'une durée au moins égale à 14 jours et inférieure à un an.

⁴⁴ Dans l'acception retenue par l'Anses et l'ATSDR (et reprise dans ce rapport), les expositions chroniques sont celles d'une durée au moins égale à un an.

Les propositions de l'ATSDR (2012) et de la TCEQ (2016) sont issues de la démarche d'identification de PoD, préconisée par l'ATSDR (1, 422). La proposition de l'Anses est fondée sur la démarche préconisée par l'EFSA et la VTRi qui en découle (1 µg/g créatinine : voir ci-dessus) est préférable, du fait de sa construction, à celles recommandées par l'ATSDR (2012) et le CTEQ (2016).

La VTR recommandée par l'Anses, pour les expositions chroniques par inhalation au cadmium, a été déduite de la VTRi par modélisation PBPK (421). Cependant, la valeur proposée par l'Anses (450 ng/m³) a l'inconvénient de faire l'hypothèse, forcément inexacte, d'une exposition exclusive par voie respiratoire. En effet, dans EAT 2, l'exposition globale moyenne au cadmium, du fait de l'alimentation, des personnes résidant en France a été estimée à 0,16 µg/kg p.c./j (0,15-0,17 µg/kg p.c./j) pour les adultes et à 0,24 µg/kg p.c./j (0,22-0,27 µg/kg p.c./j) chez les enfants. Au 95^e percentile, les chiffres correspondants étaient, respectivement, de 0,27 µg/kg p.c./j (0,24-0,30 µg/kg p.c./j) et 0,45 µg/kg p.c./j (0,41-0,55 µg/kg p.c./j) (39). Comme indiqué dans le tableau 28, à une exposition exclusive par voie orale à 0,36 µg/kg p.c./j correspond déjà une CdU de 1 µg/g créatinine.

Les élaborations de VTRi réalisées par l'ATSDR et le CTEQ utilisent un PoD deux fois plus faible que celui retenu par l'EFSA et l'Anses (CdU = 0,5 µg/g créatinine), mais elles tiennent compte d'un apport alimentaire associé de cadmium égal à 0,3 µg/kg p.c./j, ce qui est plus réaliste que le choix de l'Anses. Dans ce cas, la modélisation PBPK aboutit à un PoD de 100 ng/m³, correspondant à la CdU de 0,5 µg/g créatinine. Ils lui appliquent un UF global de 9 (CTEQ, 2016) ou 10 (ATSDR, 2012), décomposé en un UFA de 3 pour la variabilité interindividuelle résiduelle chez l'homme et un UFL/B (ATSDR, 2012) ou une UFD (improprement : CTEQ, 2016) de 3, ce qui conduit à une VTR de 10 (ATSDR, 2012) ou 11 (CTEQ, 2016) ng/m³.

Par ailleurs, la VTRi définie ci-dessus (voir section 9.1) est applicable aux expositions chroniques par voie respiratoire, associées ou non à une exposition par voie orale.

9.5. VTR pour les effets non cancérogènes associés à une exposition aiguë au cadmium par voie digestive

On ne dispose pas de VTR pour les effets non cancérogènes du cadmium associés à une exposition aiguë (< 14 j), par voie orale. C'est une éventualité improbable.

Par ailleurs, la VTRi définie ci-dessus (voir section 9.1) est applicable, en première intention, à toutes les situations d'exposition, pour la prévention des effets non cancérogènes du cadmium.

9.6. VTR pour les effets non cancérogènes associés à une exposition au cadmium, de durée intermédiaire, par voie digestive

L'ATSDR (2012) a proposé une VTR de 0,5 µg/kg p.c./j, pour les expositions par voie orale au cadmium, de durée intermédiaire (de 14 jours à 1 an) (1).

Cette recommandation est issue d'études expérimentales chez le rat, avec pour effet critique la déminéralisation osseuse (voir tableau 27 et section 8.1.2). On dispose de nombreuses études épidémiologiques des effets de l'exposition chronique au cadmium par voie orale, chez l'Homme, à partir desquelles diverses institutions ont élaboré des VTR pour les expositions chroniques qui sont quantitativement voisines de cette VTR pour les expositions de durée intermédiaire proposée par l'ATSDR à partir d'une étude clé conduite chez le rat (voir tableaux 27 et 28). De ce fait, l'intérêt de cette dernière

est douteux : il suffit d'appliquer aux expositions répétées par voie orale de durée intermédiaire et chronique la même VTR : celle définie à partir de données humaines, pour les expositions chroniques. Par ailleurs, la VTRi définie ci-dessus (voir section 9.1) est applicable aux expositions au cadmium, quelles qu'en soient les circonstances.

9.7. VTR pour les effets non cancérogènes associés à une exposition chronique⁴⁵ au cadmium par voie digestive

Huit institutions ont proposé des VTR pour l'exposition chronique au cadmium par voie orale. Sept d'entre elles ont retenu l'atteinte rénale (tubulaire et/ou glomérulaire) comme effet critique (1, 37, 155, 416, 423, 425, 434). Deux VTR, celle de l'Anses (2017 et 2019) et celle de la FDA (2023), identifient la déminéralisation osseuse comme effet critique (203, 204, 434). Comme indiqué ci-dessus (voir section 9.1), c'est un choix discutable, car si l'association entre la CdU et le risque de déminéralisation osseuse chez les personnes âgées est bien établie, même aux faibles doses, il n'est pas certain que le sens de l'association soit celui retenu par les auteurs des études et après eux, l'Anses et la FDA : l'élévation de la CdU pourrait résulter directement et indirectement de la déminéralisation, plutôt qu'être à l'origine de cette dernière. En raison de cette incertitude, la déminéralisation osseuse aux faibles doses d'exposition au cadmium ne peut être retenue comme effet critique.

Les trois propositions les plus anciennes de VTR fondées sur les effets rénaux sont approximatives dans l'identification du PoD et ne peuvent être retenues (416, 423, 425). Celle de la FDA non plus, qui se base sur les résultats d'une seule étude transversale, utilisant un indicateur biologique de l'atteinte tubulaire rénale inadéquat (440).

Restent les propositions de l'EFSA (2009), de l'OMS-JECFA-FAO (2011) et de l'ATSDR (2012). Ces trois institutions ont déduit leurs recommandations de VTR chroniques par voie orale de leur VTRi, en utilisant des modélisations PBPK semblables. Comme indiqué en section 9.1, la VTRi qui doit être retenue est celle proposée par l'EFSA (2009) et après elle, l'UBA (2011) et HBM4EU (2019 et 2021), soit 1 µg/g créatinine pour la CdU (37, 91, 92, 421, 430). L'EFSA a déduit de cette VTRi une VTR pour l'exposition chronique par voie orale, en utilisant le modèle PBPK habituel et a obtenu une DJA de 0,36 µg/kg p.c./j et une DHT de 2,5 µg/kg p.c.

En pratique, la VTRi de 1 µg/g créatinine pour la CdU est un outil d'utilisation plus facile que cette VTR externe pour l'exposition chronique par voie digestive.

9.8. VTR pour les effets cancérogènes du cadmium après exposition par voie respiratoire

Trois institutions ont proposé une VTR ou un ERU pour la protection de la population générale contre les effets cancérogènes du cadmium (421-423, 438). Toutes les 3 ont retenu le risque de cancer broncho-pulmonaire comme effet critique. De fait, ce cancer est le seul pour lequel il y a des preuves suffisantes de son association causale avec l'exposition au cadmium chez l'homme (voir sections 7.5.2 et 7.5.3).

Deux institutions ont considéré que les effets cancérogènes du cadmium étaient sans seuil de dose (422, 423, 438) et la troisième qu'il était à seuil de dose (421). De fait, il y a de forts arguments mécanistiques en faveur d'un effet cancérogène à seuil de dose : absence d'effet génotoxique direct du

⁴⁵ Dans l'acception retenue par l'Anses et l'ATSDR (et reprise dans ce rapport), les expositions chroniques sont celles d'une durée au moins égale à un an.

cadmium, effets clastogènes induits par une combinaison (encore mal comprise) d'effets indirects : production d'espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant, inhibition de la réparation de l'ADN, dérégulation de la prolifération cellulaire, altération des fonctions de suppression des tumeurs (voir section 7.4). Cependant, il n'y a pas d'identification expérimentale (chez l'animal) ou épidémiologique d'un seuil de dose pour les effets cancérogènes et dans ce cas, il est licite de retenir plutôt une hypothèse sans seuil de dose, plus protectrice.

Quoi qu'il en soit, il n'est pas possible de retenir les propositions d'ERU faites par l'US-EPA (1989) et la TCEQ (2016), en raison de plusieurs insuffisances méthodologiques : utilisation d'études rétrospectives de la mortalité dans la même cohorte de salariés polyexposés, ajustant sur une seule des co-expositions (arsenic) et pas sur le tabagisme ; évaluation rétrospective des expositions au cadmium sur une période de respectivement 43 ans et 62 ans, à partir d'un nombre restreint de prélèvements (423, 438).

Quant à la proposition de l'Anses (2012), elle est construite à partir d'une étude expérimentale chez le rat, qui n'a pas été conduite dans les règles (exposition de 18 mois au lieu de 24 mois) et dans laquelle une augmentation de l'incidence des cancers pulmonaires a été observée dès la plus faible dose testée ($12,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (437). La prise en compte par l'Anses de l'exposition insuffisamment prolongée des animaux est un simple ajustement temporel, ce qui n'est probablement pas suffisant. Dans l'UF global utilisé (voir tableau 29), la qualité des données utilisables et leur complétude ne sont pas non plus prises en compte.

Globalement, à ce jour, il n'y a pas de VTR ou d'ERU utilisable pour la protection de la population contre les effets cancérogènes du cadmium inhalé.

9.9. VTR pour les effets cancérogènes du cadmium après exposition par voie orale

Il n'y a pas de proposition publiée de VTR ou d'ERU pour les effets cancérogènes du cadmium ingéré.

9.10. Synthèse

Deux institutions ont proposé des VTR pour la protection de la population générale contre les effets locaux, irritants respiratoires, des dérivés inorganiques du cadmium, en cas d'exposition aiguë ou subaiguë. Toutes deux se fondent sur la même étude expérimentale, conduite chez le rat. En raison de différences anatomiques et physiologiques majeures des appareils respiratoires de l'Homme et du rat, l'utilisation de données expérimentales dans cette espèce de rongeur n'est pas judicieuse pour l'évaluation du pouvoir irritant respiratoire des substances chimiques et/ou des particules chez l'Homme. Au demeurant, tant chez l'Homme que chez les petits rongeurs, des effets irritants pour les voies respiratoires n'ont été rapportés que pour des expositions répétées à des concentrations moyennes supérieures à $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (voir sections 7.2.7 et 8.1.1), alors que les concentrations atmosphériques usuelles de cadmium, dans l'environnement général (tant dans l'air ambiant que dans l'air intérieur), y compris dans les sites dont les sols sont pollués, sont généralement de quelques ng/m^3 ou fractions de ng/m^3 et au plus, de quelques dizaines de ng/m^3 , de sorte que la surveillance des expositions environnementales au cadmium par voie aérienne n'est généralement pas utile.

Pour la prévention des effets systémiques non cancérogènes de l'exposition environnementale répétée aux dérivés inorganiques du cadmium, il est préférable d'utiliser un indicateur biologique de la charge corporelle qui permet la prise en compte de toutes les voies et de toutes les sources d'exposition. Pour les expositions répétées, l'effet critique est l'atteinte tubulaire rénale. Le meilleur indicateur de la charge corporelle de cadmium et du risque de tubulopathie est la CdU et la VTRi est une concentration de

1 µg/g créatinine de cet IBE, en deçà de laquelle il n'est pas attendu d'effet toxique rénal. La concentration de cadmium dans le cortex rénal (et conséquemment dans les urines) étant, du fait de la très longue demi-vie d'élimination de cet élément, progressivement croissante avec l'âge et culminant vers 50-55 ans (voir section 5.1.2), la prévention du risque de tubulopathie à l'âge de 50 ans ou au-delà implique de fixer des valeurs de référence plus basses, pour les individus de moins de 50 ans. La modélisation PBPK a permis à l'Anses, dans le cadre du programme HBM4EU, de proposer les valeurs suivantes :

- 0,1 µg/g créatinine, pour les individus de moins de 11 ans ;
- 0,2 µg/g créatinine, pour ceux âgés de 11 à 20 ans ;
- 0,3 µg/g créatinine, pour ceux de 21 à 30 ans ;
- 0,5 µg/g créatinine, pour ceux de 31 à 40 ans ;
- 0,8 µg/g créatinine, pour ceux de 41 à 50 ans ;
- 1 µg/g créatinine, pour les personnes âgées de plus de 50 ans.

En pratique, le contrôle de ces seuils implique de disposer de moyens analytiques qui le permettent : qui aient un seuil de quantification suffisamment bas, ce qui peut se révéler difficile pour les seuils proposés pour les individus les plus jeunes, y compris en ICP-DRC-MS (voir section 6.1). En effet, les limites de quantification actuelles sont de l'ordre de 0,1 à 0,3 µg/L, ce qui implique que chez les individus dont la concentration urinaire de créatinine est faible (du fait d'une dilution des urines ou d'une faible excrétion urinaire de créatinine), les concentrations inférieures à 0,3 µg/g créatinine pourraient ne pas être quantifiables. Les jeunes enfants (< 11 ans) sont justement une population dont la créatininurie est généralement faible. En conséquence, et du fait de la relative stabilité de la CdU à des niveaux bas, pendant les 20 premières années de la vie, il est recommandé d'appliquer l'adaptation suivante de la proposition HBM4EU :

- 0,3 µg/g créatinine, avant 21 ans ;
- 0,3 µg/g créatinine, entre 21 et 30 ans ;
- 0,5 µg/g créatinine, entre 31 et 40 ans ;
- 0,8 µg/g créatinine, entre 41 et 50 ans ;
- 1 µg/g créatinine, à partir de 51 ans.

Dans les situations d'exposition au cadmium de brève durée (< 1 an) ou rapidement variable, la CdU mesurée sur un prélèvement ponctuel peut surestimer la charge corporelle. En effet, la concentration urinaire de cadmium est déterminée principalement par la charge corporelle de l'élément, mais aussi à un moindre degré, par l'exposition récente. Quand la charge corporelle est encore faible et/ou que l'exposition récente est élevée, cette dernière peut influencer significativement sur la CdU et entraîner une surestimation de la charge corporelle (voir section 6.2). Dans ces situations, il est recommandé de confirmer l'élévation, éventuellement constatée, de la CdU, en répétant le dosage quelques semaines plus tard.

Les données publiées ne permettent pas d'identifier de VTR pour les effets non cancérogènes du cadmium, qui soit basée sur la concentration du cadmium dans le sang total.

Les données épidémiologiques et expérimentales disponibles ne permettent pas d'identifier d'ERU ou de VTR qui soit utilisable pour la prévention du risque cancérogène dans les populations qui ont une exposition environnementale au cadmium.

9.11. Recommandation

R12 – En raison de leur apparition aux doses les plus faibles et de leurs relations dose-réponse les mieux caractérisées, il est recommandé de retenir les effets rénaux (atteintes tubulaire et glomérulaire) comme effets critiques à seuil de dose du cadmium, pour l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence pour les expositions chroniques (grade B).

R13 – Il est recommandé de retenir la concentration urinaire de cadmium de 1 µg/g créatinine comme seuil à partir duquel des effets sanitaires de l'exposition répétée au cadmium sont possibles (valeur toxicologique de référence interne : VTRi) (grade B).

R14 – La charge corporelle de cadmium augmente pendant au moins les 5 premières décennies de la vie, pour culminer entre 50 et 60 ans. Pour prévenir l'élévation de la concentration urinaire de cadmium à 1 µg/g créatinine à l'âge de 50 ans ou plus tard, il est recommandé que la concentration ne dépasse pas les seuils suivants :

- 0,3 µg/g créatinine, avant 21 ans ;
- 0,3 µg/g créatinine, entre 21 et 30 ans ;
- 0,5 µg/g créatinine, entre 31 et 40 ans ;
- 0,8 µg/g créatinine, entre 41 et 50 ans ;
- 1 µg/g créatinine, à partir de 51 ans (grade B) [voir annexe 5].

R15 – Lorsque la concentration urinaire de cadmium mesurée indique un dépassement de seuil, mais que l'exposition au cadmium est récente (< 1 an), ou qu'elle a été récemment (au cours des dernières semaines) rapidement variable, il est recommandé de contrôler le dosage sur un deuxième prélèvement, réalisé dans les semaines qui suivent. En cas de discordance entre les résultats des deux premiers dosages, un troisième prélèvement est nécessaire (avis d'experts).

R16 – Il n'est pas recommandé de valeur sanitaire de référence pour la concentration du cadmium dans le sang total. Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'en identifier une (avis d'experts).

10. Populations sensibles

Certains individus sont plus sensibles que les autres à l'exposition environnementale au cadmium. Ces individus « sensibles » sont de plusieurs types :

- certains sont plus exposés que les autres personnes évoluant dans le même environnement, en raison de comportements différents ;
- certains ont un risque d'effets sanitaires augmenté, parce qu'ils ont une exposition cumulée et une charge corporelle plus élevées ;
- d'autres ont des spécificités personnelles de la toxicocinétique du cadmium, expliquant qu'à exposition égale, ils aient une charge corporelle de cadmium supérieure à celle du reste de la population ;
- d'autres, enfin, ont une hypersensibilité toxicodynamique : une sensibilité accrue à certains des effets toxiques au niveau des organes cibles.

10.1. Populations à risque d'exposition élevée

10.1.1. Jeunes enfants

Les jeunes enfants sont plus exposés au cadmium de l'environnement que les adultes et les adolescents, quel que soit le mode d'exposition considéré. En effet, relativement à leur poids ou à leur surface corporelle, ils consomment plus d'aliments, boivent plus d'eau et ont un débit respiratoire plus élevé. Cependant, c'est relativement au cadmium présent dans la poussière des sols que la différence est la plus importante : chez les jeunes enfants (âgés de moins de 6 ans et surtout de 1 à 4 ans), le port à la bouche, des mains, des jouets et d'objets divers (comportement main-bouche) est habituel (voir section 5.1.1).

10.1.2. Autres populations

Les grands enfants, les adolescents et les adultes peuvent aussi avoir des comportements entraînant de fortes expositions au cadmium de l'environnement, parce qu'ils impliquent des ingestions de grandes quantités de poussières et/ou de sols : pica (ingestion d'agents non comestibles) ou géophagie (consommation de fragments de sol) [voir section 5.1.1].

Une forte exposition au cadmium du sol peut également résulter de la consommation de légumes produits localement. Ceux-ci peuvent contenir de fortes concentrations de cadmium, incorporé dans le végétal, ou déposé à sa surface, toujours très incomplètement éliminé par le lavage, si soigneux soit-il (voir section 3.4).

Les abats (foie, rognons), les coquillages (en particulier, les bivalves marins) et les céphalopodes sont les aliments qui contiennent les plus fortes concentrations de cadmium (voir section 4). Les gros consommateurs de ce type d'aliments ont une charge corporelle augmentée de cadmium, mais ils sont rares. Les concentrations de cadmium dans les céréales et les pommes de terre sont moins élevées, mais restent cependant plus fortes que celles observées dans la plupart des autres aliments. Chez les gros consommateurs de céréales ou de pommes de terre (et/ou de leurs produits de transformation : pain, pâtes, gâteaux, purées, féculé, amidon...), en particulier de riz poli, la charge corporelle de cadmium est augmentée.

Le tabagisme est la principale source d'exposition respiratoire au cadmium, en population générale. Il entraîne une élévation de la CdU et plus nettement encore, de la concentration du cadmium dans le

sang total. Cependant, comparativement aux apports alimentaires habituels, le tabagisme reste une source minoritaire, même chez les fumeurs (voir sections 3.2.1 et 5.1.1).

Les principaux effets toxiques du cadmium dépendent de la charge corporelle, donc essentiellement de l'exposition cumulée, pour cet élément dont la demi-vie d'élimination est très longue. En conséquence, la probabilité d'observer des dépassements de la VTRi et des effets sanitaires du cadmium est la plus élevée chez les individus d'une collectivité les plus longtemps exposés, qui sont aussi généralement les plus âgés.

10.2. Individus sensibles du fait de particularités toxicocinétiques

Le cadmium est absorbé dans le tube digestif, en compétition avec le fer et à un moindre degré avec le zinc et le calcium. En conséquence, les personnes qui ont une carence en fer ou en calcium, non corrigée et prolongée, augmentent plus et plus vite leur charge corporelle de cadmium que les autres. La carence martiale étant plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, en population générale, la CdU des femmes est habituellement plus élevée que celle des hommes.

10.3. Individus sensibles du fait de particularités toxicodynamiques

Plusieurs études épidémiologiques indiquent une sensibilité augmentée des diabétiques aux effets toxiques tubulaires rénaux du cadmium et c'est un fait confirmé par des études expérimentales, chez des petits rongeurs (14).

Plusieurs études indiquent un risque d'altération du neurodéveloppement associé à une CdU de la mère, pendant la grossesse, du niveau de celles habituellement observées en population générale (voir 7.2.5 et 7.3.2).

10.4. Synthèse

Les populations sensibles qui devraient être prises en compte en priorité pour le dépistage des surexpositions environnementales au cadmium et la surveillance biologique de l'exposition sont :

- les enfants de 1 à 6 ans (niveau de preuve : 1) ;
- les personnes, quel que soit leur âge, qui ont un pica ou une géophagie (niveau de preuve : 1) ;
- les personnes dont l'exposition a été la plus longue (niveau de preuve : 1), en particulier les personnes âgées d'au moins 50 ans et qui ont séjourné pendant au moins 10 ans sur un site pollué ou dont le fond géochimique est élevé ;
- les consommateurs habituels de légumes produits localement (niveau de preuve : 1) ;
- les diabétiques (niveau de preuve : 3) ;
- les femmes enceintes (niveau de preuve : 3).

Les autres facteurs de variation des IBE et/ou de sensibilité aux effets sur la santé du cadmium cités ci-dessus (tabagisme, statuts martial et calcique, consommations d'abats, de coquillages, de céphalopodes, de céréales et de produits dérivés) sont à prendre en compte pour l'interprétation des résultats des dosages de la CdU (et de la concentration de cadmium dans le sang total) [voir annexe 4] (niveau de preuve : 1), mais ne sont pas déterminants pour l'identification des populations cibles du dépistage ou de la surveillance biologique des expositions (avis d'experts).

11. Valeurs de référence du cadmium dans les sols

En 2017, la méthodologie nationale de gestion des sites et sols pollués a recommandé d'utiliser comme référentiel pour les valeurs de la concentration des métaux et métalloïdes (dont le cadmium) dans les sols, les teneurs totales en éléments traces dans ces sols, telles qu'établies par l'enquête ASPITET en 1997 (4, 441). En 2022, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé des valeurs repères pour la concentration de cadmium dans les sols : un seuil de vigilance active et un seuil d'action rapide (3).

11.1. Référentiels utilisés dans le cadre de la méthodologie nationale de gestion des sites et sols pollués

En France, l'Institut national de la recherche agronomique (INRA, aujourd'hui INRAE) a constitué et publié un référentiel des concentrations couramment observées dans les sols de divers métaux et métalloïdes, dont le cadmium, toutes granulométries et espèces confondues (4). La gamme de valeurs couramment observées pour la concentration du cadmium dans les sols « ordinaires » est de 0,05 à 0,45 mg/kg ; entre 0,7 à 2 mg/kg et, en l'absence de source de pollution anthropique, l'INRA qualifie les concentrations mesurées « d'anomalies naturelles modérées » ; les valeurs observées en cas de « fortes anomalies naturelles » sont comprises entre 2 et 46,3 mg/kg.

Ce sont ces valeurs que la méthodologie nationale de gestion des sites et sols pollués recommande d'utiliser comme référentiel (avec, quand elles sont disponibles et à titre de comparaison, les concentrations mesurées dans un environnement local témoin) (441). Selon cette méthodologie nationale, quand les concentrations mesurées dans les sols sont inférieures à 0,45 mg/kg, aucune mesure de gestion particulière des sols n'est nécessaire. Lorsque les concentrations mesurées sont supérieures à 0,45 mg/kg, mais du niveau de celles observées dans un environnement local témoin et de celles habituellement mesurables dans la même région, la zone étudiée est localisée dans un territoire d'anomalie géochimique et aucune mesure de gestion des sols n'est recommandée. Dans les autres cas de dépassement du seuil, de 0,45 mg/kg, et en l'absence de valeur de gestion, la méthodologie nationale recommande une évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS), pour l'évaluation des risques pour la santé des résidents et pour décider des mesures de prévention à mettre en œuvre. Le choix des valeurs toxicologiques de référence (VTR) à utiliser pour mener cette évaluation des risques se fait sur la base de la note d'information interministérielle *ad hoc* du 31 octobre 2014⁴⁶, et en se référant au portail des substances chimiques de l'Ineris (<https://substances.ineris.fr>) qui recense et met à disposition les différentes VTR produites par les organismes de référence. Dans cette approche sont calculées les doses journalières d'exposition (DJE) qui seront comparées à la valeur toxicologique de référence (VTR), ce qui permet de calculer des quotients de danger (QD). La méthodologie prévoit des grilles de calcul par substance⁴⁷.

Selon cette méthodologie de gestion, à l'issue de l'évaluation quantitative des risques :

⁴⁶ Note d'information du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués.

⁴⁷ Selon une grille de calcul de l'interprétation de l'état des milieux, disponible sur le site internet InfoTerre du Bureau de recherches géologiques et minières (BRGM) : <http://ssp-infoterre.brgm.fr/iem>

- si le quotient de danger (QD : rapport de l'exposition évaluée sur la valeur toxicologique de référence pour les effets à seuil de dose) est inférieur ou égal à 0,2 et que l'excès de risque individuel (ERI) pour les effets sans seuil de dose est inférieur ou égal à 10^{-6} , selon la méthodologie nationale, l'état des milieux est compatible avec les usages constatés. Il faut néanmoins :
 - s'assurer que les pollutions sont maîtrisées et, dans le cas contraire, élaborer et mettre en œuvre un plan de gestion,
 - éventuellement, mettre en œuvre une surveillance pour vérifier la stabilité de la situation évaluée,
 - s'assurer de la pérennité de la compatibilité des milieux avec les usages qui en sont faits et, le cas échéant, mettre en place des servitudes ou des restrictions d'usage ;
- si le QD est supérieur ou égal à 5 ou l'ERI supérieur ou égal à 10^{-4} , l'état des milieux n'est pas compatible avec les usages qui en sont faits. Il faut :
 - mettre en œuvre des mesures susceptibles d'améliorer rapidement l'état des milieux et/ou de réduire l'exposition des personnes : mesures d'hygiène individuelle (lavage des mains, brossage des ongles, lavage et épluchage des légumes (le lavage des légumes-feuilles n'est pas efficace), limitations de consommation et restrictions d'usage, etc.) et dans les lieux d'exposition (lavage des sols, limitation de l'accès à certaines zones, etc.), informer les populations concernées en concertation avec les élus ;
- si le QD est compris entre 0,2 et 5 et l'ERI entre 10^{-6} et 10^{-4} , le guide méthodologique recommande « une réflexion plus approfondie » avant de mettre en œuvre un plan de gestion, il précise que la bonne conduite de cette réflexion peut nécessiter de recourir à des diagnostics complémentaires sur la zone étudiée ou sur des zones témoins et/ou de réaliser des tests de bioaccessibilité.

11.2. Valeurs repères proposées par le HCSP

En 2022, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé des valeurs repères pour la concentration de cadmium dans les sols (3).

Ces valeurs repères correspondent à des niveaux devant déclencher des actions, telles qu'une information des occupants des sites pollués en vue de réduire leur exposition, un dépistage pour apprécier l'exposition de populations cibles, voire des mesures de gestion concernant les usages des sites. Il ne s'agit pas d'objectifs de qualité des milieux.

Le HCSP a retenu une approche probabiliste qui consiste à faire varier simultanément l'ensemble des paramètres pour aboutir à des distributions de risque, et non sur une valeur unique.

La démarche d'élaboration de ces valeurs repères s'appuie sur un exercice d'évaluation générique des risques sanitaires suivant certaines grandes familles de scénarios d'usage du site : usage de culture urbaine ou agricole, usage résidentiel avec ou sans potager, usage d'établissement sensible, parcs et aires de jeux. Cette démarche a pour finalité de proposer des valeurs repères pour les situations les plus exposantes au cadmium présent dans les sols.

Ces valeurs repères sont définies en retenant les concentrations dans les sols correspondant à des valeurs d'indicateurs de risques à ne pas dépasser :

- pour les effets à seuil de dose, le quotient de danger (QD), rapport entre la dose d'exposition et la valeur toxicologique de référence ne doit pas excéder 1 ou 10, et
- pour les effets sans seuil de dose, l'excès de risque individuel (ERI) ne doit pas excéder la valeur de 10^{-4} ou 10^{-5} .

Dans le cas du cadmium, seul le QD est calculé en raison de l'effet critique retenu (toxicité rénale : effet à seuil de dose).

Concernant le cadmium, le HCSP a estimé que les données disponibles ne permettaient pas la prise en compte des risques cancérogènes associés à l'exposition au cadmium, qu'ils soient sans seuil de dose ou à seuil de dose.

Au cours de l'étape d'identification des dangers, le HCSP a sélectionné pour l'élaboration de valeurs repères dans les sols les VTR à seuil proposées par l'Anses en 2012, puis en 2017 et 2019, respectivement pour l'exposition par voie respiratoire et l'exposition par voie orale (203, 204, 421), soit, respectivement, selon le HCSP, 0,30 µg/m³ et 0,35 µg/kg p.c./j.

Pour précision :

- le choix de la VTR recommandée par l'Anses (2012) pour la protection contre les effets non cancérogènes du cadmium inhalé est en fait la VTR pour les effets cancérogènes à seuil de dose ; la VTR pour les effets non cancérogènes identifiée par l'Anses (2012) est de 0,45 µg/m³ (421) ;
- les VTR recommandées par l'Anses pour la voie respiratoire en 2012 et pour la voie digestive en 2017 sont toutes les deux des VTR dérivées par modélisation PBPK à partir d'une VTRi. Cependant, entre 2012 et 2017, l'Anses a modifié la VTRi de départ, qui est dans les deux cas, une concentration urinaire de cadmium : 1 µg/g créatinine en 2012 et 0,5 µg/g créatinine en 2017 et 2019. Les sections 8 et 9 ci-dessus analysent les modalités de l'élaboration des diverses VTR disponibles et indiquent que l'effet critique pertinent est bien l'atteinte tubulaire rénale (Anses 2012) et non la déminéralisation osseuse (Anses 2017, 2019) et qu'en conséquence, la VTRi à retenir pour la dérivation de VTR externe est une concentration urinaire de cadmium égale à 1 µg/g créatinine (Anses 2012) et non 0,5 µg/g créatinine (Anses 2017, 2019).

Les choix de VTR effectués par le HCSP, pour la définition de valeurs repères dans les sols, conduisent donc à des facteurs de sécurité supplémentaires de 1,5 pour la voie respiratoire et de 2 pour la voie orale.

Les individus séjournant sur un site pollué étant exposés au cadmium par voies respiratoire et digestive, les QD correspondant à chacune des voies ont été sommés par le HCSP, pour obtenir le QD global.

Le HCSP a défini deux valeurs repères :

- un seuil de vigilance active : correspondant à la concentration du cadmium dans les sols, telle que moins de 10 % de la population séjournant sur le site aient un QD global > 1 ;
- un seuil d'action rapide, correspondant à la concentration de cadmium dans les sols, telle que moins de 2 % de la population séjournant sur le site aient un QD global > 10.

Les niveaux de QD retenus pour définir les seuils de vigilance active et d'action rapide sont ceux recommandés par le HCSP depuis 2010 (442). Les choix des fractions de la population visées sont issus de réflexions du groupe de travail du HCSP en charge de la méthodologie de définition des valeurs repères pour des contaminants dans les sols pollués (3) sans précisions complémentaires sur les raisons de ces choix dans le rapport associé.

La définition des valeurs repères dans les sols a été obtenue sur la base d'une évaluation des risques s'appuyant sur les VTR sus-citées, en utilisant le logiciel MODUL'ERS de l'Ineris⁴⁸ et selon trois scénarios d'exposition :

- agriculture (urbaine et rurale) (scénario 1) : exposition du fait d'activités sur le site à l'extérieur et à l'intérieur et consommation exclusive de végétaux (légumes, fruits...) produits localement ;

⁴⁸ <https://www.ineris.fr/fr/recherche-appui/risques-chroniques/logiciel-modulers>

- résidentiel avec potager (scénario 2) : exposition du fait d'activités sur le site à l'extérieur et à l'intérieur et consommation de végétaux (légumes, fruits...), en partie produits localement (50 % pour les légumes-feuilles, 45 % pour les légumes-racines, 5 % pour les autres végétaux (pois, tomates, haricots, courges...)) ;
- établissements sensibles, parcs et aires de jeux, résidentiel sans potager (scénario 3) : exposition du fait d'activités sur le site à l'extérieur et à l'intérieur, sans consommation de végétaux (légumes, fruits...) produits localement ;

pour 4 catégories d'individus⁴⁹ :

- enfants de 0-3 ans ;
- enfants de 3-6 ans ;
- adolescents de 11-15 ans ;
- adultes (≥ 18 ans).

Les situations envisagées ne comprennent pas de scénario spécifique pour les femmes enceintes ou les personnes âgées. Le rapport recommande d'appliquer aux femmes enceintes les valeurs de référence calculées pour les jeunes enfants (0-3 ans).

Les paramètres d'exposition des personnes résidant sur le site, les paramètres physico-chimiques des composés du cadmium, les coefficients de transfert vers les plantes et les diverses équations utilisées pour la modélisation sont ceux attachés à MODUL'ERS et décrits dans des documents *ad hoc* (3, 443-446).

Les expositions alimentaires au cadmium (en sus de celles résultant de la consommation de végétaux produits localement) prises en compte sont celles indiquées comme les moyennes pour les adultes (≥ 18 ans) et les enfants (< 18 ans), dans EAT2 (39), soit 0,16 µg/kg p.c./j et 0,24 µg/kg p.c./j, respectivement (voir section 4). Ces expositions alimentaires hors végétaux produits localement ont été appliquées à tous les scénarios, y compris les deux impliquant une consommation partielle ou exclusive de végétaux produits localement. Les experts du HCSP ont estimé que les apports alimentaires ne proviennent pas essentiellement de végétaux quand ils ne sont pas produits localement. Cependant, plusieurs légumes, produits hors zones contaminées, apportent une assez forte contribution aux apports alimentaires totaux de cadmium, comme par exemple les pommes de terre (voir chapitre 4).

Les concentrations de cadmium dans les poussières de l'air extérieur ont été estimées en utilisant l'équation proposée dans le modèle intégré HESP (*Human Exposure to Soil Pollutants*). Il a été considéré que les concentrations de cadmium dans les poussières étaient identiques dans l'air intérieur et dans l'air extérieur.

Les quantités de végétaux ingérées sont issues des distributions calculées par l'InVS (désormais SpF) en 2016 (447).

Les quantités de terre ingérées par les enfants de moins de 7 ans ont été considérées comme égales en moyenne à 32,9 mg/j avec un écart-type de 27,4 mg/j et un maximum de 200 mg/j. Pour les individus plus âgés, les valeurs retenues sont respectivement de 45 mg/j, 94,5 mg/j et 400 mg/j⁵⁰.

Le tableau 30 présente les valeurs des concentrations de cadmium dans les sols calculées, correspondant aux valeurs des domaines de vigilance et d'action rapide, pour les 4 catégories d'individus et

⁴⁹ Le HCSP précise que les différentes strates ne comprennent pas la borne supérieure. On écrirait plus classiquement que les strates d'âge sont : 0-2 ans, 3-5 ans, 11-14 ans et ≥ 18 ans.

⁵⁰ Ces valeurs sont différentes de celles recommandées par l'US-EPA en 2017 (53) et qui sont généralement employées aujourd'hui : 70 mg/j (évaluation moyenne/médiane) et 200 mg/j (évaluation haute pour les enfants de 0-2 ans, 60 mg/j et 200 mg/j pour les 3-5 ans, 30 mg/j et 100 mg/j pour les individus de plus de 10 ans).

les 3 scénarios d'exposition envisagés et quand sont pris en compte tous les apports alimentaires de cadmium (du fait de la consommation d'aliments produits sur le site et hors site) (3).

Tableau 30. Valeurs calculées de la concentration de cadmium dans les sols correspondant aux valeurs des domaines de vigilance active et d'action rapide, pour les 3 scénarios envisagés et les 4 classes d'âge considérées (mg/kg poids sec), en prenant en compte tous les apports alimentaires (pour les végétaux : légumes et fruits du site et hors site)

Scénario	Classe d'âge	Seuil de vigilance	Seuil d'action rapide
Scénario 1	0-3 ans	0,1	2
	3-6 ans	0,2	3,5
	11-15 ans	0,4	6
	≥ 18 ans	0,7	5
Scénario 2	0-3 ans	0,3	4
	3-6 ans	0,5	7,2
	11-15 ans	0,75	10,5
	≥ 18 ans	1,3	13
Scénario 3	0-3 ans	17	Non atteint dans les gammes de concentrations observées en France
	3-6 ans	30	
	11-15 ans	55	
	≥ 18 ans	125	

Le tableau 31 présente les valeurs calculées des concentrations de cadmium dans les sols, correspondant aux domaines de vigilance active et d'action rapide, définis ci-dessus, pour les 4 catégories d'individus et les 3 scénarios d'exposition envisagés (HCSP 2022), quand les seules expositions considérées sont celles liées au site.

Tableau 31. Valeurs calculées de la concentration de cadmium dans les sols correspondant aux valeurs des domaines de vigilance active et d'action rapide, pour les 3 scénarios envisagés et les 4 classes d'âge considérées (mg/kg poids sec), en ne prenant en compte que les expositions au cadmium liées au site

Scénario	Classe d'âge	Seuil de vigilance	Seuil d'action rapide
Scénario 1	0-3 ans	0,5	2,1
	3-6 ans	0,75	4
	11-15 ans	1,2	6,5
	≥ 18 ans	1,2	5,5
Scénario 2	0-3 ans	0,9	4,4
	3-6 ans	1,5	7,5
	11-15 ans	2,5	13
	≥ 18 ans	2,5	13

Scénario 3	0-3 ans	55	Non atteint dans les gammes de concentrations observées en France
	3-6 ans	90	
	11-15 ans	Non atteint dans les gammes de concentrations observées en France	
	≥ 18 ans		

À partir de ces résultats, d'une étude de sensibilité (non accessible) et d'une revue bibliographique (non accessible), les experts du HCSP ont identifié une valeur de 1 mg/kg de matière sèche dans les horizons racinaires⁵¹ comme seuil de vigilance active pour la concentration de cadmium dans les sols. Ce seuil de vigilance active est abaissé à 0,5 mg/kg de matière sèche lorsque la consommation de végétaux alimentaires est exclusivement celle de végétaux produits localement. Pour les enfants de moins de 7 ans, le seuil d'action rapide est de 5 mg/kg. Il est abaissé à 2 mg/kg de matière sèche dans le cas d'une autoconsommation⁵² de végétaux de 100 %. Il est de 10 mg/kg de matière sèche pour le reste de la population (sans valeur spécifique en cas de consommation exclusive de végétaux produits localement). Le rapport du HCSP précise que le seuil de vigilance active est essentiellement déduit des évaluations présentées dans le tableau 31 : autrement dit, sans prendre en compte les apports de cadmium imputables à la partie du bol alimentaire associé à la consommation de denrées produites hors site.

Tableau 32. Calcul des valeurs limites de la concentration du cadmium dans les sols, en ne prenant en compte que les apports alimentaires hors site et les consommations de terre et de poussières

	0-2 ans	3-5 ans	11-15 ans	≥ 18 ans
Poids (kg)	10	16	45	70
Ingestion sol (mg/lj) Évaluation moyenne (US-EPA, 2017)	70	60	30	30
Ingestion sol (mg/lj) Évaluation haute (US-EPA, 2017)	200	200	100	100
Pica (US-EPA, 2017)	1 000	1 000	1 000	1 000
Apports alimentaires EAT2 (µg/kg p.c./lj)	0,24	0,24	0,24	0,16
VTR (Anses 2017) (µg/kg p.c./lj)	0,35	0,35	0,35	0,35
VL sol (mg/kg) Évaluation haute ingestion	5,5	8,8	49,5	133

⁵¹ Sols auxquels les racines des végétaux ont accès – ils sont généralement compris entre 0 et 50 cm pour les végétaux dont le système racinaire est peu dense et peu profond comme les légumes.

⁵² Autoconsommation : dans ce rapport, consommation de végétaux produits dans un ou des jardins individuels ou provenant de la cueillette sur un site dont la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol est élevée.

VL sol (mg/kg) Évaluation moyenne ingestion	14,3	29,3	165	443
VL sol (mg/kg) Pica	1,1	1,8	5	44,3
VL sol (mg/kg) géophagie	0,022	0,036	0,1	0,886

Le tableau 32 confirme qu'en cas de pollution des sols par le cadmium, la consommation de végétaux produits localement est, de fait, le plus fort déterminant des apports totaux de cadmium.

Dans ce tableau, les valeurs limites de la concentration de cadmium dans les sols sont celles que nous avons calculées dans l'hypothèse où les seules sources d'exposition seraient l'alimentation (sans consommation de végétaux produits localement) et la consommation de sol et de poussières de sols, en utilisant pour cette source les recommandations US-EPA 2017. La VTR considérée est celle proposée par l'Anses (2017) et les apports alimentaires sont ceux calculés dans EAT2.

Le scénario du tableau 32 est identique au scénario 3 du HCSP (scénario sans ingestion de végétaux produits localement et additionnant les doses d'exposition issues de l'ingestion du sol aux doses issues de l'apport alimentaire, tel que caractérisé par l'étude EAT2 (39) et l'on constate que les valeurs obtenues pour les valeurs limites des concentrations de cadmium dans les sols dans l'hypothèse moyenne/médiane d'ingestion des sols par les 0-2 ans et les 3-5 ans sont voisines des valeurs correspondantes pour le scénario 3 du tableau 30.

Les valeurs du seuil de vigilance active recommandées par le HCSP sont issues des évaluations conduites en excluant les apports du fait de la consommation d'aliments hors les végétaux produits sur le site (Tableau 30). Bien que non réaliste, cette démarche apparaît pragmatique : avec la consommation d'aliments produits hors site, le seuil de vigilance active aurait été inférieur (voire très inférieur) au 90^e percentile de la concentration de cadmium dans les horizons supérieurs (30-50 premiers centimètres), en France⁵³ (voir Tableaux 2 et 31).

Conformément aux pratiques du HCSP, le seuil d'action rapide est 5 fois supérieur au seuil de vigilance active.

Le HCSP recommande que, même en l'absence de cultures potagères sur site, une évaluation quantitative approfondie des risques sanitaires (EQRS) soit effectuée, quand la concentration de cadmium dans le sol atteint ou dépasse 15 mg/kg de matière sèche.

Des recommandations du HCSP et du tableau 30, on peut retenir qu'une surexposition actuelle au cadmium est prévisible pour au moins 10 % de la population quand la concentration de cadmium dans le sol est d'au moins 0,5 mg/kg de matière sèche pour les jeunes enfants (< 7 ans) et pour le reste de la population quand elle atteint 1 mg/kg de matière sèche. On notera que ces calculs/recommandations ne prennent pas en compte la biodisponibilité du cadmium des sols. Celle retenue est arbitrairement celle utilisée dans le modèle PBPK de Kjellström et Nordberg (64, 65), modifié par Ruiz *et al.* (2010) (71, 72), soit 25 % (voir tableau 8).

⁵³ Selon les résultats des enquêtes réalisées, la médiane des concentrations de cadmium dans les sols français est comprise entre 0,16 et 0,28 mg/kg de matière sèche et le 90^e percentile, entre 0,61 et 1,06 mg/kg de matière sèche (voir section 3.3.3).

Ce sont les jeunes enfants qui ont la plus forte probabilité de se contaminer par le cadmium du sol, notamment au travers du portage main-bouche. Cependant, du fait de la très faible excrétion de cet élément, ce sont les adultes âgés qui ont la plus forte probabilité de développer des complications sanitaires d'une surexposition environnementale prolongée.

11.3. Recommandations

R17 – Conformément à l'avis du HCSP, il est recommandé de considérer les sols dont la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres est au moins égale à 1 mg/kg de matière sèche comme des sources potentielles de surexposition au cadmium pour les populations qui y séjournent (grade C).

R18 – Il est recommandé de considérer les sols dont la concentration de cadmium est au moins égale à 0,5 mg/kg de matière sèche comme des sources potentielles de surexposition au cadmium pour les populations qui y séjournent, si elles sont autoconsommatrices⁵⁴ de végétaux et/ou géophages, onychophages ou ayant un pica (grade C).

⁵⁴ Autoconsommation : dans ce rapport, consommation de végétaux produits dans un ou des jardins individuels ou provenant de la cueillette sur un site dont la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol est élevée.

12. Dépistage des surexpositions au cadmium sur les sites où la concentration dans le sol est élevée

12.1. Sites et situations pouvant entraîner une surexposition au cadmium

Les sites considérés comme une source de surexposition au cadmium sont ceux dont les horizons supérieurs des sols (30-50 premiers centimètres) contiennent au moins 0,5 mg/kg de matière sèche de cadmium et sur lesquels résident des populations ayant :

- une autoconsommation de végétaux et/ou ;
- des comportements à risque de très forte ingestion de sol ou de poussière : géophagie, pica, onychophagie...

En l'absence de cultures vivrières sur le site et de personnes présentant les troubles du comportement décrits ci-dessus, le seuil de la concentration de cadmium dans les horizons supérieurs des sols (30-50 premiers centimètres) indiquant un possible risque sanitaire est de 1 mg/kg de matière sèche.

Quand il n'y a pas de consommation de végétaux produits localement, la principale source de contamination par le cadmium des sols est la terre ou la poussière ingérée. En conséquence, les sols de surface accessibles (non recouverts et non revêtus) constituent un milieu d'exposition, notamment dans les jardins privés ou publics, les parcs de loisirs, les aires de jeux, les terrains sportifs... Le risque lié à l'inhalation de poussières de sols est très faible pour la plupart des individus (sauf en cas de persistance improbable d'une source industrielle d'émissions aériennes de cadmium). Il est limité aux individus qui auraient sur le site une activité professionnelle ou de loisir, générant beaucoup de poussière : par exemple, travaux de terrassement, moto-cross...

12.2. Outils du dépistage

Le dépistage des surexpositions repose sur la mesure de la concentration urinaire de cadmium (CdU) ajustée sur celle de la créatinine urinaire (voir section 6). Les modalités des prélèvements, de leur stockage, leur transport et leur analyse sont précisées dans la section 6, qui comprend aussi des recommandations *ad hoc* sur ces points.

Le dépistage peut se faire dans le cadre d'une campagne organisée par l'ARS ou à l'occasion de n'importe quelle visite médicale, quel qu'en soit le motif.

12.3. Populations cibles du dépistage⁵⁵

Les populations cibles du dépistage des surexpositions au cadmium sont celles qui sont à risque d'exposition élevée (voir section 10.1) :

⁵⁵ Dans son rapport de 2022, le HCSP propose des valeurs beaucoup plus élevées de la concentration de cadmium dans le sol pour le déclenchement du dépistage : 5 mg/kg de matière sèche pour les enfants de moins de 7 ans, 2 mg/kg de matière sèche dans la même population dans le cas d'une autoconsommation exclusive de végétaux et 10 mg/kg de matière sèche pour le reste de la population (3). Ces seuils correspondent à des CdU très élevées, associées à une forte probabilité d'atteinte rénale sévère.

- quand la concentration de cadmium dans les horizons supérieurs des sols (30-50 premiers centimètres) atteint ou dépasse 0,5 mg/kg de matière sèche : quel que soit leur âge, les consommateurs de végétaux produits localement et les personnes qui ont un pica, qui sont géophages ou onychophages ;
- quand la concentration de cadmium dans les horizons supérieurs des sols (30-50 premiers centimètres) atteint ou dépasse 1 mg/kg de matière sèche : aux populations identifiées ci-dessus s'ajoutent :
 - quelle que soit la durée de résidence, les enfants de moins de 7 ans, parce qu'ils représentent la catégorie d'âge la plus exposée aux poussières de sols, surtout s'ils sont logés dans des maisons individuelles avec un jardin ou s'ils fréquentent des aires de jeux ou de loisirs où le sol est accessible (non recouvert et non revêtu) (voir section 10),
 - quel que soit leur âge, les personnes séjournant ou ayant séjourné sur le site pendant au moins 10 ans (au moins 5 ans, si tout ou partie de cette exposition a été avant l'âge de 7 ans), parce que du fait de la très lente élimination du cadmium, sa charge corporelle augmente avec la durée du séjour sur le site contaminé.

12.4. Interprétation des résultats du dépistage

Les valeurs mesurées de la CdU sont comparées à la valeur sanitaire de référence ($VTR_i = 1 \mu\text{g/g}$ créatinine), à partir de laquelle des complications sanitaires (atteinte tubulaire rénale) peuvent survenir (voir section 9.1). Chez tous les individus, la CdU s'élève avec l'âge et culmine à 50-55 ans. Afin de prévenir le risque d'atteindre ou dépasser le seuil de $1 \mu\text{g/g}$ créatinine à l'âge de 50 ans, la CdU ne devrait pas dépasser :

- 0,3 $\mu\text{g/g}$ créatinine, avant 21 ans ;
- 0,3 $\mu\text{g/g}$ créatinine, entre 21 et 30 ans ;
- 0,5 $\mu\text{g/g}$ créatinine, entre 31 et 40 ans ;
- 0,8 $\mu\text{g/g}$ créatinine, entre 41 et 50 ans ;
- 1 $\mu\text{g/g}$ créatinine, à partir de 51 ans.

Quand le seuil de la CdU, spécifique à la tranche d'âge à laquelle appartient la personne concernée, est atteint ou dépassé, il est recommandé de répéter le dosage dans les semaines qui suivent, afin d'éliminer un artefact associé à un pic d'exposition, une contamination externe ou une erreur analytique. Si le second dosage ne confirme pas les résultats du premier, un troisième mesurage doit être réalisé.

Si deux des deux ou trois dosages successifs indiquent que le seuil de la CdU spécifique à la tranche d'âge à laquelle appartient la personne concernée est atteint ou dépassé, une enquête est nécessaire pour l'identification des sources d'exposition et leur éradication ou au moins leur maîtrise.

Quand c'est le seuil de $1 \mu\text{g/g}$ de créatinine qui est dépassé, il faut rechercher des complications rénales de la surexposition au cadmium (voir section 13).

Par ailleurs, pour une meilleure approche de la contribution du site à la charge corporelle de cadmium, telle qu'évaluée par la CdU, il est recommandé de comparer aussi la concentration mesurée à celle attendue dans la population générale résidant en France et pour la tranche d'âge à laquelle appartient la personne concernée, soit les valeurs suivantes :

- 0,3 $\mu\text{g/g}$ créatinine, avant 18 ans ;
- 0,5 $\mu\text{g/g}$ créatinine, entre 18 et 40 ans ;
- 0,70 $\mu\text{g/g}$ créatinine, chez les hommes de plus de 40 ans ;

- 1,2 µg/g créatinine, chez les femmes de plus de 40 ans.

12.5. Transmission et conservation des résultats du dépistage

Les résultats des dosages de la CdU doivent être restitués aux médecins prescripteurs ainsi qu'aux intéressés majeurs ou aux parents, quand il s'agit d'enfants mineurs.

La restitution aux intéressés ou à leur famille doit être accompagnée d'une explication de la signification de la valeur sanitaire de référence et des valeurs de référence d'exposition en population générale, avant d'indiquer comment se situe la CdU de l'intéressé, par rapport à ces différents repères.

Quels que soient les résultats du dépistage biométabolique, ils doivent être reportés dans le dossier médical de l'intéressé et dans son carnet de santé, quand il en a un. Quand le dépistage a été organisé par l'ARS, la cellule SpF en région, un centre communal d'hygiène et de santé ou tout autre organisme public, il doit être proposé aux intéressés ou à leurs parents, quand il s'agit d'enfants mineurs, de transmettre les résultats aux praticiens de leur choix (médecin traitant, pédiatre, etc.).

La conservation des résultats des dosages successifs dans le dossier médical et le carnet de santé des intéressés est encouragée, quels que soient ces résultats, parce qu'elle permet la traçabilité des expositions. Dans cette optique, il est recommandé de développer, pour les zones où les sols sont contaminés par le cadmium, une base de données spécifique, recensant tous les résultats des mesurages individuels, garantissant aux intéressés et à leurs familles, ainsi qu'aux professionnels de santé concernés, une traçabilité des expositions individuelles et autorisant des traitements périodiques des données anonymisées, pour guider les actions de prévention et en vérifier l'efficacité.

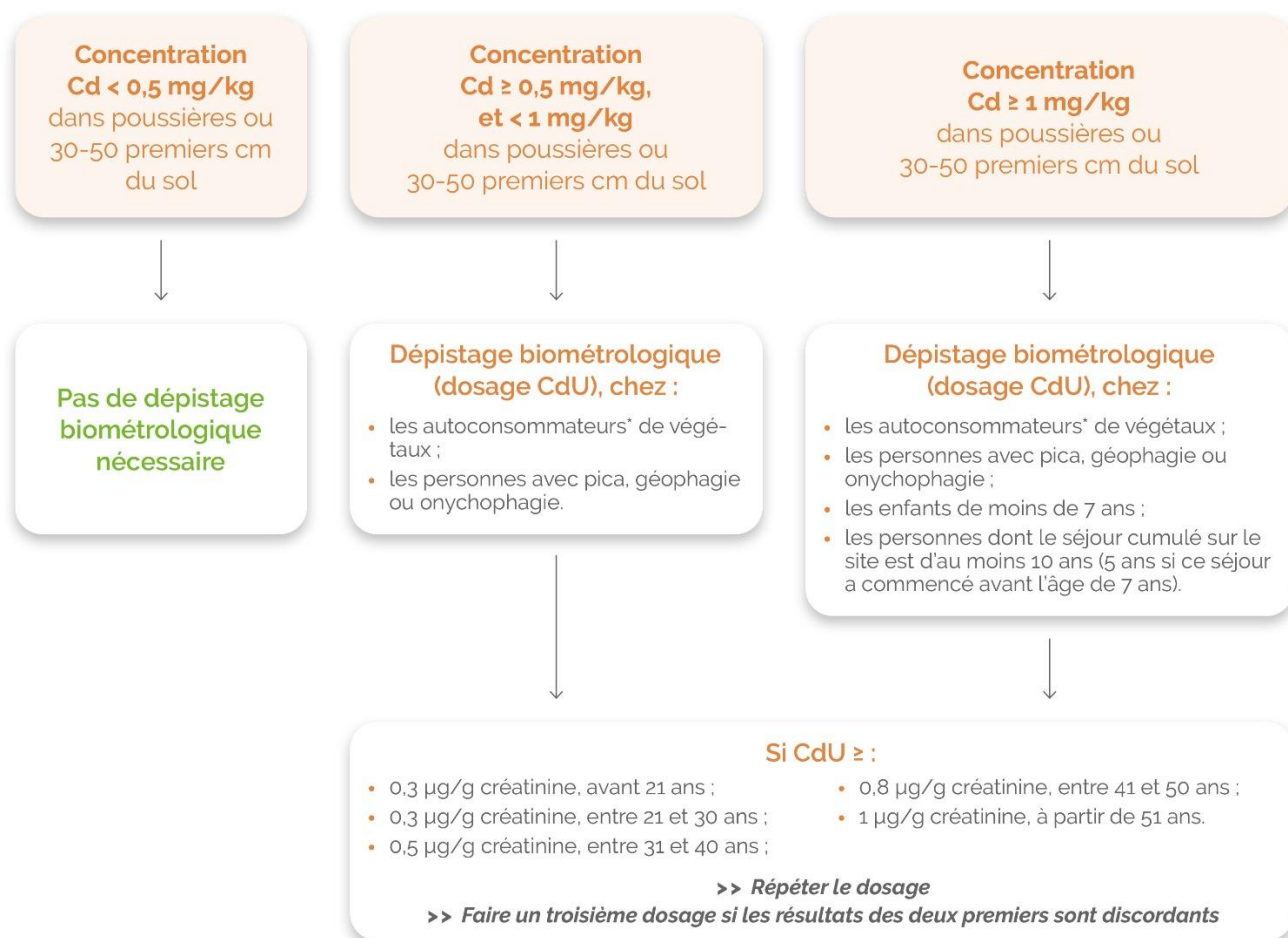
12.6. Synthèse

La figure 2 résume la stratégie de dépistage d'une surexposition au cadmium des sols.

Pour une meilleure approche de la contribution du site à la charge corporelle et à la CdU des personnes séjournant sur le site pollué ou présentant un fond géochimique anormalement élevé, il est recommandé de comparer aussi la CdU mesurée à la concentration attendue dans la population générale résidant en France et pour la tranche d'âge à laquelle appartient la personne concernée, soit les valeurs suivantes :

- 0,3 µg/g créatinine, avant 18 ans ;
- 0,5 µg/g créatinine, entre 18 et 40 ans ;
- 0,7 µg/g créatinine, chez les hommes de plus de 40 ans ;
- 1,2 µg/g créatinine, chez les femmes de plus de 40 ans.

Figure 2. Stratégie de dépistage d'une surexposition au cadmium des sols



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

12.7. Recommandations

R19 – Quand la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol est supérieure ou égale à 0,5 mg/kg de matière sèche et strictement inférieure à 1 mg/kg de matière sèche, il est recommandé de mettre en œuvre un dépistage biométriologique des surexpositions individuelles (mesure de la CdU : concentration urinaire de cadmium, ajustée sur celle de la créatinine), ciblé chez :

- les autoconsommateurs⁵⁶ de végétaux ;
- les personnes qui sont géophages, onychophages ou ont un pica (grade C).

R20 – Quand la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol atteint ou dépasse 1 mg/kg de matière sèche, il est recommandé de mettre en œuvre un dépistage biométriologique des surexpositions individuelles au cadmium (mesure de la CdU : concentration urinaire de cadmium, ajustée sur celle de la créatinine), ciblé chez :

- les autoconsommateurs⁵⁷ de végétaux ;
- les personnes qui sont géophages, onychophages ou ont un pica ;
- les enfants de moins de 7 ans, en particulier ceux qui résident dans des maisons individuelles avec jardin ou qui fréquentent des aires de jeux ou de loisirs, où le sol est accessible ;
- les personnes dont la durée cumulée de séjour sur le site est au moins égale à 10 ans (à 5 ans, si elle a commencé avant l'âge de 7 ans) [grade C].

R21 – L'outil du dépistage des surexpositions au cadmium est la mesure de la concentration urinaire du cadmium, ajustée sur celle de la créatinine urinaire (Cdu) [grade A].

R22 – Une prise en charge médicale de la surexposition au cadmium est recommandée, quand deux dosages successifs de cadmium urinaire, à quelques semaines d'intervalle, indiquent une concentration dépassant le seuil sanitaire de 1 µg/g créatinine ou un seuil prédictif d'un dépassement de la concentration urinaire de 1 µg/g créatinine à l'âge de 50 ans et au-delà soit :

- 0,3 µg/g créatinine, avant 21 ans ;
- 0,3 µg/g créatinine, entre 21 et 30 ans ;
- 0,5 µg/g créatinine, entre 31 et 40 ans ;
- 0,8 µg/g créatinine, entre 41 et 50 ans ;
- 1 µg/g créatinine, à partir de 51 ans (grade B) [voir annexe 5].

⁵⁶ Autoconsommation : dans ce rapport, consommation de végétaux produits dans un ou des jardins individuels ou provenant de la cueillette sur un site dont la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol est élevée.

⁵⁷ Autoconsommation : dans ce rapport, consommation de végétaux produits dans un ou des jardins individuels ou provenant de la cueillette sur un site dont la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol est élevée.

R23 – Pour une meilleure approche de la contribution du site à la charge corporelle et à la CdU des personnes y séjournant, il est recommandé de comparer aussi la CdU mesurée à la concentration attendue dans la population générale résidant en France et pour la tranche d'âge à laquelle appartient la personne concernée, soit les valeurs suivantes :

- 0,3 µg/g créatinine, avant 18 ans ;
- 0,5 µg/g créatinine, entre 18 et 40 ans ;
- 0,7 µg/g créatinine, chez les hommes de plus de 40 ans ;
- 1,2 µg/g créatinine, chez les femmes de plus de 40 ans (grade B) [voir annexe 5].

R24 – Quand la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol atteint ou dépasse 0,5 mg/kg de matière sèche, il est recommandé de constituer une base de données rassemblant et conservant tous les résultats des évaluations biométriologiques de l'exposition. Elle permettra :

- au niveau régional, d'assurer la traçabilité des expositions individuelles pour les intéressés, leurs familles et les professionnels de santé concernés ;
- aux niveaux régional et national, d'analyser périodiquement des données anonymisées afin de guider les actions de prévention et d'évaluer leur efficacité (avis d'experts).

Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics.

13. Diagnostic et prise en charge médicale des intoxications par le cadmium

13.1. Diagnostic des complications de la surexposition au cadmium

La recherche d'effets sur la santé de l'exposition au cadmium se justifie lorsque la CdU atteint ou dépasse le seuil de 1 µg/g créatinine (voir sections 8 et 10). Ce seuil d'effet est le même, quel que soit l'âge du patient : la CdU est un proxy de la concentration du cadmium dans le cortex rénal et c'est celle-ci qui est déterminante pour la survenue de l'atteinte tubulaire rénale qui est l'effet critique sur lequel est bâtie cette VTRi (voir section 7.2.1).

La recherche d'effets sanitaires, quand le seuil de 1 µg/g créatinine de la CdU est atteint ou dépassé, consiste à rechercher des protéinuries tubulaire et glomérulaire : tubulaire parce que c'est l'effet critique sur lequel est construite la VTRi, et glomérulaire parce qu'une atteinte glomérulaire, généralement discrète, est souvent associée à la tubulopathie proximale, dès le seuil de 1 µg/g créatinine (voir section 7.2.1).

Les indicateurs à utiliser pour cette recherche d'effets rénaux précoces sont les suivants :

- La **protéinurie tubulaire** : protéinurie de faible poids moléculaire : bêta-2-microglobuline urinaire (B2M), *retinol-binding protein* urinaire (RBP), alpha-1-microglobuline urinaire (A1M). L'augmentation de leur excrétion urinaire peut témoigner d'une atteinte tubulaire. Cependant, comme indiqué dans la section 7.2.1, aux faibles doses d'exposition et pour une charge corporelle de cadmium faible, elle peut, quand elle est faible, simplement traduire une compétition de la protéine de faible poids moléculaire mesurée avec le complexe du cadmium et de la métallothionéine, pour leur réabsorption tubulaire.
 - L'élévation de l'excrétion urinaire de B2M est un indicateur plus sensible que celle des deux autres protéines (RBP et A1M). Cependant, la B2M est instable dans les urines acides, ce qui peut être à l'origine d'une sous-estimation de sa concentration, si les urines ne sont pas alcalinisées ; la neutralisation du pH urinaire après le prélèvement n'est pas complètement protectrice. En conséquence, si c'est la B2M qui est utilisée pour le diagnostic individuel de l'atteinte tubulaire rénale, il est recommandé de réaliser le dosage sur les urines du matin, après consommation dans la soirée précédente d'une eau minérale alcaline (de pH > 7)⁵⁸. C'est une procédure qui peut se révéler difficile à mettre en œuvre sur le terrain et dont le respect par les patients est toujours incertain, ce qui peut entraîner une sous-estimation de l'atteinte tubulaire. Le dépassement du seuil de 300 µg/g créatinine indique un dysfonctionnement tubulaire, probablement réversible quand la concentration de B2M ne dépasse pas 1 000 µg/g créatinine.
 - La RBP est stable dans les urines acides. C'est un indicateur de dysfonctionnement tubulaire proximal, un peu moins sensible que la B2M. Le dépassement du seuil de 300 µg/g créatinine indique un dysfonctionnement tubulaire, probablement réversible quand la concentration de RBP ne dépasse pas 1 000 µg/g créatinine.
 - L'A1M est également stable dans les urines, y compris quand elles sont acides, mais c'est un indicateur qui semble moins sensible que la B2M et la RBP. Sa concentration est habituellement inférieure à 20 µg/g créatinine, chez les adultes dont la fonction rénale est normale.
- La **protéinurie glomérulaire** : protéinurie de poids moléculaire élevé. La protéinurie de poids moléculaire élevé habituellement mesurée est l'albuminurie. Son élévation au-delà de 200 mg/g

⁵⁸ La valeur du pH est généralement indiquée sur l'étiquette des eaux commercialisées.

créatinine (300 mg/24 heures) signe une atteinte glomérulaire. Entre 20 et 100 mg/g créatinine (microalbuminurie), il peut s'agir d'une glomérulopathie débutante ou d'une atteinte tubulo-interstitielle. Quand l'élévation est transitoire, elle peut résulter d'un effort physique marqué, d'un apport protéique alimentaire important ou de l'orthostatisme. À un niveau individuel, la microalbuminurie ne peut être retenue comme indicateur d'une atteinte glomérulaire probable que si elle est constatée sur plusieurs prélèvements successifs pendant une période d'au moins 6 mois. Dans le cadre d'une surveillance individuelle, la répétition des mesurages est possible et elle est nécessaire pour établir un diagnostic de glomérulopathie. L'excrétion urinaire d'autres protéines de poids moléculaires élevés (par exemple, la transferrine) peut être utilisée pour conforter ce diagnostic.

Plusieurs études expérimentales et épidémiologiques indiquent un effet aggravant de la toxicité rénale tubulaire et glomérulaire du cadmium par un diabète préexistant, de même qu'une aggravation du risque et de la gravité de la néphropathie diabétique par l'augmentation de la charge corporelle de cadmium (254, 263, 448, 449). Cet effet synergique des effets toxiques rénaux du cadmium et du diabète n'implique pas de seuil d'effet plus faible chez les diabétiques, mais à CdU égale, une prévalence et une gravité plus élevées des atteintes tubulaires et glomérulaires rénales chez les diabétiques. Ces derniers sont donc prioritaires pour la quantification des protéinuries tubulaire et glomérulaire, en cas d'atteinte ou de dépassement du seuil de 1 µg/g créatinine de la CdU. L'aggravation de la toxicité tubulaire rénale de l'intoxication par le cadmium chez le diabétique pourrait être, au moins en partie, expliquée par la production d'anticorps anti-métallothionéine, plus fréquente chez les diabétiques de type 2 (448).

De même, la co-exposition à l'arsenic et/ou au plomb aggrave les effets toxiques rénaux tubulaires et glomérulaires du cadmium (14, 448, 450, 451). Ces co-expositions, sans être fréquentes, ne sont pas exceptionnelles dans les populations résidant sur des sites pollués par des activités minières ou industrielles.

Si la recherche de protéinurie tubulaire ou glomérulaire est positive, le bilan rénal doit être complété en milieu spécialisé : en cas de protéinurie tubulaire élevée, recherche d'aminocidurie, de glycosurie, d'augmentation des excréctions rénales de calcium et de phosphates ; en cas de microalbuminurie, mesure du débit de filtration glomérulaire...

Quand la CdU atteint ou dépasse le seuil de 1 µg/g créatinine, la recherche d'une déminéralisation osseuse est justifiée, chez les femmes ménopausées et les personnes des deux sexes, âgées d'au moins 60 ans, ainsi que chez tout individu, quel que soit son âge, quand le bilan de l'atteinte tubulaire rénale indique une fuite phosphocalcique.

Chez les femmes enceintes ou en situation de procréer, la surexposition au cadmium peut se compliquer d'effets sur le développement des enfants exposés *in utero* (voir section 7.3.2) : essentiellement un petit poids de naissance et des troubles cognitifs. Les données disponibles ne permettent pas de caractériser la relation dose réponse pour ces effets. Les femmes en âge de procréer dont la CdU atteint ou dépasse 1 µg/g créatinine, ainsi que leurs médecins traitants et, le cas échéant, leurs obstétriciens doivent être informés de ces risques, afin qu'une surveillance prénatale et post-natale adaptée puisse être mise en œuvre.

Les données disponibles ne permettent pas de justifier un dépistage systématique de pathologies cancéreuses chez les personnes surexposées au cadmium.

La plupart des professionnels de santé n'ont pas une bonne connaissance des effets du cadmium sur la santé. S'ils doivent être impliqués dans le dépistage des surexpositions et le bilan des complications de la surexposition, les médecins traitants des personnes exposées (ainsi que tous les autres professionnels de santé possiblement impliqués) doivent être formés. Des modules d'enseignement

présentiels et/ou distanciels, administrables dans le cadre de la formation continue, devraient être organisés par les médecins spécialistes universitaires régionaux concernés (toxicologues, spécialistes de santé environnementale, néphrologues), en collaboration avec l'ARS et les services de SpF en région.

Le recours, pour des avis ou des consultations spécialisées, à des praticiens locaux, aux services hospitaliers universitaires régionaux des spécialités *ad hoc* devrait être facilité. Dans ce cadre, les consultations des centres régionaux de pathologies professionnelles et de l'environnement (CRPPE) et les centres antipoison régionaux (CAP) devraient avoir un rôle pivot.

13.2. Traitement de l'intoxication

Le traitement de la surexposition au cadmium repose essentiellement sur la réduction des expositions. Il n'y a pas de traitement des complications rénales éventuelles ; le traitement de la déminéralisation osseuse est symptomatique. Il n'y a pas de traitement chélateur validé de l'intoxication chronique par le cadmium ou de la surexposition.

13.2.1. Chélation

La chélation est un traitement spécifique théorique de toutes les intoxications par des éléments. Cependant s'agissant du cadmium, il n'y a pas de données validant l'efficacité et la bonne tolérance d'un traitement chélateur, quel qu'il soit.

13.2.1.1. Principe de la chélation

Les chélateurs sont des substances augmentant l'élimination de métaux ou de métalloïdes, en formant avec eux des chélates excrétables, généralement par voie urinaire. Un chélate est un complexe formé par la liaison non covalente de la forme ionisée de l'élément, avec deux ou plusieurs groupes polaires de la molécule de chélateur. Cette définition ne préjuge pas du devenir du chélate : il peut ne pas diffuser hors des tissus où il est formé, ou au contraire, être redistribué. Idéalement, il est excrétable et excrété plus rapidement que ne l'est, spontanément, l'élément chélaté. Pour être thérapeutiquement acceptable, il faut qu'en outre, le chélateur et le chélate qu'il forme avec l'élément d'intérêt soient bien tolérés. Ils ne doivent, en particulier, pas entraîner de redistributions dangereuses de l'élément libre ou chélater fortement des éléments essentiels. Accessoirement, il faut aussi que le coût du traitement chélateur soit acceptable.

13.2.1.2. Chélateurs du cadmium

La plupart des données publiées concernant la chélation du cadmium sont les résultats d'études expérimentales chez des petits rongeurs au cours desquelles l'efficacité du chélateur était évaluée sur un ou plusieurs des critères suivants :

- sa capacité à diminuer la mortalité associée à une intoxication aiguë par le cadmium, le chélateur étant administré par voie parentérale, en même temps ou peu après le cadmium ;
- l'augmentation de l'excrétion urinaire de cadmium ;
- la diminution de l'absorption digestive du cadmium, après administration de celui-ci et du chélateur, par voie orale ;
- la diminution de la concentration de cadmium dans divers tissus (en particulier, les reins et le foie) et/ou dans le sang total.

De très nombreux chélateurs ont été testés dans ces conditions. Si l'on s'en tient à ceux qui sont commercialisés comme médicaments humains :

- l'acide dimercaptosuccinique (DMSA) administré par voie parentérale a diminué la mortalité de l'intoxication aiguë par le cadmium ; administré *per os*, il a diminué l'absorption digestive du cadmium ingéré et ses concentrations dans le foie et les reins (452) ;
- le dimercaptopropanesulfonate (DMPS) administré *per os* a diminué l'absorption digestive du cadmium ingéré (452) ;
- le pentétate de calcium disodique (CaDTPA) administré par voie parentérale a diminué la toxicité du cadmium ingéré et ses concentrations dans le foie et les reins (mais moins efficacement que le DMSA) ; administré *per os*, il a diminué l'absorption digestive du cadmium ingéré (452, 453) ;
- le calcium édétate de sodium (EDTANa2Ca) administré par voie parentérale n'a que très peu modifié les concentrations du cadmium dans le foie et les reins (453) ;
- le dimercaprol (BAL) administré par voie parentérale a augmenté la mortalité de l'intoxication aiguë par le cadmium et la gravité des atteintes rénales (452, 453).

Les données cliniques publiées sur la chélation du cadmium sont très peu nombreuses et sont, pour la plupart, des rapports de cas traités dans lesquels l'administration du chélateur a été suivie ou non d'une augmentation de l'excrétion urinaire de cadmium et/ou d'une variation de sa concentration dans le sang total :

- une publication rapporte que l'administration de 500 mg/j d'EDTANa2Ca (en perfusion intraveineuse sur 24 heures), pendant 3 jours, puis associée à celle de glutathion, pendant 3 autres jours a transitoirement augmenté l'excrétion urinaire de cadmium (et aussi sa concentration sanguine), sans générer d'effets néphrotoxiques ; les auteurs indiquent que les élévations n'étaient statistiquement significatives qu'en cas d'association avec le glutathion (454). Dans une étude chinoise, l'administration périodique d'EDTANa2Ca à des travailleurs fortement exposés au cadmium et avec des atteintes tubulaires rénales n'a pas modifié ces dernières, mais a faiblement augmenté l'excrétion urinaire de cadmium (455) ;
- chez des enfants traités par le DMSA pour une intoxication saturnine, le traitement n'a pas été associé à une diminution de la concentration sanguine de cadmium (456).

Globalement, les données disponibles ne permettent pas d'identifier un traitement chélateur efficace de l'intoxication chronique par le cadmium. De plus, elles montrent clairement la nocivité de certains chélateurs qui aggravent l'atteinte rénale. C'est en particulier le cas du dimercaprol (BAL) et les études publiées ne permettent pas d'évaluation de la sécurité des autres chélateurs quand la charge corporelle de cadmium est élevée. Le risque d'aggravation des effets toxiques du cadmium par la chélation est théoriquement plausible, pour tous les chélateurs. En effet, le cadmium circulant et intracellulaire, quel que soit le tissu considéré, est presque totalement lié à des protéines, principalement à la métallothionéine. Un chélateur efficace doit être en capacité de déplacer le cadmium de ses liaisons à la métallothionéine et aux autres protéines. Par ailleurs, le chélate formé doit être très stable pour exclure une libération de cadmium ionisé qui aggraverait les effets toxiques, en particulier les effets tubulaires rénaux. Aucun des chélateurs commercialisés ne réunit ces conditions nécessaires.

13.2.2. Autres mesures thérapeutiques

L'absorption intestinale du cadmium est augmentée par la carence martiale, les carences d'apport en fer, mais aussi en calcium et en zinc. Il est donc recommandé de rechercher systématiquement de telles carences, afin de les compenser, chez les personnes dont la CdU atteint ou dépasse la valeur limite pour la tranche d'âge concernée.

Le traitement symptomatique de la déminéralisation osseuse comporte souvent une supplémentation en vitamine D. Avant de mettre en œuvre cette dernière, il est nécessaire de s'assurer d'avoir limité

au minimum les apports de cadmium par voie orale (cadmium de l'environnement et cadmium alimentaire), la vitamine D augmentant l'absorption digestive du cadmium.

13.3. Enquête environnementale

Si deux des deux ou trois dosages successifs, à quelques semaines d'intervalle, ont confirmé que le seuil de la CdU spécifique à la tranche d'âge à laquelle appartient la personne concernée est atteint ou dépassé, une enquête est nécessaire pour :

- l'identification précise des sources d'exposition au cadmium, des sites fréquentés et des modalités de surexposition au cadmium par ingestion, voire inhalation, de sols et de poussières de sols (budget espace-temps, activités sur les sites, concentrations du cadmium dans les sols et les poussières des sites fréquentés) ;
- la qualification et la quantification de la consommation de végétaux produits sur le site, avec si possible, des dosages du cadmium dans ces végétaux. Le HCSP (2022) recommande de réaliser systématiquement des dosages dans les végétaux cultivés, quand la concentration du cadmium dans les horizons supérieurs du sol (30-50 premiers centimètres) atteint ou dépasse 0,5 mg/kg de matière sèche (3). Pour guider les prélèvements et les analyses des végétaux, les experts du HCSP recommandent de suivre les prescriptions du Guide d'échantillonnage Ademe-Ineris des plantes potagères dans le cadre des diagnostics environnementaux (2014) et le Guide pratique pour la préparation et l'analyse des végétaux consommés par l'Homme dans le contexte des sites et sols pollués de l'Ineris (2022) (457, 458) ;
- la qualification et la quantification des sources alimentaires de cadmium, hormis les végétaux produits localement, en particulier des classes les plus contributives à l'exposition alimentaire au cadmium : céréales (en particulier, riz) et leurs produits de transformation (pain, pâtes alimentaires, pâtisseries...), pommes de terre, algues (et leurs produits de transformation) et aliments dont les concentrations en cadmium sont les plus élevées : abats (foie, rognons), coquillages, crustacés, céphalopodes... ;
- la réduction de l'exposition aux sources de contamination identifiées au plus bas niveau possible. Les mesures qui peuvent être proposées pour les préventions primaire et secondaire de l'exposition au cadmium des sols sont développées dans la section 13.4.

13.4. Prévention des contaminations par le cadmium des sols et des poussières de sols

Les préventions primaire et secondaire des contaminations des personnes séjournant sur un site dont les horizons supérieurs du sol (30-50 premiers centimètres) ont une concentration élevée de cadmium reposent essentiellement sur la limitation des apports de cadmium issu du sol et d'autres sources (459).

Les professionnels de santé locaux et toutes les personnes séjournant habituellement sur ces sites, parce qu'elles y résident, y ont une activité professionnelle ou de loisir, ou pour toute autre raison, doivent être informés, dès lors qu'ils sont en capacité de comprendre ces informations :

- des dangers du cadmium ;
- des sources d'exposition au cadmium et des modes de contamination par le cadmium ;
- des mesures à prendre pour limiter l'exposition et le risque de contamination par le cadmium des sols ;
- des actions propres à limiter les apports de cadmium par d'autres sources.

Les modalités possibles d'information de la population sont variées et en pratique, il est recommandé qu'elles soient multiples :

- réunions d'information organisées par les autorités municipales, départementales ou régionales locales, avec le concours de l'ARS, de la cellule SpF en région, d'experts, des médecins exerçant sur le site... ;
- documents d'information distribués par les autorités sanitaires ;
- informations délivrées par le médecin traitant, à l'occasion d'examens médicaux, pour d'autres motifs ;
- modules d'enseignement délivrés dans les groupes scolaires, dès le cycle élémentaire...

13.4.1. Sources et modes de contamination par le cadmium des sols

Les sites où la concentration de cadmium dans les horizons supérieurs des sols (30-50 premiers centimètres) est élevée peuvent constituer la principale source d'exposition à cet élément. Les personnes qui ont un fort risque de contamination sont :

- celles, quel que soit leur âge, qui consomment des végétaux produits localement, en particulier, des légumes-feuilles, des légumes-racines, des fines herbes, des légumes ou des fruits se développant sur le sol ou à faible distance du sol (voir section 3.6.4) ;
- les enfants de moins de 7 ans, surtout s'ils ont moins de 4 ans : parce qu'ils jouent sur le sol et y contaminent leurs mains et leurs jouets et parce qu'ils portent répétitivement à leur bouche, leurs mains, leurs jouets et tous les objets de leur environnement. Le risque de contamination est particulièrement élevé lorsque les jeunes enfants jouent directement sur le sol ; il reste augmenté quand ces enfants évoluent dans l'espace intérieur de leur logement ou de lieux d'accueil (crèche, école...), la poussière des espaces intérieurs étant partiellement constituée de particules provenant de l'environnement extérieur ;
- les personnes, quel que soit leur âge, qui ont un comportement habituel entraînant le port répété des mains à la bouche, du fait d'un pica, d'une géophagie, ou plus banalement, d'une onychophagie.

13.4.2. Diminution de l'exposition au cadmium

13.4.2.1. Conseils diététiques

Il est recommandé que les personnes séjournant habituellement sur un site dont le sol présente une concentration élevée de cadmium limitent leurs apports alimentaires de cadmium, en adoptant une alimentation diversifiée et équilibrée, et en particulier en :

- limitant l'autoconsommation de végétaux (jardins individuels) et en variant l'origine des aliments et la quantité consommée⁵⁹ ;

⁵⁹ Dans son rapport publié en 2022, le HCSP prévoit une consommation possible des végétaux alimentaires produits sur un sol dont la concentration en cadmium atteint ou dépasse 0,5 mg/kg de matière sèche, à la condition de vérifier par des analyses répétées que la concentration de cadmium dans les végétaux cultivés ne dépasse pas les valeurs limites réglementaires (voir tableau 5, dans la section 4) (3) En cas de dépassement, le HCSP suggère même d'évaluer la bioaccessibilité du cadmium dans les végétaux.

En pratique, des contrôles analytiques répétés des cultures potagères dans des jardins familiaux semblent matériellement trop contraignants et coûteux pour que leur mise en œuvre systématique et continue soit une vraie option. Ce type de dispositif pourrait éventuellement être recommandé, dans le cadre du maintien, sur un site pollué par le cadmium, d'entreprises agricoles produisant des végétaux alimentaires.

De même, le HCSP propose diverses mesures de gestion des sols, dans le but de diminuer le transfert de cadmium vers les végétaux : recouvrement des sols par de la terre saine, éventuellement après isolation du sol pollué par une membrane ; cultures en bacs de terre saine, hors sol ; excavation des horizons pollués ; amendements des sols pollués, avec des engrais organiques (dont la concentration en cadmium est contrôlée et faible) et/ou de la chaux (qui augmente le pH du sol et sa teneur en calcium) [voir

- ne consommant qu'exceptionnellement des abats (foie, rognons), des coquillages, des crustacés et des céphalopodes ;
- limitant leur consommation de céréales (en particulier, de riz), de pommes de terre, d'algues et de leurs produits de transformation (ce qui implique une lecture attentive des emballages de produits alimentaires transformés, tant les utilisations de produits de transformation des céréales, des pommes de terre et des algues sont fréquentes et diverses).

13.4.2.2. Limitation de l'exposition des jeunes enfants au cadmium des sols

La limitation de l'exposition des jeunes enfants au cadmium des sols peut être obtenue en :

- évitant les jeux sur les sols contaminés, quand la concentration de cadmium dans les horizons supérieurs (30-50 premiers centimètres) atteint ou dépasse 1 mg/kg de matière sèche ;
- recouvrant les aires de jeux pour éviter que les sols soient accessibles ;
- lavant fréquemment les mains et le visage des enfants (systématiquement, avant les repas) ;
- coupant leurs ongles courts ;
- nettoyant souvent le sol des pièces du logement (et des divers sites d'accueil des jeunes enfants), des balcons, terrasses et rebords de fenêtre et garde-corps avec un linge humide ; le balayage à sec et l'utilisation d'un aspirateur (sauf si ce dernier est équipé d'un filtre à haute efficacité [THE] ou *high efficiency particulate air* [HEPA]) doivent être évités, car ils entraînent une dispersion des particules contaminantes et particulièrement des plus fines ;
- évitant de poser des revêtements textiles sur les sols (tapis, moquettes) des pièces habituellement fréquentées par les enfants ;
- lavant fréquemment les vêtements, les jouets et les doudous des enfants.

13.4.2.3. Règles d'hygiène applicables à l'ensemble de la population

Le repérage des comportements susceptibles d'être à l'origine de fortes contaminations (géophagie, pica, onychophagie...) est essentiel, dans le but d'informer les intéressés (ou leur entourage, quand ils ne sont pas eux-mêmes en âge ou en état de comprendre ces avertissements) des risques de fortes contaminations et d'effets sanitaires, associés à ces comportements et de la nécessité d'y mettre rapidement un terme.

À toutes les personnes séjournant habituellement sur un site dont le sol présente une concentration en cadmium élevée, il est également recommandé de :

- couper leurs ongles courts et de laver leurs mains fréquemment (systématiquement, avant les repas) ;
- retirer leurs chaussures et les vêtements qui sont entrés en contact avec le sol, en pénétrant dans leur logement ;
- nettoyer souvent les sols et les surfaces du logement et de ses extensions (terrasse, balcons, rebords de fenêtres et garde-corps), avec un linge humide (voir ci-dessus).

Il est particulièrement recommandé d'installer un couvert végétal sur l'ensemble d'un site dont le sol est accessible et présente une concentration de cadmium élevée, afin de limiter l'envol et la remise en suspension des poussières contaminées.

section 3.3] (3). La mise en œuvre de telles mesures est lourde en elle-même et aussi parce qu'elle implique des contrôles analytiques des sols et des cultures pour la vérification de leur efficacité. C'est pourquoi leur intérêt doit être évalué au cas par cas par les acteurs locaux.

Les personnes résidant sur le site doivent être informées du fait que le tabagisme actif et, à un moindre degré, le tabagisme passif sont des sources notables d'exposition au cadmium. En conséquence, les personnes tabagiques doivent être invitées et aidées à interrompre ou diminuer leur propre consommation et/ou à prévenir l'exposition indirecte de leur entourage.

13.5. Synthèse

La figure 3 résume la stratégie du diagnostic et de la prise en charge médicale des surexpositions au cadmium de l'environnement et des intoxications chroniques.

Les indicateurs d'effets précoces pour le diagnostic des atteintes rénales sont une protéinurie de faible poids moléculaire, pour l'atteinte tubulaire, et une protéinurie de poids moléculaire élevé, pour l'atteinte glomérulaire. En première intention, il est recommandé d'utiliser la RBP comme indicateur de l'atteinte tubulaire et la microalbuminurie comme indicateur de l'atteinte glomérulaire.

Figure 3. Stratégie du diagnostic et de la prise en charge médicale des surexpositions au cadmium de l'environnement et des intoxications chroniques



L'A1M et la B2M sont des alternatives à la RBP, mais l'A1M est un indicateur un peu moins sensible que la RBP et la rapide dégradation de la B2M dans les urines acides rend son emploi difficile sur le terrain (niveau de preuve : 2). Quand l'albuminurie est augmentée mais reste inférieure à 100 mg/g créatinine (microalbuminurie), il faut répéter le dosage plusieurs fois, pendant une période d'au moins 6 mois, avant d'affirmer l'atteinte glomérulaire (niveau de preuve : 4).

Si la recherche de protéinurie tubulaire ou glomérulaire est positive, le bilan rénal doit être complété : en cas de protéinurie tubulaire, recherche d'aminocidurie, de glycosurie, d'augmentations des excréctions rénales de calcium et de phosphates ; en cas de microalbuminurie, mesure du débit de filtration glomérulaire...

Quand la CdU atteint ou dépasse 1 µg/g créatinine, la recherche d'une déminéralisation osseuse est justifiée, chez les femmes ménopausées et chez les personnes des deux sexes, âgées d'au moins 60 ans, ainsi que chez tout individu, quel que soit son âge, quand le bilan de l'atteinte tubulaire rénale indique une fuite phosphocalcique (niveau de preuve : 2).

Les femmes en situation de procréer, dont la CdU est au moins égale à 1 µg/g créatinine, ainsi que leurs médecins/obstétriciens, doivent être informés des risques d'effets sur le développement de leur charge corporelle de cadmium (risques augmentés de petits poids de naissance et de troubles cognitifs). Cela permettra de mettre en place une surveillance adaptée de leur grossesse et de leur enfant (niveau de preuve : 3).

Il n'y a pas de traitement spécifique, en particulier chélateur, de l'intoxication par le cadmium dont l'efficacité et la bonne tolérance soient établies.

Des carences en fer, calcium et zinc doivent être systématiquement recherchées et corrigées, chez les personnes dont la concentration urinaire de cadmium atteint ou dépasse la valeur sanitaire de référence pour leur tranche d'âge (niveau de preuve : 2).

La réduction des expositions au cadmium au plus bas niveau possible est le point essentiel de la prise en charge des personnes surexposées, telles que définies ci-dessus (niveau de preuve : 2).

Chez ces personnes, une enquête environnementale doit être entreprise pour l'identification des sources, en particulier locales, et des modalités de la surexposition au cadmium (exposition par voie alimentaire, en particulier autoconsommation de végétaux et exposition aux sols et poussières de sols, exposition à la fumée de tabac).

La réduction des sources d'exposition identifiées nécessite une participation active des personnes concernées. Un préalable nécessaire à celle-ci est une information de l'ensemble des populations séjournant sur ou au voisinage de sites dont les sols présentent une concentration en cadmium élevée. Cette information concernera les sources d'exposition au cadmium, en particulier locales, les modalités de surexposition, les effets sanitaires possibles et les mesures à prendre pour la réduction des expositions et des risques.

L'autoconsommation de végétaux est la principale source locale de contamination pour les personnes séjournant sur un site dont le sol présente une concentration en cadmium dans les horizons supérieurs (30-50 premiers centimètres) atteignant ou dépassant 0,5 mg/kg de matière sèche. En conséquence, il est recommandé de limiter leur consommation de végétaux produits localement (jardins individuels ou provenant de la cueillette) et de varier l'origine des aliments et les quantités consommées.

13.6. Recommandations

R25 – Il est recommandé de n'entreprendre la recherche d'effets sur la santé de l'exposition au cadmium que chez les personnes, quel que soit leur âge, dont la concentration urinaire de cadmium atteint ou dépasse le seuil de 1 µg/g créatinine (grade B).

R26 – Les effets sanitaires qu'il est recommandé de rechercher en première intention, chez les personnes dont la concentration urinaire de cadmium a atteint ou dépassé le seuil de 1 µg/g créatinine, sont des atteintes rénales tubulaire proximale et glomérulaire (grade A).

R27 – Les indicateurs d'effets précoces à utiliser pour l'identification des atteintes tubulaires et glomérulaires sont respectivement une protéinurie de faible poids moléculaire (de préférence, la concentration urinaire de *retinol binding protein*) et une protéinurie de poids moléculaire élevé (en première intention, la microalbuminurie) [grade B].

R28 – Si la recherche de protéinurie tubulaire ou glomérulaire est positive, il est recommandé de compléter le bilan rénal, par exemple : en cas de protéinurie tubulaire, recherche d'aminocidurie, de glycosurie et surtout, d'augmentation des excréctions rénales d'acide urique, de calcium et de phosphates ; en cas de microalbuminurie, estimation du débit de filtration glomérulaire... (avis d'experts).

R29 – Quand la concentration urinaire de cadmium atteint ou dépasse 1 µg/g créatinine, il est recommandé de rechercher une déminéralisation osseuse, chez :

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

R30 – Il est recommandé que les femmes en situation de procréer dont la cadmiurie est au moins égale à 1 µg/g créatinine, ainsi que leurs médecins/sages-femmes, soient informés des risques d'effets sur le développement, associés à ce niveau d'exposition cumulée, afin qu'une surveillance adaptée de leurs grossesses et de leurs enfants exposés *in utero* soit mise en place (grade C).

R31 – Quand la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol atteint ou dépasse le seuil :

- de 0,5 mg/kg de matière sèche sur un site où il existe une autoconsommation⁶⁰ des végétaux ;
- ou de 1 mg/kg de matière sèche sur un site sans production de végétaux alimentaires, mais avec des sols accessibles (non recouverts et non revêtus) dans des jardins individuels ou collectifs et/ou des terrains d'activités sportives ou de loisirs ;

il est recommandé :

- que les médecins des personnes qui séjournent sur ce site en soient informés et

⁶⁰ Autoconsommation : dans ce rapport, consommation de végétaux produits dans un ou des jardins individuels ou provenant de la cueillette sur un site dont la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol est élevée.

– qu’une formation sur les modalités de l’exposition au cadmium et sa surveillance, ainsi que sur les effets sanitaires du cadmium et leur diagnostic, leur soit proposée (avis d’experts).

Cette recommandation s’adresse aux pouvoirs publics.

R32 – Dans les sites où la concentration en cadmium dans le sol est élevée, le recours des personnels de santé aux spécialistes des services hospitalo-universitaires régionaux de la toxicité du cadmium et de ses effets sanitaires doit être facilité pour des avis ou des consultations. Dans ce cadre, les praticiens des centres régionaux des pathologies professionnelles et environnementales (CRPPE) et des centres antipoison (CAP) doivent jouer un rôle pivot, parce qu’ils sont eux-mêmes des ressources et parce qu’ils sont en capacité de faciliter la coordination des actions des praticiens de terrain et des services hospitalo-universitaires spécialisés, qui pourraient être consultés pour l’exploration de certains des effets sanitaires du cadmium (avis d’experts).

Cette recommandation s’adresse aux pouvoirs publics.

R33 – En l’état actuel des connaissances, il n’est pas recommandé d’administrer un traitement chélateur aux personnes dont la charge corporelle de cadmium et en conséquence sa concentration urinaire sont élevées (avis d’experts).

R34 – Il est recommandé de rechercher des carences en fer, calcium et zinc, chez toutes les personnes dont la concentration urinaire de cadmium dépasse la valeur sanitaire de référence pour leur tranche d’âge (voir R22). Ces éventuelles carences doivent être rapidement compensées, car elles facilitent l’absorption digestive du cadmium (grade B).

R35 – La prise en charge thérapeutique des surexpositions environnementales au cadmium repose essentiellement sur l’identification des sources d’exposition pour leur réduction au plus bas niveau possible. Pour toutes les personnes dont la concentration urinaire de cadmium dépasse la valeur sanitaire de référence pour leur tranche d’âge (voir R22), il est recommandé de conduire une enquête environnementale, dans le but d’identifier les sources, en particulier locales, et les modalités de la surexposition au cadmium (exposition alimentaire, en particulier autoconsommation⁶¹ de végétaux, exposition aux sols et poussières de sols, exposition à la fumée de tabac, exposition professionnelle actuelle ou passée...) (avis d’experts).

R36 – Il est recommandé que la stratégie de réduction des expositions au cadmium au niveau le plus bas possible comprenne un volet d’éducation sanitaire de l’ensemble de la population exposée, sur les sources et les circonstances possibles des expositions au cadmium, leurs effets sur la santé, ainsi que sur les mesures à prendre pour les prévenir (avis d’experts).

⁶¹ Autoconsommation : dans ce rapport, consommation de végétaux produits dans un ou des jardins individuels ou provenant de la cueillette sur un site dont la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol est élevée.

R37 – Pour les personnes séjournant sur un site dont la concentration en cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol atteint ou dépasse 0,5 mg/kg de matière sèche, les principales sources locales d'exposition sont :

- l'autoconsommation⁶² de végétaux pour l'ensemble de la population et,
- l'ingestion de poussières et de terre par les enfants de moins de 7 ans, en particulier ceux âgés de 6 mois à 4 ans.

Il est recommandé :

- de limiter l'autoconsommation⁶³ de végétaux cultivés dans des jardins individuels ou issus de la cueillette locale et de varier l'origine des aliments et les quantités consommées (grade B) ;
- d'éviter de laisser jouer les jeunes enfants (< 7 ans) sur ces sols, de leur laver fréquemment les mains et le visage ; de couper leurs ongles courts ; de recouvrir les aires de jeu ; de nettoyer fréquemment les sols des espaces intérieurs, des terrasses, des balcons ainsi que les rebords de fenêtres et les garde-corps, avec un linge humide ; de proscrire l'utilisation du balayage à sec ; d'éviter l'utilisation de revêtements de sols textiles dans les locaux fréquentés par des enfants ; de laver fréquemment les vêtements des enfants, leurs jouets et doudous (avis d'experts).

⁶² Autoconsommation : dans ce rapport, consommation de végétaux produits dans un ou des jardins individuels ou provenant de la cueillette sur un site dont la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol est élevée.

⁶³ Autoconsommation : dans ce rapport, consommation de végétaux produits dans un ou des jardins individuels ou provenant de la cueillette sur un site dont la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol est élevée.

14. Surveillance médicale de l'exposition au cadmium et de ses effets sanitaires éventuels sur les sites où la concentration de cadmium dans le sol est élevée

Une surveillance biologique de l'exposition au cadmium et le cas échéant, des effets sanitaires de l'exposition doit être réalisée pour certaines populations cibles, résidant sur des sites où la concentration de cadmium dans les horizons supérieurs des sols (30-50 premiers centimètres) atteint ou dépasse 0,5 mg/kg de matière sèche.

Quand celle-ci reste inférieure à 1 mg/kg de matière sèche, la surveillance biologique ne concerne que les consommateurs de végétaux produits localement et les personnes, quel que soit leur âge, qui ont un pica, une géophagie ou une onychophagie.

Quand elle atteint ou dépasse 1 mg/kg de matière sèche, sont, en outre, concernés : les enfants de moins de 7 ans et les personnes dont le séjour cumulé sur le site est d'au moins 10 ans, au moins 5 ans s'il a commencé avant l'âge de 7 ans.

L'outil de la surveillance biologique des expositions est la mesure de la CdU, ajustée sur la concentration urinaire de créatinine.

Tant que la CdU reste inférieure à la valeur limite sanitaire pour la tranche d'âge de la personne concernée, son contrôle doit être au moins annuel. Pour rappel, les valeurs limites de la CdU par tranche d'âge sont les suivantes :

- 0,3 µg/g créatinine, avant 21 ans ;
- 0,3 µg/g créatinine, entre 21 et 30 ans ;
- 0,5 µg/g créatinine, entre 31 et 40 ans ;
- 0,8 µg/g créatinine, entre 41 et 50 ans ;
- 1 µg/g créatinine, à partir de 51 ans.

Quand la CdU atteint ou dépasse la valeur limite pour la tranche d'âge, elle doit être contrôlée par un deuxième dosage. Si les résultats des deux dosages sont discordants, un troisième dosage doit être réalisé. Si deux dosages successifs (ou deux sur les trois réalisés) indiquent que la limite est atteinte ou dépassée, la suite de la prise en charge dépend du niveau atteint :

- s'il est inférieur à 1 µg/g créatinine :
 - une enquête environnementale pour l'identification des sources et des modalités d'exposition est nécessaire pour leur traitement (voir section 13),
 - quels que soient les résultats de l'enquête environnementale, les personnes concernées ou leur entourage sont informés des dangers du cadmium et reçoivent les conseils hygiéno-diététiques propres à réduire leur exposition au cadmium,
 - un contrôle au moins semestriel de la CdU est nécessaire ;
- s'il atteint ou dépasse 1 µg/g créatinine :
 - une recherche de complications est nécessaire (voir section 13),

- une enquête environnementale pour l'identification des sources et des modalités d'exposition est nécessaire pour leur traitement (voir section 13),
- quels que soient les résultats de l'enquête environnementale, les personnes concernées ou leur entourage sont informés des dangers du cadmium et reçoivent les conseils hygiéno-diététiques propres à réduire leur exposition au cadmium,
- un contrôle au moins semestriel de la CdU est nécessaire.

Quand la CdU est égale ou supérieure à la valeur limite et que le nouveau contrôle indique une augmentation par rapport au contrôle précédent, une reprise de l'enquête environnementale est nécessaire pour identifier les causes de la poursuite de la surexposition et son contrôle. Dans une telle situation, le suivi de la concentration de cadmium dans le sang total (en sus de celui de la CdU) peut être un complément utile, pour évaluer les périodes d'exposition et ainsi mieux en identifier les causes ; également, pour vérifier l'efficacité des actions de prévention entreprises. En effet, en comparaison à la CdU, la concentration de cadmium dans le sang total est beaucoup plus influencée par l'exposition récente (des derniers mois), dont elle peut servir d'indicateur⁶⁴ (voir section 6).

Tant que la CdU reste supérieure ou égale à 1 µg/g créatinine, le bilan des complications et la recherche d'une aggravation éventuelle (voir section 13) doivent être répétés au moins annuellement.

14.1. Synthèse

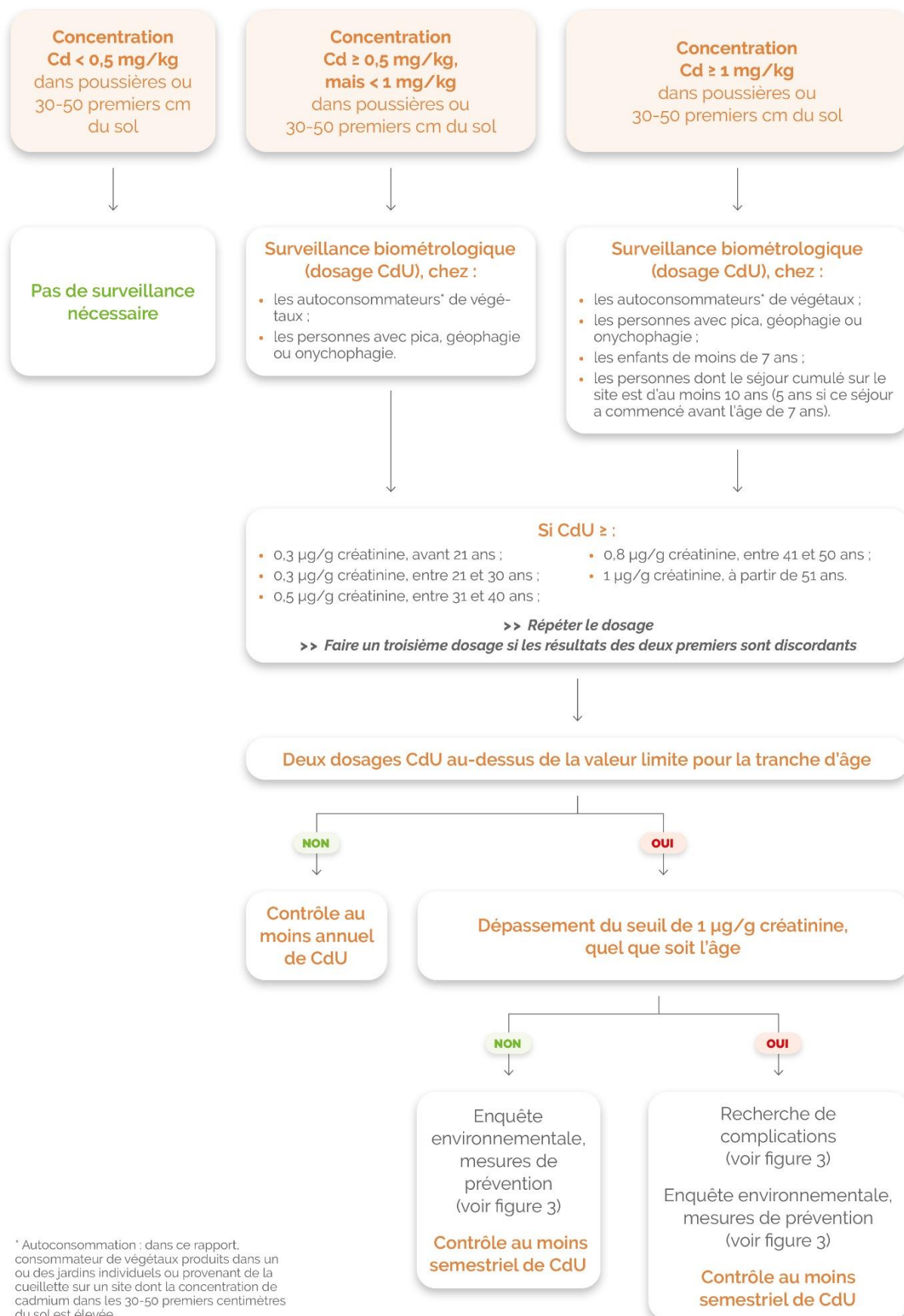
La figure 4 résume les modalités de la surveillance médicale des personnes séjournant ou ayant séjourné sur un site où la concentration de cadmium dans le sol est élevée.

Quand la CdU était égale ou supérieure à la valeur limite et que le nouveau contrôle indique une augmentation par rapport au contrôle précédent, une reprise de l'enquête environnementale est nécessaire pour identifier les causes de la poursuite de la surexposition et leur contrôle. Dans une telle situation, le suivi de la concentration de cadmium dans le sang total (en sus de celui de la CdU) peut être un complément utile pour dater les contaminations et ainsi mieux en identifier les causes ; également pour vérifier l'efficacité des actions de prévention entreprises. En effet, la concentration de cadmium dans le sang total est beaucoup plus influencée que sa concentration urinaire par l'exposition récente (des derniers mois), dont elle peut servir d'indicateur (voir section 6).

Tant que la CdU reste supérieure ou égale à 1 µg/g créatinine, le bilan des complications et la recherche d'une aggravation éventuelle (voir section 13) doivent être répétés au moins annuellement.

⁶⁴ Comme le cadmium sanguin est très majoritairement érythrocytaire, l'interprétation des mesures de la concentration dans le sang total doit être prudente, en cas d'anémie, d'hématocrite élevé ou même de variation de la concentration d'hémoglobine dans les limites de la normale (voir sections 5 et 6).

Figure 4. Stratégie de surveillance médicale des expositions et des effets sanitaires associés au cadmium du sol



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

14.2. Recommandations

R38 – Une surveillance biologique de l'exposition au cadmium est recommandée pour les populations cibles (voir R18 et R19), quand la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol atteint ou dépasse 0,5 mg/kg de matière sèche (grade C).

R39 – Quand la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol est au moins égale à 0,5 mg/kg mais reste inférieure à 1 mg/kg de matière sèche, il est recommandé que les populations cibles de la surveillance biologique des expositions soient : les autoconsommateurs⁶⁵ de végétaux et les personnes, quel que soit leur âge, qui ont un pica, une géophagie ou une onychophagie (grade C).

R40 – Quand la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol est au moins égale à 1 mg/kg de matière sèche, il est recommandé que les populations cibles de la surveillance biologique des expositions soient :

- les enfants âgés de moins de 7 ans ;
- les personnes dont la durée cumulée de fréquentation du site est d'au moins 10 ans (au moins 5 ans si elle a commencé avant l'âge de 7 ans) ;
- les autoconsommateurs⁶⁶ de végétaux et les personnes, quel que soit leur âge, qui ont un pica, une géophagie ou une onychophagie (grade C).

R41 – Le principal outil de la surveillance des expositions au cadmium est la concentration urinaire du cadmium, ajustée sur celle de la créatinine (grade A).

R42 – Il est recommandé d'ajuster la fréquence et les modalités de la surveillance médicale des personnes suivies au résultat de la comparaison de la dernière concentration urinaire de cadmium mesurée aux valeurs sanitaires de référence pour la tranche d'âge correspondante :

- 0,3 µg/g créatinine, avant 21 ans ;
- 0,3 µg/g créatinine, entre 21 et 30 ans ;
- 0,5 µg/g créatinine, entre 31 et 40 ans ;
- 0,8 µg/g créatinine, entre 41 et 50 ans ;
- 1 µg/g créatinine, à partir de 51 ans (grade B) [voir annexe 5].

⁶⁵ Autoconsommation : dans ce rapport, consommateur de végétaux produits dans un ou des jardins individuels ou provenant de la cueillette sur un site dont la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol est élevée.

⁶⁶ Autoconsommation : dans ce rapport, consommateur de végétaux produits dans un ou des jardins individuels ou provenant de la cueillette sur un site dont la concentration de cadmium dans les 30-50 premiers centimètres du sol est élevée.

R43 – Tant que la concentration urinaire de cadmium reste inférieure à la valeur sanitaire de référence pour la tranche d'âge de la personne concernée, il est recommandé que la rythmicité de son contrôle soit au moins annuelle (avis d'experts).

R44 – Quand la concentration urinaire de cadmium atteint ou dépasse la valeur sanitaire de référence pour la tranche d'âge, il est recommandé que la rythmicité de son contrôle soit au moins semestrielle (avis d'experts).

R45 – Quand la concentration urinaire de cadmium atteint ou dépasse pour la première fois la valeur sanitaire de référence pour la tranche d'âge concernée, il est recommandé de la confirmer en répétant le prélèvement, dans les semaines qui suivent. Si le dépassement est confirmé, une prise en charge médicale doit être réalisée ; elle diffère selon que la concentration urinaire est ou non inférieure à 1 µg/g créatinine (voir R22 à R36) [avis d'experts].

R46 – Quand la concentration urinaire de cadmium dépassait déjà la valeur sanitaire de référence pour la tranche d'âge concernée au précédent contrôle, et lorsqu'elle continue d'augmenter, malgré des actions de prévention guidées par une première enquête environnementale, il est recommandé de compléter l'enquête environnementale et les actions de prévention de la surexposition au cadmium (avis d'experts).

R47 – Dans les cas où la concentration urinaire de cadmium augmente, il est recommandé d'associer à sa surveillance celle de la concentration de cadmium dans le sang total. Cette dernière, plus influencée que la concentration urinaire par les expositions récentes (au cours des dernières semaines) au cadmium, permet un meilleur repérage temporel des contaminations. Elle améliore le guidage des actions de prévention et permet d'en évaluer l'efficacité (avis d'experts).

R48 – Quand la concentration urinaire de cadmium atteint ou dépasse 1 µg/g créatinine, la recherche des complications doit être répétée annuellement (voir R25 et les suivantes) [avis d'experts].

Table des annexes

Annexe 1.	Compte-rendu de l'audition de l'Anses	201
Annexe 2.	Compte-rendu de l'audition de SpF	221
Annexe 3.	Compte-rendu de l'audition du laboratoire en charge des analyses de cadmium dans l'enquête ENNS	244
Annexe 4.	Fiche de renseignements pour l'interprétation des résultats des dosages de cadmium dans les urines ou le sang total	248
Annexe 5.	Valeurs de référence pour l'interprétation de la cadmiurie	249
Annexe 6.	Valeurs de référence pour l'interprétation de la cadmiémie (concentration de cadmium dans le sang total)	250
Annexe 7.	Méthode de travail	251
Annexe 8.	Glossaire	254
Annexe 9.	Stratégie documentaire	256

Annexe 1. Compte-rendu de l'audition de l'Anses



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Compte-rendu

Réunion du : 26/01/2023 (sur site HAS)

Titre : Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées au cadmium du fait de leur lieu de résidence

Ordre du jour : Audition de l'Anses représentée par Mme Aurélie MATHIEU

Présents : M. Claude BEAUBESTRE ; Mme Marie BELLOUARD ; M. Franck-Olivier DENAYER ; M. Robert GARNIER ; Mme Aude GAUTIER ; Mme Claire GRANON ; M. Jérôme LANGRAND ; Mme Elisabeth MARCOTULLIO ; Mme Aurélie MATHIEU ; Mme Catherine NISSE ; Mme Christine TOURNOUD et Mme Nathalie VELLY

Excusés : M. David BOELS ; Mme Ghislaine BOUVIER ; M. François SIMON et M. Antoine VILLA

Diffusion interne : /

Diffusion externe : Groupe de travail

Date de la prochaine réunion : /

L'introduction de l'audition est faite par Mme Gautier sur l'objectif de cette audition dans le cadre de ce projet.

Mme Mathieu, membre de l'Anses, a exposé sa présentation intitulée « Valeurs toxicologiques de référence de l'Anses pour le cadmium » aux experts du GT (diapositives en Annexe).

A la fin de cette présentation, en diapositive 34, Mme Mathieu a conclu que :

- l'Anses a proposé en 2017 une VTR interne fondée sur des effets osseux en remplacement des effets rénaux.
- BfR et Swedish Food Agency ont récemment demandé la révision de la VTR de l'EFSA de 2009 au regard de l'existence de preuves pour d'autres effets que les effets rénaux se produisant à des doses inférieures ou égales aux effets rénaux.

et a donné la position de l'Anses, à savoir :

- il serait intéressant que la HAS travaille l'angle de la recherche d'une valeur de référence interne dans son contexte d'usage précis
- sans que l'Anses l'endosse ou la confirme (l'Anses fera la remarque lors de sa relecture)
- ne pas revendiquer un statut national de la valeur interne retenue par la HAS (éventuellement utiliser un vocable différent de VTR interne).

Références : DAQSS/SBP/GT/26/01/2023

1 / 19

Annexe :



VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE DE L'ANSES POUR LE CADMIUM

1



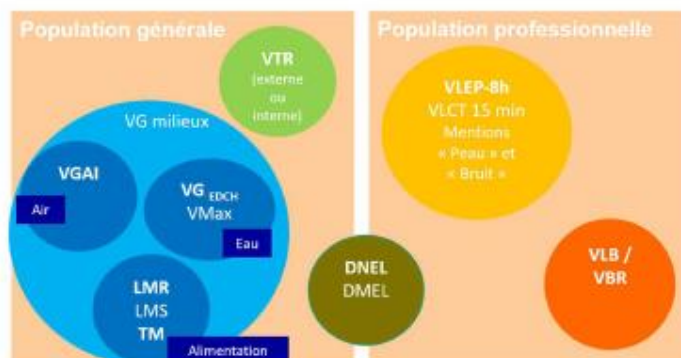
VALEURS DE RÉFÉRENCE À L'ANSES

2

2 / 19

Valeurs de référence de l'Anses

Plusieurs types de valeurs de référence, fondées exclusivement sur des données scientifiques, sont élaborées afin de caractériser le lien entre une exposition à une substance chimique et l'occurrence d'un effet néfaste observé.

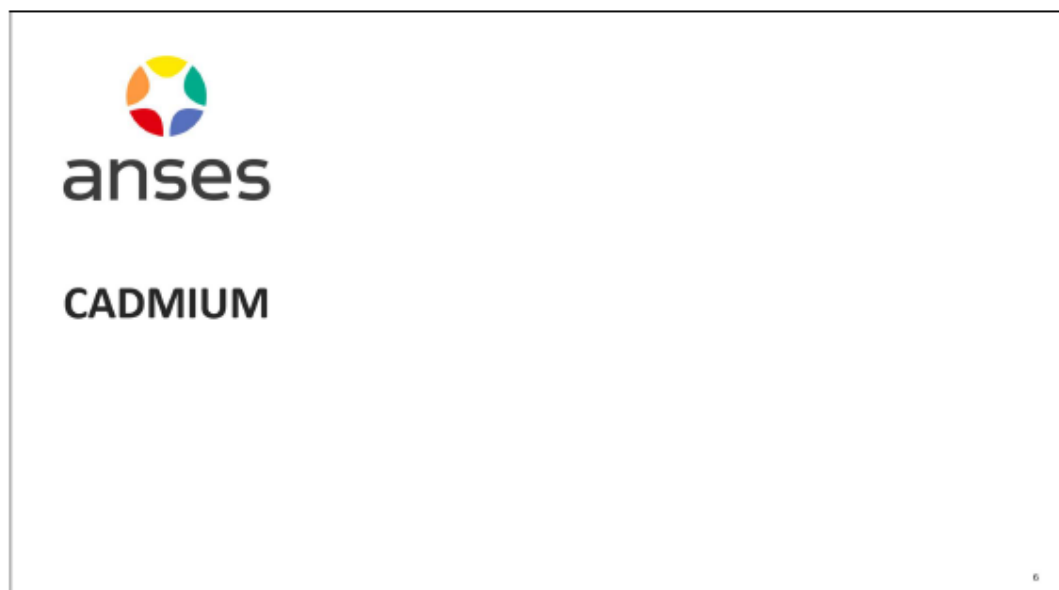
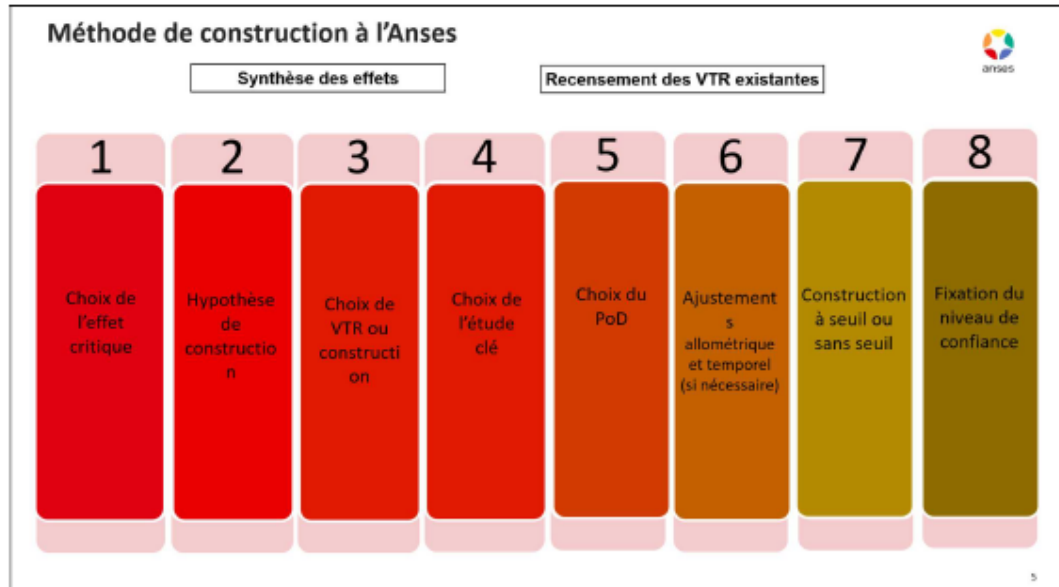


3

Expertise collective sur les VTR



4



Travaux relatifs aux VTR de l'Anses

VTR par inhalation

2012 -> Autosaisine de l'Anses : substance de la phase de test de la méthode élaboration VTR pour effets cancérigènes -> 2 VTR chroniques à seuil par inhalation

Effets rénaux

Effet critique	Dose critique	VTR
Augmentation de 5% d'albumine sérique dans la population générale Eise, 2009	Cadmium sérique SMD ₀₁ Lox = 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

Effets cancérigènes

Effet critique	Dose critique	Facteur d'incertitude	VTR
Incidence combinée des tumeurs pulmonaires chez le rat Takenaka et al, 1983	SMD ₀₁ Lox = 6,27 µg.m ⁻³ Ajustement des données SMD ₀₁ Lox = 4,26 µg.m ⁻³ Ajustement statistique SMD ₀₁ Lox équivalent chez l'Homme = 7,6 µg.m ⁻³	UF = 25 UF ₁ = 2,5 UF ₂ = 10	VTR = 0,3 µg.m ⁻³

VTR interne et par ingestion

2015 -> Saisine de la DGS, DGCCRF, DGT, DGAJ et DGPR -> 3 questions

Pour les populations riveraines de sites pollués susceptibles d'être surexposées au Cd :

1. Quelles VTR par ingestion à retenir dans le cadre de la réalisation des DQPS ?
- Quelles valeurs sanitaires retenues du Cd à retenir dans les milieux biologiques selon l'âge, dans le cadre de la prise en charge sanitaire ?

2. Pour les travailleurs en contact avec des matières fertilisantes, des produits ou procédés impliquant du Cd 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 Cd 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 VLEP et des 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 et la spécificité de ces produits, de maîtriser la pollution des sols agricoles et la contamination des productions végétales ?

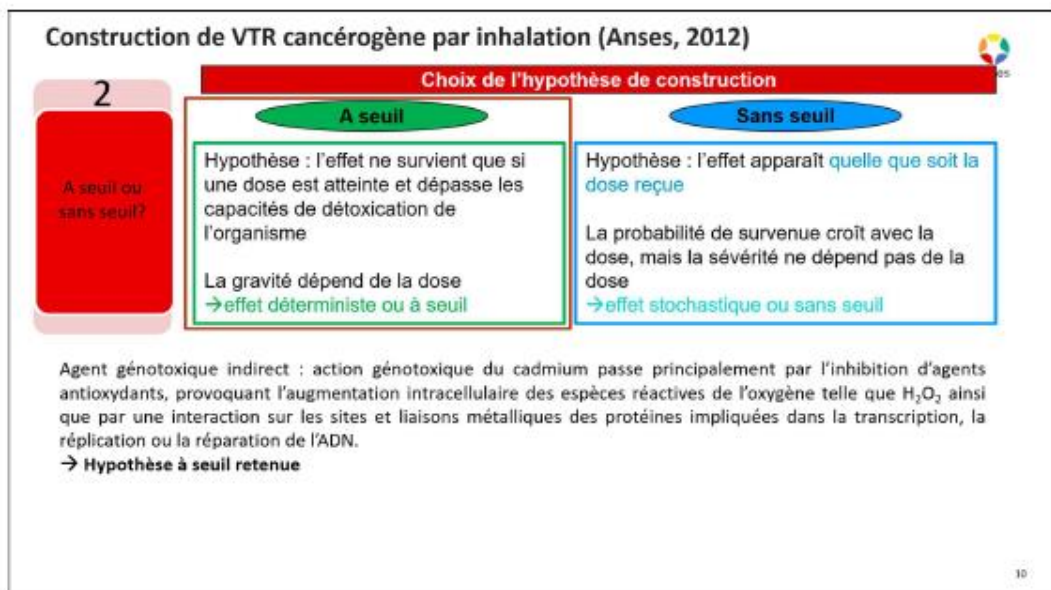
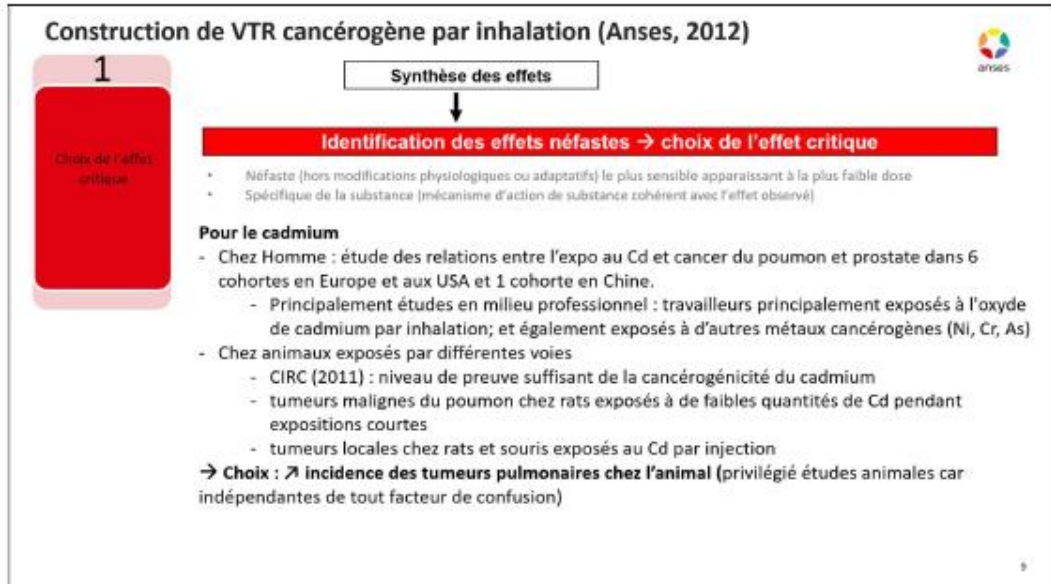
7



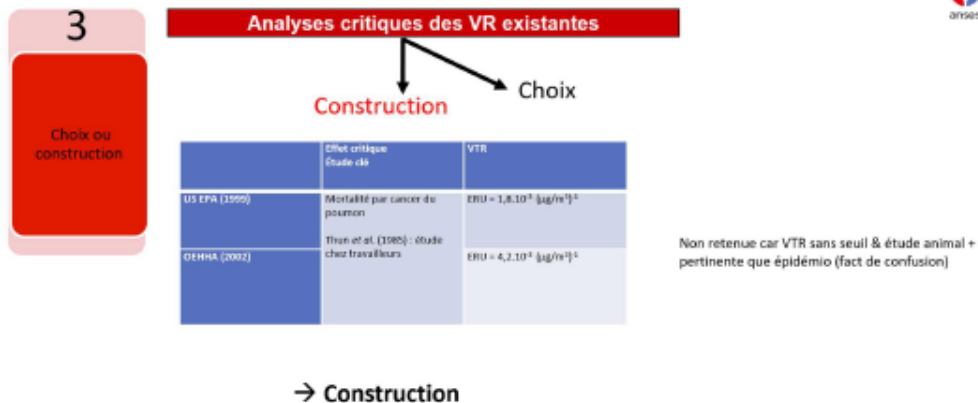
anses

VTR CHRONIQUE PAR INHALATION POUR LES EFFETS CANCÉROGÈNES

8

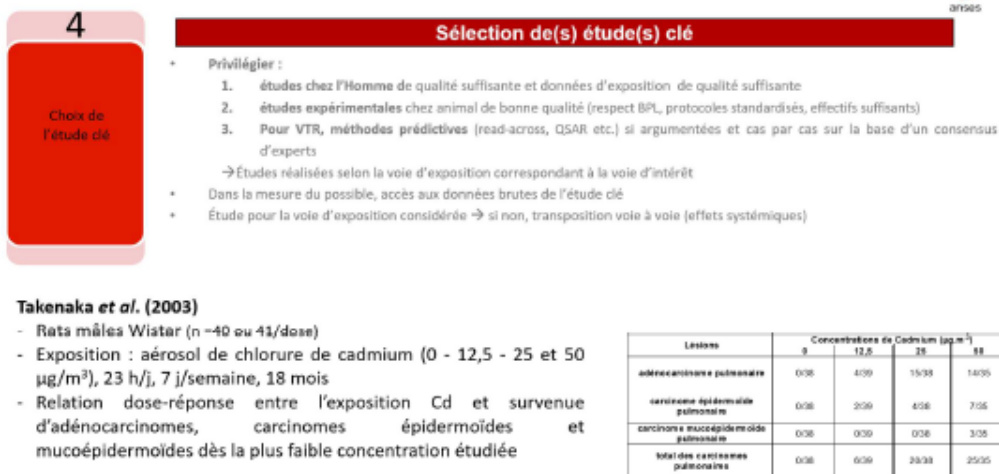


Construction de VTR cancérogène par inhalation (Anses, 2012)



11

Construction de VTR cancérogène par inhalation (Anses, 2012)

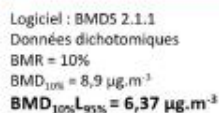


12

7 / 19

Point de départ (PoD) : NOAEL/LOAEL, BMDL, RR/OR

Appelé aussi dose/concentration critique



13

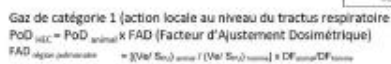
Ajustement temporel (optionnel)

Transformer une exposition discontinue en une exposition continue
Ici : les animaux ont été exposés pendant 23 heures, 7 jours sur 7, 18 mois sur 24

$$\text{BMD}_{\text{1000 L}_{\text{0000 021}} = \text{BMD}_{\text{1000 L}_{\text{0000}} \times 23/24 \text{ (hrs)} \times 7/7 \text{ (jours)} \times 18/24 \text{ (mois)} = 4,58 \mu\text{g/m}^3$$

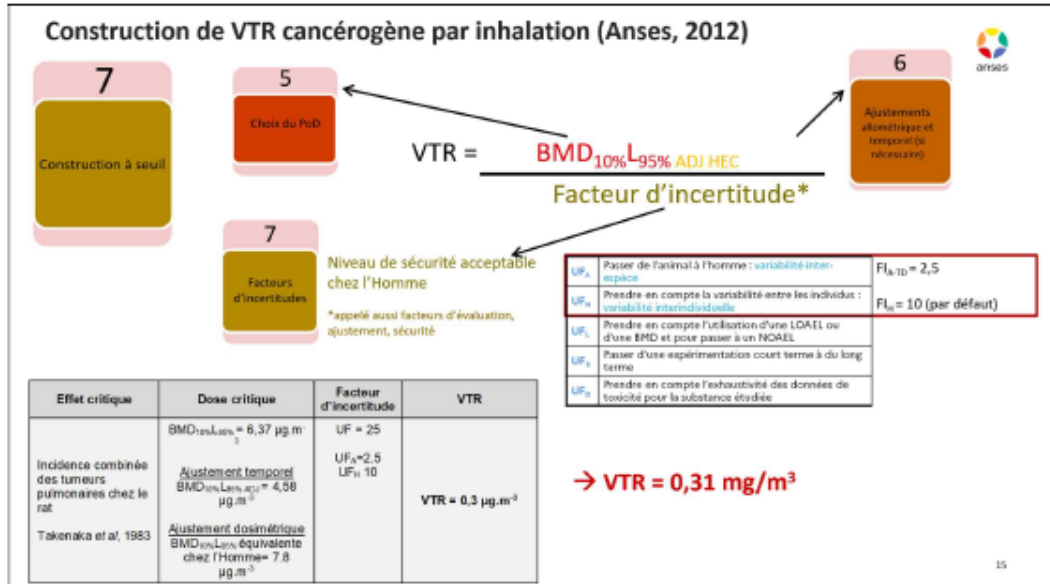
Ajustement allométrique (optionnel)

Recalculer une valeur du PoD chez l'Homme à partir de celle identifiée chez l'animal



→ $BMD_{100\%L_{90\%ACI}HOC} = 7,8 \mu g/m^3$

4



VTR CHRONIQUE PAR INHALATION POUR LES EFFETS RENaux

16

Construction de VTR chronique par inhalation (Anses, 2012)

1

Choix de l'effet critique

Synthèse des effets

↓

Identification des effets néfastes → choix de l'effet critique

- Néfaste (hors modifications physiologiques ou adaptatifs) le plus sensible apparaissant à la plus faible dose
- Spécifique de la substance (mécanisme d'action de substance cohérent avec l'effet observé)

Pour le cadmium

- Choix du biomarqueur : cadmium urinaire
- Reins = principal organe cible suite à l'exposition prolongée par inhalation de cadmium (ATSDR, 2008)
- Chez travailleurs, on observe :
 - protéinurie tubulaire (augmentation de l'excrétion de protéines de faibles poids moléculaires),
 - ↓ résorption des autres solutés (se traduisant par ↑ excrétion enzymes telles que N-acetyl-β-glucosaminidase, acide aminés, glucose, calcium, phosphate inorganique)
 - ↑ perméabilité glomérulaire (↑ excrétion d'albumine)
 - ↓ filtration glomérulaire
- Signe précurseur de toxicité rénale du Cd : ↑ dans l'urine de protéines de faibles poids moléculaires, dont la β₂-microglobuline → Effet critique



Construction de VTR chronique par inhalation (Anses, 2012)

2

À seuil ou sans seuil ?

Choix de l'hypothèse de construction

A seuil

Hypothèse : l'effet ne survient que si une dose est atteinte et dépasse les capacités de détoxification de l'organisme

La gravité dépend de la dose
→ effet déterministe ou à seuil

Sans seuil

Hypothèse : l'effet apparaît quelle que soit la dose reçue

La probabilité de survenue croît avec la dose, mais la sévérité ne dépend pas de la dose
→ effet stochastique ou sans seuil



18

Construction de VTR chronique par inhalation (Anses, 2012)



3

Choix ou construction

Analyses critiques des VR existantes

Construction

Choix

4

Choix de l'étude clé

Sélection de(s) étude(s) clé

EFSA (2009) :

Recensement des études sur effets osseux et rénaux (CdU en $\mu\text{g/g}$ créat., marqueurs rénaux et osseux, covariables considérés) → 9 études sur marqueurs osseux (5 sur densité osseuse, 5 sur $\text{Ca}_{\text{oséique}}$, 5 sur phosphate alcaline, 4 sur hormone thyroïdienne) et 54 rénaux (35 sur β 2-microglobuline, 16 sur α 1-microglobuline, 27 sur NAG, 10 sur RBP, 11 sur protéinurie)

→ Méta-analyse incluant 35 études épidémiologiques étudiant la β 2-microglobuline : 30 000 individus ; exposition majoritairement d'origine environnementale ; population composée à 93,5 % de sujets d'origine asiatique → relation entre concentration urinaire de Cd et effet néphrotoxique

19

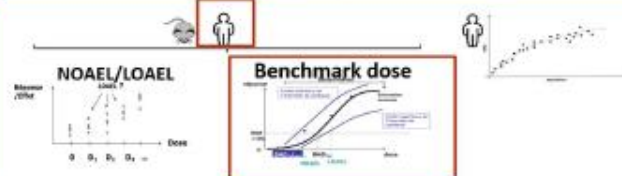
Construction de VTR chronique par inhalation (Anses, 2012)



5

Choix du PoD

Point de départ (PoD) : NOAEL/LOAEL, BMDL, RR/OR



1- Dose interne

Modélisation relation entre conc. en β 2-microglobuline et conc. Cd urinaire (EFSA, 2009) → plusieurs BMD en considérant un BMR = 5% : $\geq$ 5% de l'atteinte tubulaire dans la population générale mesurée par β 2-microglobuline (en considérant un cut-off de 300 ou 1000 $\mu\text{g/g}$ ou P95% de l'exposition au bruit de fond)

→ $\text{BMD}_{5\%L95\% \text{ interne}} = 4 \mu\text{g/g créat.}$

EFSA (2009) : FI = 3,9 : incertitude liée à l'utilisation de données basées sur des moy géométrique et écart-type de chacun des 2 paramètres dans les 165 groupes inclus et non données individuelles

→ $\text{BMD}_{5\%L95\% \text{ interne}} = 1 \mu\text{g/g créat.}$

2- Dose externe

Modélisation PBPK (Kjellström-Nordberg, 1978)

→ expo journalière à $0,45 \mu\text{g}/\text{m}^3$ d'oxyde de Cd entraînerait une conc. urinaire de Cd de $1 \mu\text{g/g}$ de créat. en supposant que l'air soit la seule source de Cd (en prenant un $V_{\text{air entrainé}}$ 20 m^3 conc. urinaire de créat. 1,5 g/l)

→ $\text{BMD}_{5\%L95\% \text{ externe}} = 0,45 \mu\text{g}/\text{m}^3$

20

11 / 19

Construction de VTR chronique par inhalation (Anses, 2012)



7

Facteurs
d'incertitudes

Pas d'ajout de FI_{14} car effet précurseur et BMDL basée sur valeurs moyennes de 165 groupes tirés de 35 études (soit plus de 30 000 cas)

$VTR = BMD_{5\%L_{95\%}} \text{ externe} = 0,45 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Effet critique	Dose critique	VTR
Augmentation de 5% atteinte tubulaire dans la population générale Efsa, 2009	Cadmium urinaire $BMD_{5\%L_{95\%}} = 1 \mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine <u>Modélisation PBPK</u> Absence de prise en compte de l'apport de cadmium via l'alimentation	$VTR = 0,45 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$

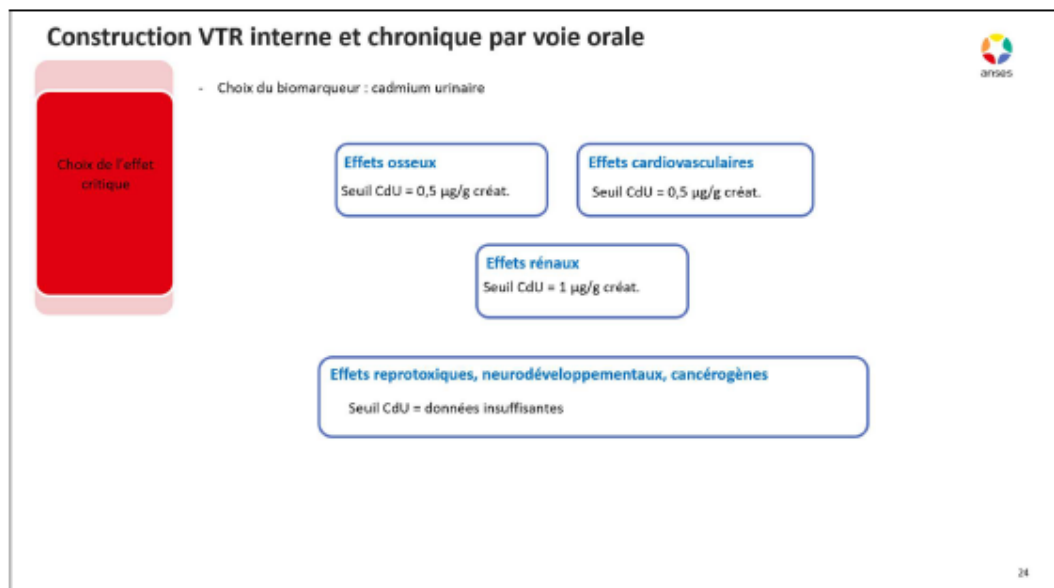
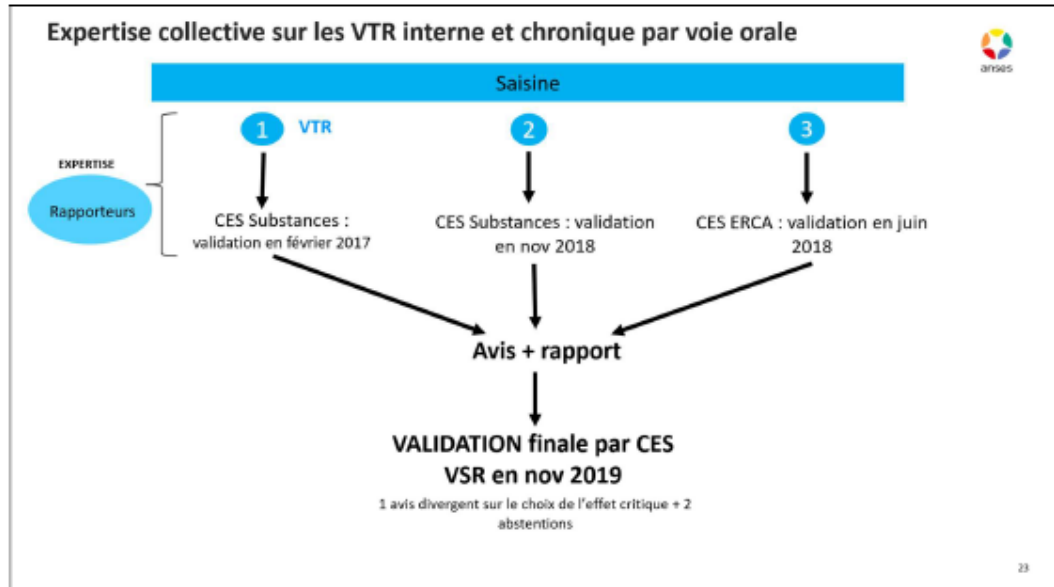
21



anses

VTR INTERNE ET CHRONIQUE PAR VOIE ORALE

22



Construction VTR interne et chronique par voie orale



Choix de l'effet critique

Effets rénaux

Seuil CdU = 1 µg/g créat.

dysfonctionnement tubulaire rénal, objectivé par l'élévation de marqueurs protéiques urinaires, figure parmi les effets précoces d'une exposition au Cd → avait été retenu par Anses en 2012 (et par EFSA en 2009, JECFA en 2010 et ATSDR en 2012)

MAIS non retenu en 2017 car

La variation des valeurs de CdU aux faibles niveaux d'exposition (du fait d'autres facteurs que le Cd) réduit l'intérêt de ces marqueurs rénaux.

Critiques de l'utilisation de ces marqueurs rénaux et du lien avec des concentrations de CdU aux faibles niveaux d'exposition par Haddam *et al.* en 2011 et Chaumont *et al.* en 2013 pour les raisons suivantes :

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

25

Construction VTR interne et chronique par voie orale



Choix de l'effet critique

Effets cardiovasculaires

Seuil CdU = 0,5 µg/g créat.

Observations à partir des études : Tellez-Plaza *et al.* (2012, 2013a et b), Borné *et al.* (2015), Barregard *et al.* (2015) :
- lien entre l'exposition au Cd et développement de l'athérosclérose et prévalence accrue des maladies vasculaires associées à l'athérosclérose chez l'Homme ayant des niveaux de cadmium urinaire de 0,5 à 1 µg/g créat.

Effets cardiovasculaires observés chez hommes et femmes à des doses similaires (0,5 µg/g créat) à celles engendrant les effets observés sur reins et os.

Ces études, du fait de leur construction hétérogène en termes de population, de ratio homme / femme, de choix du marqueur d'effet, n'ont pas permis de retenir l'effet comme critique.

→ NON retenu comme effet critique

26

Construction VTR interne et chronique par voie orale



Choix de l'effet critique

Effets osseux

Seuil CdU = 0,5 µg/g créat.

Exposition prolongée au Cd par voie orale → fragilité osseuse (maladie Itai-Itai)

Études positives :

- expo au Cd à faibles conc. favorise perte de Ca par excrétion urinaire → fragilité osseuse et risque de fractures (n = 199 ♂ et 307 ♀, >20 ans, Belgique,) (Staessen et al., 1999)
- Femmes :
 - Troubles osseux pour imprégnations en Cd < celles entraînant des néphropathies (n = 820 ♀ suédoises de 50-59 ans; Me CdU = 0,67 µg/g créat) (Akesson et al., 2006)
 - relation entre exposition prolongée au Cd < 1,0 µg.g⁻¹ créat. et risque d'ostéoporose ou fractures osseuses (n = 2688 ♀ suédoises de 56 à 69 ans ; Me CdU = 0,34 µg/g créat et 0,29 µg/g créat chez celles n'ayant jamais fumé) (Engström et al., 2011 et 2012)
- Hommes
 - densité osseuse et risque accru d'ostéoporose (n = 48 travailleurs exposés au matériau de soudage contenant du Cd avec CdU > 2 µg/g créat) (Nawrot et al., 2010)
 - risque de fractures associées à faible exposition au Cd via l'alimentation [expo estimée par questionnaires; moy 19 ± 3,7 µg/j] dans cohorte d'hommes suédois (n = 20 173 ; 45-79 ans) (Thomas et al., 2011)
 - Risque accru d'ostéoporose et densité osseuse associés à faibles conc. CdU [0,37-6,98 µg/g créat.; moy 0,67 µg/g créat.] dans cohorte (n = 1010 ♂ suédois 70-81 ans) (Wallin et al., 2016)

Étude négative : pas de fractures osseuses chez ♀ d'âge moyen (52-63 ans) pour niveaux élevés en Cd sang (> 0,51 µg/L) (n = 2920) (Moberg et al., 2017)

EFSA (2009) : pertinent de considérer les effets osseux mais besoin de données complémentaires pour servir à construire la VTR

27

Construction VTR interne et chronique par voie orale



Choix de l'effet critique

→ Choix effet osseux à la place des effets rénaux

Avis divergent d'un expert du CES VSR sur le choix de l'effet critique

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 conduit 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).

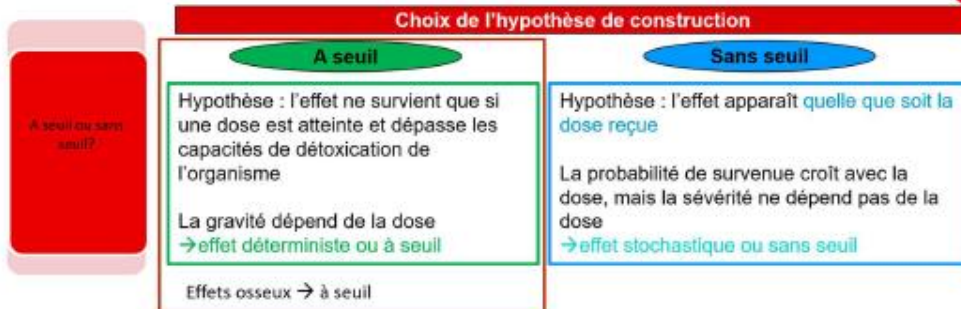
Pour cette raison, il pense qu'il n'y a pas de justification suffisante pour l'effet critique choisi.

+ 2 abstentions

- expert 1 : « La motivation de mon abstention concernant la question 1 est que cette partie de l'avis a été élaborée alors que je n'étais pas encore membre du CES VSR et qu'ayant récemment travaillé sur les effets sur la santé du cadmium et les relations dose-réponse, j'aurais retenu les effets tubulaires rénaux comme effet critique, plutôt que la déminéralisation osseuse et ses conséquences. Le retentissement sur la VTR du changement d'effet critique (rénal versus osseux) ne me semble pas tel qu'il motive une remise en question de la position collégiale élaborée avant mon arrivée dans le CES : d'où mon abstention, plutôt qu'un avis défavorable et l'expression d'une position dissidente. »
- expert 2 : « N'ayant pas participé à la réalisation des travaux de la question Q1, je souhaite m'abstenir. »

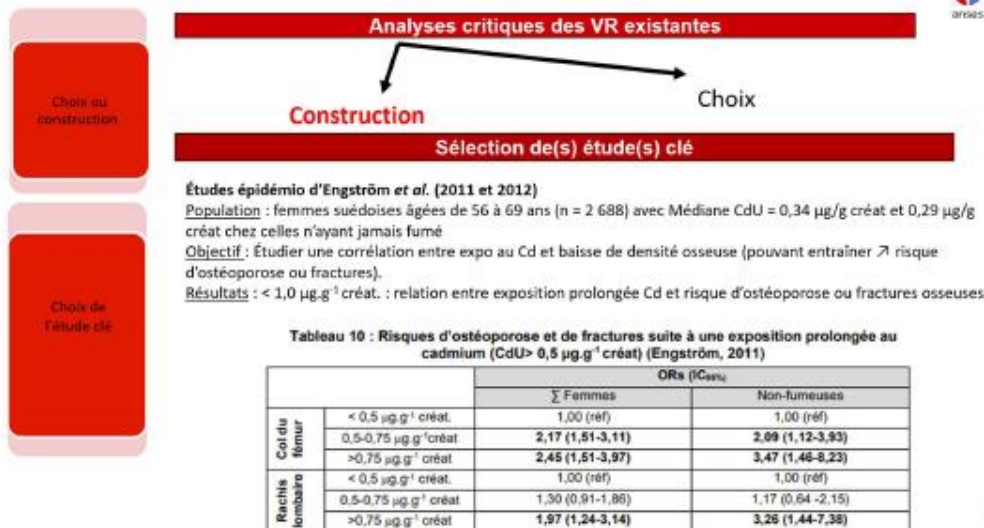
28

Construction VTR interne et chronique par voie orale



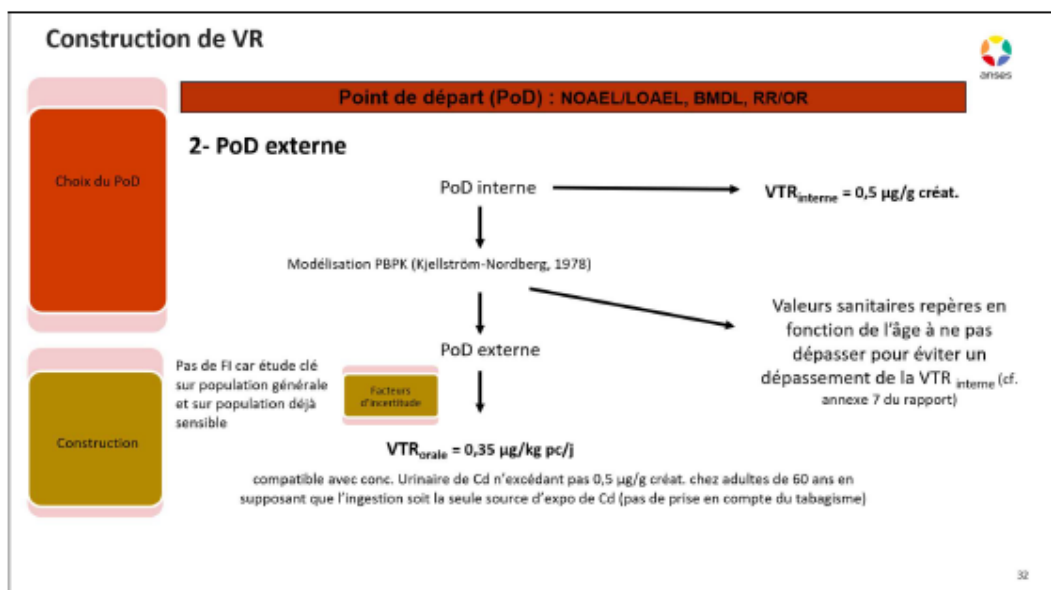
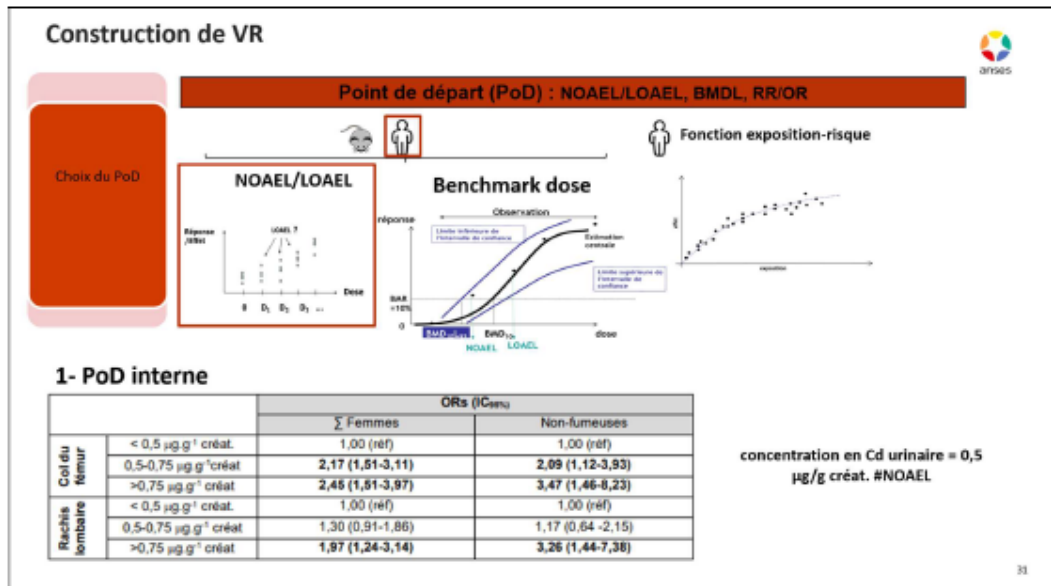
29

Construction de VR



30

16 / 19



Révision de la DJT de l'EFSA (2009)



Demande du BfR et Swedish Food Agency en décembre 2022 au 86th Advisory Forum Meeting de l'EFSA

Malgré nombreuses preuves scientifiques sur effets rénaux, existence de preuves pour d'autres effets se produisant à des doses $\leq$ après exposition alimentaire :

- effets osseux (Δ densité minérale osseuse) (Akesson et al., 2014; Cheng et al., 2016)
 - effets cardiovasculaires (Tellez-Plazza et al., 2013; Barregard et al., 2014)
 - effets neuro-développementaux (Liu et al., 2019; Khoshhali et al., 2020)
- concentration de cadmium $< 1 \mu\text{g/g}$ créat.
Pertinente pour élaboration de VTR

Pour cancer : associations entre expo non professionnelle et cancer non cohérentes mais base de données beaucoup plus importante qu'en 2009

Le BfR et Swedish Food Agency concluent dans leur demande :

- pour les effets osseux et cardiovasculaires, une concentration de CdU $< 1 \mu\text{g/g}$ créat serait pertinente
- les effets sont cliniquement importants et plus graves que le biomarqueur utilisé par l'EFSA en 2009
- La DJT de l'EFSA est dépassée par une partie de la population européenne

Sur la base de ces considérations, ils souhaitent une réévaluation de la VTR de l'EFSA.

-> Permettra d'affiner l'évaluation des risques et de fournir une meilleure base pour évaluer et sélectionner la ou les mesures de réduction des risques au Cd les plus pertinentes (ex. : gestion des sols, sélection des cultures, limites maximales dans les aliments...)

=> En ligne avec les conclusions de l'Anses (2019) – Avis et rapports sur l'exposition au cadmium. Proposition de valeur toxicologique de référence par ingestion, proposition de valeurs limites en cadmium permettant de maîtriser la pollution des sols et la contamination des productions agricoles

https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2022-12/25_252020efsa2020for%20the%20revision%20of%20the%20cadmium%20intake%20for%20cadmium.pdf

33

Conclusion et position de l'Anses



• Conclusion

- Anses a proposé en 2017 une VTR interne fondée sur des effets osseux en remplacement des effets rénaux.
- BfR et Swedish Food Agency ont récemment demandé la révision de la VTR de l'EFSA de 2009 au regard de l'existence de preuves pour d'autres effets que les effets rénaux se produisant à des doses $\leq$ aux effets rénaux

• Choix de la HAS

- il serait intéressant que la HAS travaille l'angle de la recherche d'une valeur de référence interne dans son contexte d'usage précis
- sans que l'Anses l'endosse ou la confirme (l'Anses fera la remarque lors de sa relecture)
- ne pas revendiquer un statut national de la valeur interne retenue par la HAS (éventuellement utiliser un vocable différent de VTR interne)

34



MERCI POUR VOTRE
ATTENTION

Valeurs de référence

VTR AEL
DNEL VLEP VGLI
valeurs limites
DJA-DJT AOEL

35



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Compte-rendu

Réunion du : 26/01/2023 (TEAMS)

Titre : Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées au cadmium du fait de leur lieu de résidence

Ordre du jour : Audition de Santé publique France représentée par Mme Clémence FILLOL

Présents : M. Claude BEAUBESTRE ; Mme Marie BELLOUARD ; M. Franck-Olivier DENAYER ; Mme Clémence FILLOL ; M. Robert GARNIER ; Mme Aude GAUTIER ; Mme Claire GRANON ; M. Jérôme LANGRAND ; Mme Catherine NISSE ; Mme Christine TOURNOUD et Mme Nathalie Velly

Excusés : M. David BOELS ; Mme Ghislaine BOUVIER ; Mme Elisabeth MARCOTULLIO ; M. François SIMON et M. Antoine VILLA

Diffusion interne : /

Diffusion externe : Groupe de travail

Date de la prochaine réunion : /

L'introduction de l'audition est faite par Mme Gautier sur l'objectif de cette audition dans le cadre de ce projet.

Mme FILLOL, membre de Santé publique France, a exposé sa présentation intitulée « Travaux sur l'imprégnation par le cadmium à partir des études de biosurveillance » aux experts du GT (diapositives en Annexe).

Le programme national de biosurveillance est décliné aujourd'hui en deux volets complémentaires :

- le volet périnatal avec un sous-échantillon de femmes enceintes sélectionnées parmi celles participant à la cohorte ELFE ;
- l'étude Esteban (« Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition ») incluant des adultes de 18-74 ans et des enfants de 6 à 17 ans.

Les objectifs de ce programme national de biosurveillance sont de :

- décrire les niveaux d'imprégnation de la population française par les polluants de l'environnement mesurés à partir de prélèvements (sang, urine, cheveux...) ;
- comparer les niveaux d'imprégnation obtenus avec ceux observés dans les études antérieures conduites en France et à l'étranger ;
- identifier et quantifier les déterminants des niveaux d'imprégnation ;
- établir des valeurs de référence d'exposition pour les populations étudiées.

Les résultats de l'étude ENNS (2006-2007), étude qui précède ESTEBAN, relatifs à la distribution des biomarqueurs de métaux (dont le cadmium), dans la population d'étude sont rappelés.

Concernant l'étude ESTEBAN, les caractéristiques des participants (socio-démo et expositions) ont été recueillies par des questionnaires lors de deux visites à domicile et par auto-questionnaires. Les

Références : DAQSS/SBP/GT/26/01/2023

1 / 22

résultats de l'étude visant les 6 métaux « prioritaires » dont le cadmium, ont été publiés le 01/07/2021.

Cette enquête descriptive transversale est prévue pour être répétée à intervalles réguliers ; elle a porté sur un échantillon national de : 1 104 enfants âgés de 6 à 17 ans et sur 2 503 adultes de 18-74 ans résidant en France métropolitaine (hors Corse). Cette enquête a été réalisée sur une durée de 24 mois d'avril 2014 à mars 2016.

In fine, les prélèvements des urines de 1 052 enfants et 2 419 adultes ont été analysés et dosés par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) par le laboratoire Chemtox.

Mme Fillol a rappelé les critères d'assurance qualité de cette étude :

- le dosage du cadmium réalisé par ICP-MS après calibration externe et dilution des échantillons au 1/10 dans l'acide nitrique ;
- l'étalonnage complet réalisé tous les 100 échantillons à l'aide de 5 niveaux de concentration et vérification de l'étalonnage proche de la LOQ tous les 20 échantillons ;
- un blanc analysé tous les 10 échantillons pour garantir le circuit analytique ;
- des contrôles de qualité internes analysés au cours des séries analytiques sur plusieurs niveaux de concentration, pour établir des cartes de contrôle et satisfaire aux critères de Westgard ;
- le matériel de référence utilisé est l'urine Seronorm ;
- la participation (avec des résultats acceptables) aux contrôles de qualité externes organisés par le centre de toxicologie du Québec durant la période de dosage des échantillons ESTEBAN pour vérifier la justesse de la méthode ;
- les calculs de justesse, de fidélité intermédiaire et d'incertitude ($K=2$) ont été réalisés sur 3 niveaux de concentration (proche de la LOQ, moyen et élevé). Les biais de justesse et les coefficients de variabilité (CV) associés à la fidélité intermédiaire étaient inférieurs à 30 % selon les niveaux de concentration.

Néanmoins, concernant l'étude ESTEBAN, en l'absence de gaz inerte dans la cellule de collision, cette dernière était donc inactivée. On ne peut pas exclure une possible surestimation des concentrations de cadmium dosées dans les échantillons recueillis des participants, en raison de possibles interférences avec l'oxyde de molybdène.

Concernant l'étude ENNS, à la question : est-ce que le laboratoire, chargé du dosage de cadmium dans les échantillons recueillis auprès des participants de cette étude, a appliqué ou pas une correction mathématique ou l'utilisation d'une cellule de collision activée c'est-à-dire en présence d'un gaz inerte ?, Mme Fillol ne peut pas répondre à cette question. A la demande des experts du GT, Mme Fillol mettra en contact la HAS/STC avec le laboratoire, basé à Grenoble, qui a analysé ces échantillons afin de pouvoir lui poser les questions auxquelles SpF ne peut répondre.

La prochaine campagne de dosage de cadmium au sein de la population française sera l'enquête ALBANE qui se fera en 2 volets :

- 1^{er} volet : de 2024 à 2026 avec la diffusion publique des résultats prévue en 2027 (calendrier actualisé en 2024 → 1^{er} volet : 2025-2027 et résultats à partir de 2028) ;
- 2^{ème} volet : de 2026 à 2028 avec la diffusion publique des résultats prévue en 2029 (calendrier actualisé en 2024 → 2^e volet : 2027-2029 et résultats à partir de 2030).

Annexe :



**TRAVAUX SUR L'IMPRÉGNATION PAR
LE CADMIUM À PARTIR DES ÉTUDES
DE BIOSURVEILLANCE**

Audition HAS
26/01/2021

3 / 22

CONTEXTE



DGS et DGPR :
pilotes
administratifs

Santé publique
France : pilote
opérationnel



PROGRAMME NATIONAL DE BIOSURVEILLANCE DÉCLINÉ AUJOURD'HUI EN DEUX VOLETS COMPLÉMENTAIRES :



- **Volet périnatal** : sous-échantillon femmes enceintes sélectionnées parmi celles participant à la cohorte Elfe



- **Étude Esteban** : Etude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition : adultes (18-74 ans) et enfants (6-17 ans)

2

LES OBJECTIFS DU PROGRAMME NATIONAL DE BIOSURVEILLANCE



- **Décrire les niveaux d'imprégnation** de la population française par les polluants de l'environnement mesurés à partir de prélèvements (sang, urine, cheveux...)
- **Comparer** les niveaux d'imprégnation obtenus avec les études antérieures conduites en France et à l'étranger
- **Identifier et quantifier les déterminants** des niveaux d'imprégnation
- **Établir des valeurs de référence d'exposition** pour les populations étudiées

3

UNE ÉTUDE PRÉCÉDENTE : ENNS (2006-2007)



TABLEAU 2 |

Distribution des biomarqueurs de métaux dans la population d'étude

Biomarqueurs	Matrice	Unité	n	Niveau moyen*	Percentiles					
					10	25	50	75	95	
Antimoine	Urine	µg/g cr.	1 991	0,075	[0,072;0,078]	0,033	0,048	0,072	0,120	0,250
Arsenic total	Urine	µg/g cr.	1 515	11,96	[11,41;12,53]	4,29	6,42	10,72	21,69	61,29
Arsenic inorganique**	Urine	µg/g cr.	1 500	3,34	[3,23;3,45]	1,44	2,28	3,53	5,07	8,90
Cadmium	Urine	µg/g cr.	1 930	0,29	[0,28;0,31]	0,13	0,18	0,29	0,45	0,91
Chrome	Urine	µg/g cr.	1 991	0,17	[0,16;0,18]	0,08	0,12	0,17	0,26	0,54
Cobalt	Urine	µg/g cr.	1 991	0,21	[0,20;0,22]	0,09	0,13	0,19	0,32	1,13
Etain	Urine	µg/g cr.	1 991	0,51	[0,49;0,53]	0,17	0,30	0,53	0,93	2,28
Mercure adultes	Cheveux	µg/g chev.	365	0,59	[0,54;0,64]	0,26	0,41	0,46	0,85	1,8
Mercure enfants	Cheveux	µg/g chev.	1 364	0,37	[0,35;0,38]	0,13	0,24	0,38	0,61	1,2
Nickel	Urine	µg/g cr.	1 991	1,23	[1,17;1,28]	0,57	0,88	1,30	1,93	3,77
Plomb	Sang	µg/L	1 949	25,7	[24,9;26,5]	12	17	25	39	73
Uranium	Urine	ng/g cr.	1 991	4,4	[4,2;4,6]	1	3	5	8	21
Vanadium	Urine	µg/g cr.	1 991	0,85	[0,82;0,89]	0,32	0,51	0,87	1,42	2,80

n : nombre de dosages effectués dans l'échantillon ENNS.

µg/g cr. : microgramme par gramme de créatinine; µg/g chev. : microgramme par gramme de cheveux.

* Niveau moyen : moyenne géométrique et son intervalle de confiance à 95 %.

** Arsenic inorganique : somme de l'arsenic inorganique et de ses dérivés méthyles (Asi+MMA+DMA).

MMA : acide monométhylarsinique; DMA : acide diméthylarsinique.

§ Percentile : valeur de concentration du biomarqueur en dessous de laquelle se retrouvent 10 % (P10), 25 % (P25), 50 % (P50, médiane), 75 % (P75), 95 % (P95) de la population.

UNE ÉTUDE PRÉCÉDENTE : ENNS (2006-2007)



DÉTERMINANTS DE L'EXPOSITION RETROUVÉS POUR LE CADMIUM:

- statut tabagique
- consommation de céréales et de pommes de terre
- consommation d'eau du robinet

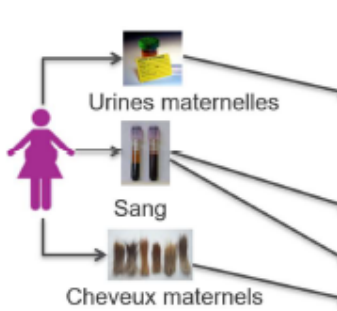
VRE :

Population vivant en France métropolitaine non fumeuse âgée de moins de 40 ans :	0,5 µg/g de créatinine
Hommes vivant en France métropolitaine non-fumeurs âgés de plus de 40 ans	0,7 µg/g de créatinine
Femmes vivant en France métropolitaine non-fumeuses âgées de plus de 40 ans	1,2 µg/g de créatinine

VOLET PÉRINATAL : MISE EN ŒUVRE



- **4 145 femmes enceintes ayant accouché en 2011**, sélectionnées parmi celles ayant accepté de participer au volet biologique de la **cohorte Elfe**
- **Caractéristiques des mères** (socio-démo et expositions) recueillies par entretiens / questionnaires (à la naissance et aux 2 mois de l'enfant)
- **Prélèvements biologiques**



Matrice	Biomarqueurs dosés	Effectif
Urines	Bisphénol A	1 764
Urines	Phtalates	989
Urines	Pyréthroïdes	1 077
Urines	Autres pesticides	1 036
Urines	Métaux	990
Sérum	Dioxines, furanes et PCB	208
Sérum	Retardateurs de flamme bromés	277
Sérum	Composés perfluorés	277
Sang du cordon	Plomb	1 968
Cheveux	Mercure	1 799

6

VOLET PÉRINATAL : RÉSULTATS



- Dosages métaux réalisés par le laboratoire : Chemtox (Illkirch) par ICP-MS
- Résultats validés métrologiquement par Santé publique France
- Résultats d'imprégnation décrits sous forme de distribution (percentiles, MG et IC à 95%)
- Analyses multivariées pour rechercher les déterminants des niveaux d'imprégnation à partir des réponses aux questionnaires



VRE :

0,49 µg/L
0,44 µg/g de créatinine

7

ETUDE ESTEBAN : VOLET MÉTAUX



- **Caractéristiques des participants** (socio-démo et expositions) recueillies par questionnaires lors de 2 visites à domicile et par autoquestionnaires

- **Prélèvements biologiques**



Matrice	Biomarqueurs	Effectif 18-74 ans	Effectif 6-17 ans
Sang total	Plomb	999	904
Urines	27 Métaux	2419	1052
Urines	Asi + MMA + DMA	485	470
Cheveux	Mercure	761	570

- Résultats sur le plomb : déjà publié en mars 2020
- 6 métaux « prioritaires » : notes présentant les analyses descriptives et la recherche des déterminants (As, Cd, Cr, Ni, Cu et Hg) + Autres métaux : présentation de la distribution dans la population française et éventuellement évolution depuis 2006-2007 : résultats publiés le 1^{er} juillet 2021

MÉTHODE



- **Enquête descriptive transversale, prévue pour être répétée à intervalles réguliers, portant sur un échantillon national de :**
 - 1 104 enfants de 6-17 ans
 - 2 503 adultes de 18-74 ans résidant en France métropolitaine (hors Corse)
- **Réalisation de l'enquête sur une durée de 24 mois :**
 - Avril 2014 à mars 2016
 - Prise en compte de la saisonnalité alimentation et exposition aux substances de l'env.



6 témoins
6 réplicats

- Urines (toute la population d'étude): 1052 enfants et 2419 adultes analysés, Dosage par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS), Laboratoire Chemtox
- Résultats descriptifs pondérés, en $\mu\text{g/L}$ et $\mu\text{g/g}$ de créatinine
- Recherche des déterminants pour les 2 populations (enfant et adulte)

9

ASSURANCE QUALITÉ



- Dosage du cadmium par ICP-MS après calibration externe et dilution des échantillons au 1/10 dans l'acide nitrique ;
- Étalonnage complet tous les 100 échantillons à l'aide de 5 niveaux de concentration et vérification de l'étalonnage proche de la LOQ tous les 20 échantillons
- Un « blanc méthode analysé tous les 10 échantillons pour garantir le circuit analytique
- Des contrôles de qualité internes ont été analysés au cours des séries analytiques sur plusieurs niveaux de concentration, pour établir des cartes de contrôle et satisfaire aux critères de Westgard
- matériel de référence utilisé = urine Seronorm
- Participation et satisfaction des contrôles de qualité externes organisés par le centre de toxicologie du Québec durant la période de dosage des échantillons Esteban pour vérifier la justesse de la méthode
- Calculs de justesse, fidélité intermédiaire et d'incertitude ($K=2$) ont été réalisés sur 3 niveaux de concentration (proche de la LOQ, moyen et élevé). Les biais de justesse et les coefficients de variabilité (CV) associés à la fidélité intermédiaire étaient inférieurs à 30 % selon les niveaux de concentration

18

CADMIUM URINAIRE **ENFANTS** COMPARAISONS NATIONALES ET INTERNATIONALES



Santé
publique
France

Pays	Années d'étude	n	Age (ans)	MG µg/L (µg/g)	P95 µg/L (µg/g)	LOD/LOQ (µg/L)	> LOQ %
France, Esteban	2014-2016	1052	6-17	0,28 (0,27 µg/g)	0,84 (1,0 µg/g)	LOD=0,002 ; LOQ=0,005	100%
Allemagne, GerES IV	2003-2006	1734	3-14	0,07	0,22	LOQ=0,05	70%
Belgique, Democophes	2011-2012	125	6-11	0,04	0,6 (P75)	0,01	86%
Europe, Democophes	2011-2012	1689	5-12	0,07	0,23	LOQ=0,001 à 0,2	70%
Corée, KorEHS-C	2012-2014	2379	3-19	0,40 (Med.)	1,07	LOD = 0,031 à 0,071	100%
Canada, ECMS 5	2016-2017	538	6-11	NC (P50 <LOD)	0,19 (0,22 µg/g)	LOD=0,066	27% (>LOD)
Canada, ECMS 5	2016-2017	534	12-19	NC (P50 <LOD)	0,26 (0,16 µg/g)	LOD=0,066	41% (>LOD)
USA NHANES	2015-2016	379	6-11	NC (P50 <LOD)	0,13 (0,16 µg/g)	LOD=0,036	ND
USA, NHANES	2015-2016	402	12-19	0,06	0,25 (0,15 µg/g)	LOD=0,036	ND

11

CADMIUM URINAIRE **ADULTES** COMPARAISONS NATIONALES ET INTERNATIONALES



Pays	Années d'étude	n	Age (ans)	MG (µg/g)	P95 (µg/g)	LOD/LOQ (µg/L)	> LOQ %
France, Esteban	14-16	2419	18-74	0,43 (0,57 µg/g)	1,46 (2,15 µg/g)	LOD=0,002, LOQ=0,005	100%
France, Esteban*	14-16	2102	18-74	0,45 (0,51 µg/g)	1,50 (1,94 µg/g)	LOD=0,002, LOQ=0,005	100%
France, IMEPOGE	08-10	1910	20-59	0,37 (0,33 µg/g)	1,33 (1,10 µg/g)	LOD=0,0017	99% (>LOD)
France, ENNS	06-07	1939	18-74	0,32 (0,29 µg/g)	0,95 (0,91 µg/g)	LOD=0,004, LOQ=0,013	100%
France, UIOM	05	1033	30-65	0,30 (0,27 µg/g)	(0,95 µg/g)	LOD=0,05, LOQ=0,15	89% (>LOD)
Belgique, Democophes	11-12	125	27-45	0,21	0,3 (P75)	0,01	99%
Belgique	10-11	1022	18-80	0,28 (0,24 µg/g) (Méd)	1,36 (1,02 µg/g) (P97,5)	LOD=0,009, LOQ=0,026	96% (>LOD)
Europe, Democophes	11-12	1685	24-52	0,22	0,6 (P90)	LOQ=0,001 à 0,2	94%
Corée, KorEHS	12-14	6469	>19	0,38	1,36	ND	100% (>LOD)
Canada, ECMS 5	16-17	375	20-39	0,13 (0,12 µg/g)	0,84 (0,59 µg/g)	LOD=0,066	68% (>LOD)
Canada, ECMS 5	16-17	360	40-59	0,25 (0,23 µg/g)	1,5 (1,2 µg/g)	LOD=0,066	88% (>LOD)
Canada, ECMS 5	16-17	355	60-79	0,36 (0,42 µg/g)	2,2 (1,8 µg/g)	LOD=0,066	92% (>LOD)
USA, NHANES	15-16	1794	>=20	0,17 (0,19 µg/g)	1,08 (0,9 µg/g)	LOD=0,036	ND

Distribution ne comprenant pas les participants dont les concentrations urinaires en créatinine étaient <0,3 ou >3 g de créatinine

12

RECHERCHE DES DÉTERMINANTS DONNÉES UTILISÉES



Santé
publique
France

Facteurs de risque alimentaires	Pain et produits de la panification / céréales petit-déjeuner / pâtes / riz / pomme de terre / légumes racines / abats / poisson / crustacés et coquillages / biscuits, gâteaux, pâtisseries / viennoiseries / chocolat / eau de robinet / eau embouteillée → données issues des recueils de consommations alimentaires R24 et du FPQ
Autres facteurs de risque	Statut tabagique / domaine d'activité professionnelle actuelle et passée, / activités de loisirs exposant au cadmium / présence de sites polluants autour de l'habitation → Questionnaires face à face / auto-questionnaires
Facteurs de variation (confusion / ajustement)	IMC, sexe, âge, ressenti de l'état financier, vie en couple, diplômes, présence d'enfant → Questionnaires face à face et examen de santé

53

CADMIUM CHEZ LES ENFANTS LES DÉTERMINANTS DES NIVEAUX D'IMPRÉGNATION



- Variables qualitatives : aucune association ni tendance observée
- Variables quantitatives : association avec la consommation des céréales du petit-déjeuner chez les enfants

Variables quantitatives	P50 [P25 – P75]	Variation entre P25 et P75	
		% de variation	IC95% du % de variation
Log créatinine en µg/l	0,06 [-0,3 ; 0,43]	32,56	[23,56 ; 42,21]
Âge de l'enfant (années)*	11 [8 ; 14]	-2,52	[-13,19 ; 9,47]
Consommation de céréales du petit déjeuner en g/j	8,49 [4,07 ; 19,56]	8,63	[1,37 ; 16,4]

- Pas d'association avec les autres déterminants dont les facteurs alimentaires

14

CADMIUM CHEZ LES ADULTES LES DÉTERMINANTS DES NIVEAUX D'IMPRÉGNATION



• Variables qualitatives :

Variables qualitatives	Effectif n (% dans la population)	% de variation	IC95% du % de variation
Sexe			
Femme	1359 (52)	Référence	
Homme	1060 (48)	-20,36	[-25,39 ; -15]
Statut tabagique			
Non fumeurs	1275 (52)	Référence	
Ex fumeurs	636 (24)	16,27	[6,73 ; 26,65]
Fumeurs	508 (24)	53,64	[39,66 ; 69,01]

• Variables quantitatives : association avec la consommation de crustacées et de coquillages

Variables quantitatives	P50 [P25 – P75]	Variation entre P25 et P75	
		% de variation	IC95% du % de variation
Âge du participant (années)*	48 [35 ; 59]	51,37	[40,03 ; 63,63]
Consommation de coquillages et de crustacées en g/	2,05 [2,05 ; 5,15]	2,47	[0,54 ; 4,44]
log de la créatinine µg/L	-0,24 [-0,76 ; 0,25]	65,55	[55,91 ; 75,78]

18

VALEURS-GUIDE



• VALEUR SANITAIRE (ANSES) :

- La concentration critique de cadmium urinaire retenue par l'Anses dans son avis 2019 = **0,5 µg. g⁻¹ de créatinine** à ne pas dépasser à 60 ans en supposant que l'ingestion soit la source d'exposition de cadmium
- Cette valeur biologique est basée sur des études épidémiologiques ciblant les **effets osseux**
- D'après l'échantillon d'adultes âgés de 18 à 60 ans (N=1716) : un peu moins de la moitié de la population adulte française a une cadmiurie > à 0,5 µg g⁻¹ de créatinine : **47,63%** [43,84% ; 51,41%]

• VRE : VALEURS DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION

Biomarqueur	Effectif	Classe d'âge	P95 (IC95%)	VRE ₉₅
Cadmium	1052	6-17 ans	0,84 [0,76 ; 0,97]	0,8 µg. L ⁻¹ 1 µg.g de créatinine

Biomarqueur	Effectif	Classe d'âge	Catégorie	P95 (IC95%)	VRE ₉₅
Cadmium	491	18-39 ans	Fumeurs ou non	1,15 [1,01 ; 1,26]	1,1 µg. L ⁻¹
				1,42 [1,15 ; 1,74]	1,4 µg.g de créatinine
Cadmium	357	40 ans et plus	Fumeurs	2,02 [1,64 ; 2,30]	2,0 µg. L ⁻¹
				3,67 [2,60 ; 4,24]	3,6 µg.g de créatinine
Cadmium	1013	40 ans et plus	Non-fumeurs	1,34 [1,15 ; 1,53]	1,3 µg. L ⁻¹
				2,09 [1,86 ; 2,24]	2 µg.g de créatinine

DISCUSSION



- Naturellement présent dans l'environnement (sols, air, eaux) du fait de sa présence dans la croûte terrestre et apports anthropiques liés aux activités industrielles et agricoles (engrais minéraux phosphatés, fertilisants,...)
- Cadmium urinaire : BM cumulatif, reflet de l'exposition des 10-15 dernières années

DÉTECTION/QUANTIFICATION

- 100% de quantification chez les enfants et les adultes

NIVEAUX D'IMPRÉGNATION

- Pas de comparaison possible en France chez les enfants. Légèrement plus élevé par rapport à ENNS chez les adultes.
- Plus élevé en France par rapport à l'Europe et l'Amérique du nord (Canada, USA)

DÉTERMINANTS DE L'EXPOSITION

- Augmentation avec la conso. des céréales du petit-déj. chez les enfants,
- Augmentation avec la conso. de tabac, de crustacés&coquillages chez les adultes
- Augmentation avec l'âge et chez les femmes chez les adultes
- Cohérents avec la littérature

17

DISCUSSION



- Hypothèse : consommation de poissons et produits de la mer = source alimentaire commune avec l'As, Cr, Hg :
 - Mais pas de corrélation urinaire observée entre ces métaux
 - Pas de changement observé dans les habitudes de consommation alimentaire des français
 - Pour Cd et Cr : augmentation observée également entre les EAT
 - En faveur d'une augmentation des concentrations en métaux dans l'alimentation?

- Hypothèse : augmentation des concentrations en Cd des sols et notamment des sols agricoles par l'utilisation d'engrais phosphatés peu diversifié

- Travail de l'Anses sur l'évolution des teneurs en Cd observées dans les céréales et les pommes de terre dans les données des contrôles officiels :

Les tendances observables entre 2009-2011 et 2018-2019 sont les suivantes : tendance irrégulière à la hausse de la teneur en cadmium au cours du temps pour les céréales (blé, riz et autres céréales) et stabilité pour les pommes de terre mais peu de données.

- Analyses de sols à partir du RMQS?

18

DISCUSSION



- Suite aux réunions préparatoires à cette audition, contact avec Santé Canada pour discuter de la prise en compte des interférences analytiques entre l'oxyde de molybdène et le cadmium lors du cycle 5 de l'ECMS (rapport CTQ de novembre 2014) :
 - Utilisation d'un gaz inerte (Hélium, hydrogène)
 - Correction mathématique
- Non appliqués dans Esteban : possibilité d'une sur-estimation des concentrations en cadmium?
- Eléments qui seront pris en compte dans le futur programme national de bisurveillance : Enquête Albane (1^{er} cycle : 2024-2026) pour précision sur les concentrations en cadmium

19

MERCI DE VOTRE ATTENTION

20

22 / 22

Annexe 3. Compte-rendu de l'audition du laboratoire en charge des analyses de cadmium dans l'enquête ENNS



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Compte-rendu

Réunion du : 05/04/2023 (TEAMS)

Titre : Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées au cadmium du fait de leur lieu de résidence

Ordre du jour : Audition du CHU de Grenoble représenté par M. Renaud PERSOONS

Présents : M. Claude BEAUBESTRE ; Mme Marie BELLOUARD ; M. David BOELS ; M. Franck-Olivier DENAYER ; M. Robert GARNIER ; Mme Aude GAUTIER ; Mme Claire GRANON ; Mme Elisabeth MARCOTULLIO ; Mme Catherine NISSE ; Mme Sylvaine RONGA-PEZERET ; M. François SIMON ; Mme Christine TOURNOUD ; Mme Nathalie VELLY et M. Antoine VILLA

Excusés : M. Jérôme LANGRAND

Diffusion interne : /

Diffusion externe : Groupe de travail

Date de la prochaine réunion : /

Dans le cadre de l'élaboration de la RBP sur la thématique « Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées au cadmium du fait de leur lieu de résidence », les experts du GT ont souhaité auditionner le laboratoire du CHU de Grenoble qui a effectué l'analyse des échantillons dans le cadre de l'étude ENNS.

M. Persoons du CHU de Grenoble a été proposé par son service pour représenter le CHU de Grenoble pour effectuer cette audition.

L'introduction de l'audition a été faite par Mme Gautier sur l'objectif de cette audition dans le cadre de ce projet et M. Garnier a expliqué à M. Persoons le contexte scientifique et les problématiques soulevées par les experts du GT par rapport à l'étude ESTEBAN. Le but de cette audition est d'obtenir des réponses du laboratoire du CHU Grenoble sur l'étude ENNS pour aider les experts du GT dans leur prise de décision.

- 1) Des moyens de correction des interférences (^{114}Sn , MoO^+) ont-ils été mis en œuvre par le laboratoire pour l'étude ENNS ? Une cellule de collision/réaction (ICP-DRC-MS) ? Equations correctrices ? Haute résolution (ICP-HRMS) ?

En ICP-MS, il est possible de travailler en 2 modes différents :

- en mode standard sans cellule de collision ou sans cellule de réaction dynamique (référéncée sous le terme DRC) ;
- en mode avec cellule de collision ou cellule de réaction dynamique.

D'après M. Persoons, l'habitude est d'analyser les métaux peu interférés en mode standard donc sans correction, sans cellule de collision ou sans cellule de réaction dynamique et de réserver ces

Références : DAQSS/SBP/GT/05/04/2023

1 / 4

méthodes de corrections pour les métaux les plus interférés (masses intermédiaires comprises entre 40 et 90).

À l'époque de l'étude, le choix avait été fait d'analyser le cadmium, dont la masse est comprise entre 110 et 116 selon les isotopes, en mode standard, donc sans utiliser de cellule de réaction dynamique ou de collision, en l'absence de recommandations dans ce sens dans la littérature scientifique ou par les organisateurs d'EEQ.

Néanmoins, d'après M. Persoons, le logiciel était doté d'équations de correction pouvant être appliquées pour corriger certaines interférences dont celle de l'oxyde de molybdène. Ce logiciel n'étant plus disponible depuis 2019, M. Persoons ne peut pas vérifier cet élément. Cet appareil n'était pas un appareil à haute résolution mais un appareil à simple quadripôle.

L'appareil ICP-MS utilisé pour doser le cadmium dans l'étude ENNS était un Thermo Fisher X series 2 datant de 2007 avec un logiciel pouvant prendre en compte des équations de correction. Mme Bellouard confirme qu'il est tout à fait probable que ce type d'appareil prenne en charge des équations de correction. Selon M. Persoons, il y avait des équations de correction paramétrées par défaut dans le logiciel mais certaines de ces équations de correction peuvent être désactivées manuellement par l'utilisateur. M. Persoons n'est pas en mesure de vérifier quelles équations étaient maintenues et celles qui étaient désactivées lors de l'étude. Quand l'étude a été faite, cet appareil était quasiment neuf ; il avait moins d'un an.

M. Garnier a rappelé la nécessité de prendre en compte les interférences avec l'oxyde de molybdène lors du dosage du cadmium comme le stipule le rapport du CTQ de 2010.

M. Persoons a fait quelques tests comparatifs en analysant le cadmium sur l'appareil actuel et non sur l'appareil utilisé à l'époque de l'étude ENNS en mode standard et en mode de cellule de collision pour casser cette interférence et il n'a pas été observé de différence statistiquement significative sur les niveaux de cadmium avec ou sans cellule de collision sur une quinzaine d'échantillons. Cela a été fait sur un petit nombre d'échantillons et certaines études scientifiques notamment de 2008 montrent qu'il peut y avoir un problème d'interférence. Cette interférence est d'autant plus forte que les concentrations de molybdène sont très élevées.

M. Garnier a précisé que les concentrations de molybdène sont toujours très élevées : les concentrations de molybdène dans les études ESTEBAN et ENNS sont plus de 10 fois celles de cadmium dans les urines. Le molybdène dans les urines n'est cependant pas seulement de l'oxyde de molybdène. L'intensité de l'interférence dépend de l'oxyde de molybdène présent dans les urines et de celui formé pendant l'analyse (en cas de présence de traces d'oxygène dans le système).

M. Persoons souligne que le molybdène n'existe pas nécessairement sous forme d'oxyde de molybdène dans l'échantillon lui-même sauf cas particulier si les gens ont été exposés dans certains secteurs type métallurgie ou de raffinage où ils utilisent du molybdène et donc il peut y avoir de l'oxyde de molybdène. Normalement quand on fait des analyses multi élémentaires en ICP-MS, il faut vérifier plusieurs paramètres avant de lancer une analyse : la sensibilité analytique de l'appareil pour plusieurs éléments de différentes masses (basse masse, masse intermédiaire et masse élevée), le taux de double charge et le taux d'oxydes. Le taux d'oxydes renseigne sur le fait que l'appareil est bien exempt de traces d'oxygène. Cette vérification est faite systématiquement. À l'époque, sur le Thermo Fisher X series 2, il ne fallait pas que le taux d'oxydes soit de plus de 2% sinon on ne lançait pas l'analyse, parce que cela voulait dire qu'il y avait des traces d'oxygène susceptibles de rentrer dans l'appareil et qui pouvaient en se combinant au molybdène, créer une interférence avec le cadmium notamment. Quel que soit le mode d'acquisition des données pour le cadmium, une autre façon de maîtriser cette interférence est de vérifier que le taux d'oxydes est suffisamment bas. Ceci est effectué systématiquement et continue d'être fait tous les jours. Cette interférence est connue depuis longtemps. On utilisait déjà à l'époque un article de 1998 publié dans Atomic Spectroscopy qui présentait un tableau des interférences polyatomiques en ICP-MS listant déjà cette interférence par l'oxyde de molybdène sur le cadmium. Cette interférence était connue avant le rapport du CTQ. Peut-être que le rapport du CTQ a formalisé les choses de façon plus sérieuse et rigoureuse récemment.

Concernant l'évaluation externe de la qualité, M. Persoons précise sa participation au programme européen OELM qui stipulait cette interférence en 2019, soit après l'étude ESTEBAN, mais des données datant de la fin des années 1990 citaient déjà cette interférence.

Le matériel de prélèvement avait été testé au préalable pour vérifier qu'il n'y avait pas de métaux qui risquaient d'interférer avec l'analyse. Des blancs avec de l'acide nitrique dilué au vingtième étaient également repassés régulièrement pour vérifier l'absence de contamination des blancs et indirectement des tubes.

2) Comment étaient conservés les échantillons pour l'étude ENNS ?

Les échantillons étaient conservés dans un congélateur à -80 °C qui avait été acheté spécialement pour l'étude et qui était suivi en température en continu par des sondes de suivi de température.

3) Quel pré-traitement des urines a été mis en place pour l'étude ENNS ?

D'après M. Persoons, le pré-traitement des urines est relativement simple en ICP-MS. Après décongélation des échantillons, il consiste à une ré-homogénéisation et à une dilution au 1/20 ième dans de l'acide nitrique. C'est très courant et c'est ce que font la plupart des laboratoires. C'est une dilution en milieu acide. Ce qui change d'un laboratoire à l'autre, c'est le degré de dilution. Certains laboratoires diluent les échantillons au dixième, d'autres au vingtième et d'autres au cinquantième. L'objectif de cette dilution est de limiter la quantité de sels notamment de potassium ou de sodium, car ces derniers peuvent encrasser l'appareil. Donc les échantillons sont homogénéisés et dilués au vingtième dans de l'acide nitrique avant injection, ce qui est un pré-traitement courant.

Les protocoles étaient stricts et rigoureux avec des contrôles de qualité internes et externes réguliers avec des recalibrations régulières au cours des séries pour vérifier l'absence de dérive. La variabilité de réponse devait être suivie systématiquement. Dans la validation de méthode, l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) avait fixé des critères de qualité en termes de limite de détection et de limite de quantification et également de variabilité de réponse c'est-à-dire de fidélité intermédiaire et de répétabilité, et également en termes d'incertitude de mesure. L'InVS avait imposé des contrôles de qualité les plus bas possibles, notamment à des concentrations autour de 0,3 µg/L. Des critères de validation des séries avaient été établis à partir des contrôles de qualité internes et externes avec des bornes de tolérance très étroites et des critères de repasse (à chaque fois que les concentrations urinaires de cadmium étaient supérieures à 2 µg/g de créatinine, il y avait un redosage systématique pour reconfirmation). Les critères de qualité avaient été imposés par l'InVS, ce qui avait conduit à repasser certaines séries quand la variabilité de réponse dépassait très légèrement les bornes ou que les bornes d'acceptabilité sur des contrôles internes étaient un peu limites. L'InVS demandait alors au laboratoire de repasser les échantillons à chaque fois qu'il y avait le moindre doute ou que la variabilité était limite par rapport aux critères imposés pour l'étude. Dans le rapport ENNS, la limite de quantification (la plus petite valeur à partir de laquelle le laboratoire estime pouvoir rendre un résultat chiffré avec un niveau d'incertitude relativement bas) était de 0,013 µg/L et la limite de détection était de 0,004 µg/L. Il n'y a eu que deux échantillons dans cette étude qui étaient inférieurs à la limite de quantification.

4) Est-ce que l'instrumentation utilisée pour l'étude ENNS était dans une salle à atmosphère contrôlée (salle blanche) ?

Oui, c'était une salle blanche en surpression avec un sas d'entrée avec des appareils de contrôle de la pression intérieure et extérieure pour vérifier en continu que la salle blanche était en surpression par rapport à l'extérieur. Pour garantir l'absence de contamination, certaines conditions étaient requises telles qu'un habillement en conséquence avec des combinaisons blanches, des charlottes,

3 / 4

des surchaussures, etc. et également l'utilisation d'un passe-plat et la décontamination du matériel, avec le passage du matériel dans le passe-plat avant son entrée dans la salle blanche.

Suite à cette audition, M. Persoons a souhaité ajouter deux remarques :

- une concernant la différence entre les concentrations brutes en µg/L et les concentrations corrigées par la créatinine. L'écart était encore plus important quand on considérait les concentrations corrigées par la créatinine que lorsqu'on considérait les concentrations brutes non corrigées. Ceci ne concerne pas que le cadmium mais tous les métaux. Ce qui laisserait sous-entendre que les créatininuries des sujets de l'étude ESTEBAN étaient plus faibles que celles de l'étude ENNS.
- l'autre relative à l'interférence potentielle de l'oxyde de molybdène sur le cadmium. Ceci pourrait expliquer les différences de concentration entre les deux études (ENNS et ESTEBAN) concernant le cadmium, mais ceci n'expliquerait pas les différences par rapport aux autres métaux qui ont été également mises en évidence.

Annexe 4. Fiche de renseignements pour l'interprétation des résultats des dosages de cadmium dans les urines ou le sang total

Cette fiche peut être remplie par le prescripteur et/ou le préleveur avec le patient.

Elle doit accompagner le prélèvement jusqu'au laboratoire d'analyse et revenir au prescripteur avec le rapport d'analyse.

Prescripteur de la surveillance biologique	
Nom du médecin prescripteur (ou cachet du médecin) : _____	
Adresse : _____	
Téléphone : _____ e-mail : _____	
Date de la prescription : __ / __ / ____	
Identification du préleveur de l'échantillon	
Nom du préleveur : _____	
Qualité du préleveur : _____	
Téléphone : _____ e-mail : _____	
Recueil de l'échantillon	
Date du prélèvement urinaire : __ / __ / ____	Heure du prélèvement urinaire : __ h __
S'agit-il de la première miction au lever ? : ☐ OUI ☐ NON	
Date du prélèvement sanguin : __ / __ / ____	Heure du prélèvement sanguin : __ h __
Lieu du prélèvement : ☐ à domicile ☐ au laboratoire	
Renseignements individuels	
Nom : _____	Prénom : _____
Sexe : ☐ féminin ☐ masculin	Date de naissance : __ / __ / ____
Tabagisme : ☐ fumeur ☐ non-fumeur ☐ ex-fumeur	
Si fumeur actuel, nombre moyen de cigarettes fumées quotidiennement : _____ Depuis combien d'années : _____	
Si ex-fumeur, nombre moyen de cigarettes fumées quotidiennement : _____ Pendant combien d'années : _____	
Exposition passive à la fumée de fumeurs de l'environnement familial ou professionnel : ☐ OUI ☐ NON	
Estimation du temps passé dans la zone où il existe un risque de surexposition au cadmium (du fait du logement, du travail, d'activités de loisir...) :	
Date de début de la présence dans la zone : __ / __ / ____ Date de fin de la présence dans la zone : __ / __ / ____	
Durée totale de la présence dans la zone (en années) : _____	
Durée moyenne de la présence pendant la période de séjour (en heures/jour, en jours par semaine et en semaines par an) : _____	
Consommation alimentaires habituelles :	
En portions par semaine :	
• Pain : _____ ; Gâteaux, biscuits (sucrés ou salés : ...) _____ ; Pâtes alimentaires : _____ ; Céréales (hors riz) : _____ ; Riz : _____ ; Pommes de terre : _____	
En portions par an :	
• Coquillages : _____ ; Crustacés _____ ; Céphalopodes (poulpe, encornets, chipirons...) : _____ ; Algues : _____ ; Abats (foie ou rognons) : _____	
Consommation de légumes issus de jardin(s) implanté(s) localement : ☐ OUI ☐ NON	
Si oui, préciser lesquels et à quelle fréquence (portions par semaine ou par mois : en été-automne et hiver-printemps) : _____	
Consommation ou utilisation pour la préparation d'aliments d'eau d'une source locale ou d'un puits : ☐ OUI ☐ NON	
Si oui, préciser pour quoi faire et quand : _____	
Comportements habituels :	
• Onychophagie (ongles rongés) : ☐ OUI ☐ NON	
• Géophagie (consommation de terre) ou pica (consommation de matières non comestibles) : ☐ OUI ☐ NON	
• Pouce sucé : ☐ OUI ☐ NON	
• Activités (sportives, de loisir, de jardinage, etc.), qui selon la personne ou sa famille, peuvent l'exposer à la poussière de sol ou à la terre sur la zone à risque : ☐ OUI ☐ NON ; Si oui, préciser lesquelles et pour chacune, la date (année) de début et la fréquence mensuelle : _____	
• Activité professionnelle actuelle exposant au cadmium : ☐ OUI ☐ NON	
Si oui, préciser laquelle : _____	
• Activité professionnelle passée exposant au cadmium : ☐ OUI ☐ NON	
Si oui, préciser laquelle et la période d'exposition : _____	

MERCI DE VOS RÉPONSES/ ELLES SONT TRÈS IMPORTANTES POUR QUE VOTRE MÉDECIN PUISSE INTERPRÉTER CORRECTEMENT LES RÉSULTATS DU PRÉLÈVEMENT

Annexe 5. Valeurs de référence pour l'interprétation de la cadmiurie

L'interprétation de la cadmiurie mesurée chez un individu est réalisée en la comparant à deux types de valeurs de référence :

- des valeurs sanitaires de référence, dites valeurs toxicologiques de référence internes (VTRi), dont le dépassement indique un possible risque d'effets néfastes sur la santé, immédiatement (quand la cadmiurie dépasse 1 µg/g créatinine, quel que soit l'âge de la personne concernée) ou après l'âge de 50 ans quand la cadmiurie dépasse la VTRi pour la classe d'âge de la personne concernée ;
- des valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP) permettant de situer la personne concernée dans la population générale au sein de la tranche d'âge à laquelle elle appartient ; la VIP pour une tranche d'âge donnée correspond au 95^e percentile de la distribution de la cadmiurie dans cette tranche d'âge.

Population concernée	VTRi (µg/g créatinine)	VIP (µg/g créatinine)
Avant 18 ans	0,3	0,3
18-30 ans	0,3	0,5
31-40 ans	0,5	0,5
41-50 ans hommes	0,8	0,7
41-50 ans femmes	0,8	1,2
> 50 ans hommes	1	0,7
> 50 ans femmes	1	1,2

Par ailleurs :

- pour guider la recherche de facteurs de risque d'exposition individuels, la cadmiurie d'un individu donné doit être comparée à celles mesurées, à la même période, chez les autres individus du groupe d'exposition similaire auquel il appartient (en l'occurrence, individus du même site et de la même tranche d'âge) ;
- pour guider la poursuite de la surveillance biologique des expositions et évaluer l'efficacité des mesures préventives éventuellement mises en œuvre, la cadmiurie doit également être comparée aux cadmiuries antérieures du même individu.

Annexe 6. Valeurs de référence pour l'interprétation de la cadmiémie (concentration de cadmium dans le sang total)

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'identifier une ou des valeurs de référence sanitaire pour l'interprétation de la cadmiémie (concentration de cadmium dans le sang total). En conséquence, l'interprétation de la cadmiémie mesurée chez un individu est réalisée en la comparant à un seul type de valeurs de référence :

- des valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP) permettant de situer la personne concernée dans la population générale au sein de la tranche d'âge à laquelle elle appartient et en fonction de ses habitudes tabagiques actuelles ou passées ; la VIP pour une tranche d'âge et une habitude tabagique données correspond au 95^e percentile de la distribution de la cadmiurie dans cette catégorie.

Population concernée	Cadmiémie (µg/L)
Enfants de moins de 12 ans	0,2
Enfants âgés de 12 à 17 ans	0,4
Adultes n'ayant jamais fumé	0,5
Adultes ex-fumeurs	0,8
Adultes fumeurs actifs	2

Par ailleurs :

- pour guider la recherche de facteurs de risque d'exposition individuels, la cadmiémie d'un individu donné doit être comparée à celles mesurées à la même période chez les autres individus du groupe d'exposition similaire auquel il appartient (en l'occurrence, individus du même site et de la même tranche d'âge et aux mêmes habitudes tabagiques) ;
- pour guider la poursuite de la surveillance biologique des expositions et évaluer l'efficacité des mesures préventives éventuellement mises en œuvre, la cadmiémie doit également être comparée aux cadmiémies antérieures du même individu.

Annexe 7. Méthode de travail

Méthode recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, par : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture) et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Coordination du projet

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

Rédaction de l'argumentaire scientifique

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigées par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur sa lisibilité, sa faisabilité et son applicabilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (cf. tableau 1).

Validation par le Collège de la HAS

La RBP est soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : méthode recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site internet de la HAS : www.has-sante.fr.

Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de gestion des conflits d'intérêts.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site unique DPI-Santé : <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>.

Actualisation

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Annexe 8. Glossaire

Anthropique. Qui a une origine humaine, qui est causé par l'activité humaine.

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

Bioaccessibilité (orale). Fraction d'un polluant dissoute dans le système digestif et disponible pour l'absorption gastro-intestinale. La bioaccessibilité orale dépend de la substance et de sa forme (spéciation pour les métaux), mais aussi des caractéristiques des matrices (ex. : teneur en matière organique, etc.). Elle peut donc être très variable pour une même substance.

Bioaccumulation. Capacité de certains organismes (végétaux, animaux, fongiques, microbiens) à absorber et concentrer un agent chimique donné, dans tout ou une partie de leur organisme.

Biodisponibilité (orale). Fraction d'un polluant qui, après ingestion, est absorbée dans le tube digestif et qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée. La biodisponibilité orale d'une substance dépend donc de sa bioaccessibilité, mais aussi de l'absorption digestive de la fraction bioaccessible et d'une éventuelle transformation métabolique, lors du premier passage (entre le tube digestif et la circulation générale, les substances absorbées par le tube digestif transitent par le foie où elles peuvent être partiellement métabolisées).

Biomagnification (ou bioamplification). C'est, pour un agent chimique, l'augmentation progressive de sa concentration dans les tissus et les liquides biologiques des organismes vivants, au long de la chaîne alimentaire.

Biométriologie. Surveillance de l'exposition à des substances chimiques par la mesure d'un indicateur biologique d'exposition (IBE : voir la définition, ci-dessous).

Charge corporelle. Quantité totale d'une substance présente dans l'organisme d'un homme ou d'un animal.

Effet à seuil de dose. Effet sanitaire ne survenant qu'au-delà d'un certain seuil d'exposition et dont la sévérité augmente ensuite avec la dose reçue.

Effet critique. Effet sur lequel se fonde une valeur toxicologique de référence (VTR). Il correspond à l'effet néfaste le plus sensible, c'est-à-dire survenant pour la plus faible dose d'exposition.

Effet sans seuil de dose. Effet sanitaire susceptible de survenir quelle que soit la dose reçue et dont la probabilité augmente avec la dose reçue ; les effets cancérogènes dont le mécanisme est génotoxique direct appartiennent à cette catégorie.

Excès de risque (ER). Risque supplémentaire dû à une exposition spécifique par rapport au risque dans une population de référence (en général non exposée).

Excès de risque individuel (ERI). Probabilité de survenue d'un danger, au cours de la vie entière d'un individu, liée à une exposition à un agent cancérogène (sans unité).

Excès de risque unitaire (ERU). Estimation de l'ERI pour une exposition vie entière égale à 1 unité de dose d'agent dangereux. Cet indice est la valeur toxicologique de référence pour les effets toxiques sans seuil. Il représente la pente de la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la courbe dose-réponse et s'exprime, pour une exposition orale ou cutanée, en risque pour une unité de poids par kilogramme de poids corporel et par jour et pour une exposition par voie respiratoire, en risque par unité de concentration atmosphérique.

Facteur de confusion. S'agissant de l'association entre l'exposition à un agent chimique et un effet sanitaire, un facteur de confusion, ou facteur confondant, ou encore variable confondante, est un facteur qui est statistiquement associé à la fois à l'exposition à l'agent chimique et à l'effet sanitaire. Ce type de facteur explique qu'une association statistiquement significative, entre une exposition à un agent chimique et un effet sanitaire, puisse ne pas être causale.

Fond géochimique. Pour un agent chimique donné, le fond géochimique est sa concentration dans le sol en l'absence de pollution d'origine anthropique.

Géophagie. Consommation de terre. Chez un adulte européen, elle est un trouble du comportement. Cependant, dans certaines cultures, la consommation de terre à certaines périodes de la vie (en particulier, pendant la grossesse) est habituelle. Chez les jeunes enfants (< 5 ans), la mise à la bouche de terre, de poussière et d'agents non comestibles divers est un comportement normal.

Indicateur biologique d'exposition (IBE). Un indicateur biologique d'exposition (IBE) d'un agent chimique peut être la substance mère ou un de ses métabolites dosé(e) dans un milieu biologique et dont la variation est associée à l'exposition à l'agent.

Lixiviation. S'agissant des sols, extraction des composants solubles par un solvant et notamment par l'eau circulant dans les sols. S'applique aussi aux produits extraits par la circulation de l'eau dans une décharge de déchets. En agriculture, on emploie souvent et à tort les termes de lixiviation et de lessivage comme synonymes ; en fait, la lixiviation concerne la fraction soluble des sols et le lessivage les particules solides insolubles.

Onychophagie. Action de se ronger les ongles.

Phytodisponibilité. Capacité d'un agent chimique à être transféré dans une plante qui pousse.

Phytoremédiation. Technologie utilisant le métabolisme des plantes pour accumuler, transformer, dégrader, concentrer, stabiliser ou volatiliser des polluants (molécules organiques et inorganiques, métaux et radioéléments) contenus dans des sols ou des eaux contaminés.

Pica. Consommation d'agents non comestibles. La géophagie (voir ci-dessus) et l'onychophagie (voir ci-dessus) sont des formes de pica.

Quotient de danger (QD). S'agissant d'effets sanitaires à seuil de dose (voir définition ci-dessus), rapport entre la dose d'exposition et la valeur toxicologique de référence.

Seuil de vigilance active. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a défini deux types de valeurs repères pour les concentrations des substances chimiques dans les milieux (dont les sols) : un seuil de vigilance active et un seuil d'action rapide. Le seuil de vigilance active est la concentration dans le milieu en dessous de laquelle il n'y a pas d'action spécifique à engager. S'agissant de la concentration de cadmium dans les sols, le seuil de vigilance active correspond à la valeur de cette concentration, telle que moins de 10 % de la population séjournant sur le site aient un quotient de danger (voir la définition ci-dessus) global supérieur à 1.

Seuil d'action rapide. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a défini deux types de valeurs repères pour les concentrations des substances chimiques dans les milieux (dont les sols) : un seuil de vigilance active et un seuil d'action rapide. Le seuil d'action rapide est une concentration d'une substance chimique très supérieure au seuil de vigilance active, qui doit conduire à identifier dans les plus brefs délais les causes de cette situation, afin de les neutraliser, en engageant à court terme des travaux et actions d'amélioration. S'agissant de la concentration de cadmium dans les sols, le seuil d'action rapide correspond à la valeur de cette concentration, telle que moins de 2 % de la population séjournant sur le site aient un quotient de danger (voir la définition ci-dessus) global supérieur à 10.

Valeur d'interprétation populationnelle (VIP). Les VIP sont les concentrations d'un IBE correspondant approximativement au 95^e percentile de la distribution de cet IBE dans un échantillon représentatif de la population générale.

Valeurs sanitaires de référence (VSR). Appellation générique regroupant toutes les valeurs qui permettent d'établir une relation entre une dose et un effet (agent à seuil d'effet) ou entre une dose et une probabilité d'effet (agent sans seuil d'effet), quel que soit le type de l'agent (chimique, physique, biologique).

Valeur toxicologique de référence (VTR). Appellation générique regroupant tous les types d'indice toxicologique qui permettent d'établir une relation entre une dose et un effet (toxique à seuil d'effet) ou entre une dose et une probabilité d'effet (toxique sans seuil d'effet). Les valeurs toxicologiques de référence (VTR) sont établies par des instances internationales (OMS, CIPR, etc.) ou des structures nationales (Anses, US-EPA, ATSDR, RIVM, Santé Canada, CSHPF, etc.). Par définition, elles sont construites pour protéger l'ensemble de la population, y compris les sous-populations les plus sensibles. Les VTR à seuil de dose correspondent à la quantité maximale à laquelle un individu ou une population peut être exposé(e), sans risque d'effet néfaste sur la santé. Les VTR sans seuil de dose correspondent soit à un excès de risque unitaire (ERU : voir la définition ci-dessus), soit à des doses ou concentrations correspondant à des niveaux de risque déterminés (généralement 1 pour 1 million ou 1 pour 100 000), pour des expositions vie entière à l'agent d'intérêt.

Valeur toxicologique de référence externe (VTRexterne). Ce sont des VTR applicables aux expositions externes. Pour un agent chimique donné, elles sont spécifiques d'une voie d'exposition (respiratoire, orale, cutanée et d'une durée d'exposition (VTR court terme : expositions d'au plus deux semaines ; VTR moyen terme : expositions de 15 jours à un an ; VTR long terme : expositions de plus d'un an).

Valeur toxicologique de référence interne (VTRi). Ce sont des VTR correspondant à des concentrations d'un IBE. Idéalement, elles sont dérivées à partir de données permettant de caractériser l'association entre l'IBE et le risque sanitaire. À défaut, elles sont élaborées par modélisation cinétique, à partir d'une VTR externe.

Annexe 9. Stratégie documentaire

La recherche a été faite sur les sujets et les types d'études définis en accord avec les chefs de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature francophone : la base LiSSa (Littérature scientifique en santé) ;
- pour la littérature internationale : les bases de données Embase et Medline ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique, éthique ou économique ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Résultats :

- nombre de références identifiées (bases de données, veille incluse) : 1 160 ;
- nombre de références retenues dans la bibliographie finale : 459.

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées ci-après.

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau 1 présente la stratégie de recherche dans les bases de données Embase et Medline.

Tableau 1. Stratégie de recherche dans les bases de données Embase et Medline

Type d'étude/sujet		Période	Nombre de références
	Termes utilisés		
Recommandations			
		2011 – 03/2024	153
Étape 1	MESH.EXACT("Cadmium") OR MESH.EXACT("Cadmium Poisoning") OR MJEMB.EXACT("cadmium") OR MJEMB.EXACT("cadmium poisoning") OR TI(Cadmium)		
ET			
Étape 2	TI(consensus) OR TI(guidance[*1]) OR TI(guide) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/O paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(Consensus Development Conferences as topic) OR MESH.EXACT(Consensus Development Conferences, NIH as topic) OR MESH.EXACT(guidelines as topic) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR MESH.EXACT(Practice Guidelines as topic) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development		

	conference, NIH) OR DTYPE(Government Publications) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline)		
Méta-analyses			
		2011 – 03/2024	259
Étape 1			
ET			
Étape 3	TI,AB(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI,AB(metaanalys[*3]) OR TI,AB(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI,AB(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI,AB(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI,AB(systematic* PRE/0 review[*3]) OR MESH.EXACT(meta-analysis as topic) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev)		
Exposition au cadmium			
Études de cohortes		2016 – 03/2024	198
Étape 4	MESH.EXACT("Cadmium") OR MJEMB.EXACT("cadmium") OR TI(Cadmium)		
ET			
Étape 5	MESH.EXACT("Environmental Monitoring") OR MESH.EXACT("Water Quality") OR MESH.EXACT("Environmental Indicators") OR MESH.EXACT("Environmental Exposure") OR MESH.EXACT("Inhalation Exposure") OR MJEMB.EXACT("environmental exposure") OR MJEMB.EXACT("soil pollutant") OR MJEMB.EXACT("water pollutant") OR MJEMB.EXACT("air pollutant") OR MJEMB.EXACT("pollutant") OR MESH.EXACT("Environmental Pollutants") OR MESH.EXACT("Air Pollutants") OR MESH.EXACT("Water Pollutants") OR MESH.EXACT("Water Pollutants, Chemical") OR MESH.EXACT("Soil Pollutants") OR MESH.EXACT("Food Chain") OR MESH.EXACT("Food Contamination") OR MESH.EXACT("Drinking Water") OR TI(food) OR TI(environment) OR TI(water) OR TI(soil) OR TI(inhalation)		
ET			
Étape 6	TI(cohort*) OR TI(follow PRE/0 up PRE/0 stud*) OR TI(longitudinal PRE/0 stud*) OR TI(prospective PRE/0 stud*) OR TI(retrospective PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR MESH.EXACT(retrospective studies) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective study) OR MESH.EXACT(Epidemiologic Studies)		
Toxicité			
Études de cohortes		2016 – 03/2024	86

Étape 7	((MJEMB.EXACT("chemically induced disorder") OR MESH.EXACT("Gas Poisoning") OR MESH.EXACT("Water Intoxication") OR MESH.EXACT("Poisoning") OR MESH.EXACT("Chemically-Induced Disorders") OR MESH.EXACT("Heavy Metal Poisoning") OR MESH.EXACT("Plant Poisoning"))) AND (MESH.EXACT("Cadmium") OR MJEMB.EXACT("cadmium") OR TI(Cadmium))) OR MESH.EXACT("Cadmium -- adverse effects") OR MESH.EXACT("Cadmium -- toxicity") OR MESH.EXACT("Cadmium Poisoning") OR MJEMB.EXACT("cadmium poisoning") OR TI("cadmium poisoning") OR ("cadmium toxicity") OR ("cadmium induced"))		
ET	Etape 6		
Valeurs de référence		2016 – 03/2024	87
Étape 7			
ET			
Étape 8	MESH.EXACT("Reference Values") OR MJEMB.EXACT("reference value") OR MJEMB.EXACT("threshold limit value") OR MESH.EXACT("Threshold Limit Values") OR MESH.EXACT("Maximum Tolerated Dose") OR MJEMB.EXACT("maximum tolerated dose") OR TI("reference value") OR TI("reference values") OR TI("tolerated dose") OR TI("tolerated doses") OR TI(threshold) OR AB("reference value") OR AB("reference values") OR AB("tolerated dose") OR AB("tolerated doses") OR AB(threshold)		
Dépistage		2016 – 03/2024	230
Étape 4 OR Étape 7			
ET			
Étape 9	MESH.EXACT.EXPLODE("Mass Screening") OR EMB.EXACT.EXPLODE("mass screening") OR EMB.EXACT("screening") OR TI(screen*) OR TI(test) OR TI(tests) OR TI(testing) OR TI(detection)		
Toxicocinétique		2016 – 03/2024	67
Étape 10	MESH.EXACT("Cadmium -- metabolism") OR MESH.EXACT("Cadmium -- pharmacokinetics") OR mjEMB.EXACT("cadmium -- pharmacokinetics")		
ET			
Étape 11	(MESH.EXACT("Cadmium") OR MJEMB.EXACT("cadmium") OR TI(Cadmium)) AND (MJEMB.EXACT("metabolism") OR MESH.EXACT("Metabolism") OR MESH.EXACT("Toxicokinetics") OR MJEMB.EXACT("toxicokinetics") OR MJEMB.EXACT("pharmacokinetics")		

	MESH.EXACT("Pharmacokinetics") OR TI(metabolism) OR TI(Pharmacokinetics) OR TI(toxicokinetics))		
ET	Étape 6		

Sites consultés

Dernière consultation : mars 2024

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail – ANSES

Assemblée nationale

Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF

Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques – DREES

Expertise collective INSERM

FORSAPRE

Haut Conseil de la santé publique – HCSP

Institut national de l'environnement industriel et des risques – INERIS

Institut national de recherche et de sécurité – INRS

Ministère de l'Écologie

Santé publique France

Sénat

Société française de médecine générale – SFMG

Société française de santé au travail – SFMT

Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ

Alberta Medical Association

Allied Health Evidence

American College of Physicians – ACP

Australian Clinical Practice Guidelines

Australian Government

BMJ Best Practice

British Columbia Guidelines

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH

Canadian Task Force on Preventive Health Care

Canadian Water Quality

Centers for Disease Control and Prevention – CDC

Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE

Centre for Clinical Effectiveness

Centre for Effective Practice

CMA Infobase

Cochrane Library

Commission européenne
 Committee on Toxicity
 European Food Safety Authority – EFSA
 European Medical Agency – EMA
 Food Safety and Standards Authority of India
 Government of Newfoundland and Labrador
 Guidelines International Network – GIN
 Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
 Institut national de santé publique du Québec
 Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI
 International Agency for Research on Cancer – IARC
 International Finance Corporation
 International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA
 Michigan Department of Labor and Economic Opportunity
 Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec
 National Health Services Evidence
 National Institute for Health and Care Excellence – NICE
 New Jersey Department of Health
 New Zealand Guidelines Group – NZGG
 New Zealand Ministry for Primary Industries
 Pacific Northwest Pollution Prevention Resource Center
 Portail Environnement-Santé de la Wallonie
 Public Health Agency of Canada
 Public Health England
 Republic of the Philippines Department of Environment and Natural Resources
 Safe Work Australia
 Santé Canada
 Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
 Singapore Ministry of Health
 Tripdatabase
 U.K. Department of Health
 U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry
 U.S. Department of Health and Human Services
 U.S. Environmental Protection Agency
 U.S. National Toxicology Program
 U.S. Occupational Safety and Health Administration – OSHA

U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF

United Nations Environment Programme

University of Adelaide

Veterans Affairs, Dep. of Defense Clinical Practice Guidelines

Water Quality Association

World Bank Group

World Health Organization – WHO

Références bibliographiques

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for cadmium. Atlanta: ATSDR; 2012. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>
2. USGS. Mineral commodity summaries. Cadmium. ; 2022.
3. Haut conseil de la santé publique. Définition des valeurs repères pour des contaminants des sols pollués. Le cadmium. Paris: HCSP; 2022.
4. Baize D. Teneurs totales en "métaux lourds" dans les sols français. Résultats généraux du programme ASPITET. Courrier de l'environnement de l'INRA 2000;39:39-54.
5. Pacyna JM, Pacyna EG. An assessment of global and regional emissions of trace metals to the atmosphere from anthropogenic sources worldwide. Environ Rev 2001;9:269-98.
6. Steinnes E, A.J. F. Metal contamination of natural surface soils from long-range atmospheric transport: Existing and missing knowledge. Environ Rev 2006;14:169-86.
7. Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique. Inventaire des émissions de polluants atmosphériques en France, au titre de la convention sur la pollution atmosphérique transfrontière à longue distance et de la directive européenne concernant la réduction des émissions nationales de certains polluants atmosphériques. Paris: CITEPA; 2020. https://www.citepa.org/wp-content/uploads/publications/cee-nu/UNECE_France_mars2023_13032023.pdf
8. König HP, Heinrich U, Kock H, Peters L. Effect of photocorrosion on cadmium sulfide suspensions applied in animal inhalation studies with CdS particles. Arch Environ Contam Toxicol 1992;22(1):30-5. <https://dx.doi.org/10.1007/BF00213299>
9. Delery L, Mandin C. Inventaire des données de bruit de fond dans l'air ambiant, l'air intérieur, les eaux de surface et les produits destinés à l'alimentation humaine, en France. Verneuil-en-Halatte: INERIS; 2009.
10. European Commission. Ambient air pollution by As, Cd and Ni compounds. Position paper. Luxembourg: European Commission; 2001. https://www.aces.su.se/reflab/wp-content/uploads/2016/11/as_cd_ni_position_paper.pdf
11. Bohlandt A, Schierl R, Diemer J, Koch C, Bolte G, Kiranoglu M, et al. High concentrations of cadmium, cerium and lanthanum in indoor air due to environmental tobacco smoke. Sci Total Environ 2012;414:738-41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.11.017>
12. Slezakova K, Pereira MC, Alvim-Ferraz MC. Influence of tobacco smoke on the elemental composition of indoor particles of different sizes. Atmos Environ 2009;43(3):486-93.
13. World Health Organization Regional office for Europe. Cadmium. Dans: Air quality guidelines for Europe. Copenhagen: WHO ; 2000. p. 136-42.
14. Nordberg GF, Akesson A, Nogawa K, Nordberg M. Cadmium. Dans: Nordberg GF, Costa M, ed. Handbook on the toxicology of metals. 2. London: Elsevier, Academic Press; 2022. p. 141-96.
15. World Health Organization. Cadmium. Dans: Guidelines for drinking water quality. Geneva: WHO; 2017. p. 631.
16. Belon E, Boisson M, Deportes IZ, Eglin TK, Feix I, Bispo AO, et al. An inventory of trace elements inputs to French agricultural soils. Sci Total Environ 2012;439:87-95. <https://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.09.011>
17. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Propositions de niveaux de cadmium dans les matières fertilisantes et supports de culture permettant de maîtriser la pollution des sols agricoles et la contamination des productions végétales. Maisons-Alfort: ANSES; 2018. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2015SA0140Ra-3.pdf>
18. Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie, Société Grenobloise d'études et d'applications hydrauliques. Bilan des flux de contaminants entrant dans les sols agricoles de France métropolitaine. Rapport final. Angers: ADEME/SOGREAH; 2007.
19. Denaix L, Semlali RM, Douay F. Dissolved and colloidal transfer of Cd, Pb, Zn in a silt loam soil affected by atmospheric industrial deposition. Environ Pollut 2001;114:29-38.
20. Herrero TC, Martin LFL. Evaluation of cadmium levels in fertilized soils. Bull Environ Contam Toxicol 1993;50:61-8.
21. Lindberg S, Landberg T, Greger M. A new method to detect cadmium uptake in protoplasts. Planta 2004;219(3):526-32. <https://dx.doi.org/10.1007/s00425-004-1256-z>
22. Kierulf A, Ollson C, Whitehead C, Beauchemin D, Koch I. Literature review and meta-analysis of gastric and intestinal bioaccessibility for nine inorganic elements in soils and soil-like media for use in human health risk assessment. Int J Hyg Environ Health 2022;240:113929. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.113929>
23. Denys S, Caboche J, Tack K, Rychen G, Wragg J, Cave M, et al. In vivo validation of the unified BARGE method to assess the bioaccessibility of arsenic, antimony, cadmium, and lead in soils. Environ Sci Technol 2012;46(11):6252-60. <https://dx.doi.org/10.1021/es3006942>
24. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Facteurs d'influence de la bioaccessibilité orale des métaux et métalloïdes dans les sols. Verneuil-en-Halatte: INERIS; 2021. <https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/Rapport-Ineris-DRC-19-180783-08802-v3.pdf>
25. Pelfrene A, Sahmer K, Waterlot C, Gloennec P, Douay F, Le Bot B. Evaluation of single-extraction methods to estimate the oral bioaccessibility of metal(loid)s in soils. Sci Total Environ 2020;727:138553. <https://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138553>
26. Baize D, Deslais W, Gaiffe M. Anomalies naturelles en cadmium dans les sols de France. Etudes et Gestion des Sols 1999;6(2):85-104.
27. Birke M, Reinman C, Rauch U, Ladenberger A, Demetriades A, Jähne-Klingberg F, et al. GEMAS. Cadmium distribution and its sources in agricultural and grazing land soil of Europe. Original data versus clr-transformed data. J Geochem Explor 2017;173:13-30.

28. Huang L, Wang Q, Zhou Q, Ma L, Wu Y, Liu Q, *et al.* Cadmium uptake from soil and transport by leafy vegetables: A meta-analysis. *Environ Pollut* 2020;264:114677. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114677>
29. Li H, Luo N, Li YW, Cai QY, Li HY, Mo CH, Wong MH. Cadmium in rice: Transport mechanisms, influencing factors, and minimizing measures. *Environ Pollut* 2017;224:622-30. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2017.01.087>
30. Kong L, Guo Z, Peng C, Xiao X, He Y. Factors influencing the effectiveness of liming on cadmium reduction in rice: A meta-analysis and decision tree analysis. *Sci Total Environ* 2021;779:146477. <https://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146477>
31. Ma JF, Shen RF, Shao JF. Transport of cadmium from soil to grain in cereal crops: A review. *Pedosphere* 2021;31(1):3-10.
32. Ding X, Jiang J, Wang Y, Wang W, Ru B. Bioconcentration of cadmium in water hyacinth (*Eichhornia crassipes*) in relation to thiol group content. *Environ Pollut* 1994;84(1):93-6. [https://dx.doi.org/10.1016/0269-7491\(94\)90075-2](https://dx.doi.org/10.1016/0269-7491(94)90075-2)
33. Wade J, Ac-Pangan M, Favoretto VR, Taylor AJ, Engeseth N, Margenot AJ. Drivers of cadmium accumulation in *Theobroma cacao* L. beans: A quantitative synthesis of soil-plant relationships across the Cacao Belt. *PLoS One* 2022;17(2):e0261989. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0261989>
34. Banach JL, Hoek-van den Hil EF, van der Fels-Klerx HJ. Food safety hazards in the European seaweed chain. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2020;19(2):332-64. <https://dx.doi.org/10.1111/1541-4337.12523>
35. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Avis de l'Anses relatif à la teneur maximale en cadmium, pour les algues destinées à l'alimentation humaine. Maisons-Alfort: ANSES; 2020. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2017SA0070.pdf>
36. Chiocchetti G, Jadan-Piedra C, Velez D, Devesa V. Metal(loid) contamination in seafood products. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57(17):3715-28. <https://dx.doi.org/10.1080/10408398.2016.1161596>
37. European Food Safety Authority, Alexander J, Benford D, Cockburn A, Cravedi JP, Dogliotti E, *et al.* Cadmium in food. Scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain. *EFSA J* 2009;980:1-139. <https://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2009.980>
38. European Food Safety Authority. Cadmium dietary exposure in the European population. *EFSA J* 2012;10(1):1-37. <https://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2551>
39. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Etude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2). Tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-oestrogènes. Maisons-Alfort: ANSES; 2011. <https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER2006sa0361Ra1.pdf>
40. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Etude de l'alimentation totale infantile. Tome 2-Partie 2. Composés inorganiques. Maisons-Alfort: ANSES; 2016. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part2.pdf>
41. Plateforme de surveillance de la chaîne alimentaire. Surveillance du cadmium dans la chaîne alimentaire. Rapport final du groupe de travail. : Plateforme SCA; 2023.
42. Tjalve H, Henriksson J, Tallkvist J, Larsson BS, Lindquist NG. Uptake of manganese and cadmium from the nasal mucosa into the central nervous system via olfactory pathways in rats. *Pharmacol Toxicol* 1996;79(6):347-56. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0773.1996.tb00021.x>
43. Tallkvist J, Bowlus CL, Lonnnerdal B. DMT1 gene expression and cadmium absorption in human absorptive enterocytes. *Toxicol Lett* 2001;122(2):171-7. [https://dx.doi.org/10.1016/s0378-4274\(01\)00363-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0378-4274(01)00363-0)
44. Kim DW, Kim KY, Choi BS, Youn P, Ryu DY, Klaassen CD, Park JD. Regulation of metal transporters by dietary iron, and the relationship between body iron levels and cadmium uptake. *Arch Toxicol* 2007;81(5):327-34. <https://dx.doi.org/10.1007/s00204-006-0160-7>
45. Min KS, Ueda H, Kihara T, Tanaka K. Increased hepatic accumulation of ingested Cd is associated with upregulation of several intestinal transporters in mice fed diets deficient in essential metals. *Toxicol Sci* 2008;106(1):284-9. <https://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfn146>
46. Flanagan PR, McLellan JS, Haist J, Cherian G, Chamberlain MJ, Valberg LS. Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology* 1978;74(5 Pt 1):841-6.
47. Ohta H, Ohba K. Involvement of metal transporters in the intestinal uptake of cadmium. *J Toxicol Sci* 2020;45(9):539-48. <https://dx.doi.org/10.2131/its.45.539>
48. Moon J. The role of vitamin D in toxic metal absorption: a review. *J Am Coll Nutr* 1994;13(6):559-64. <https://dx.doi.org/10.1080/07315724.1994.10718447>
49. Pigman EA, Blanchard J, Laird HE, 2nd. A study of cadmium transport pathways using the Caco-2 cell model. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;142(2):243-7. <https://dx.doi.org/10.1006/taap.1996.8039>
50. Schwalfenberg GK, Genuis SJ. Vitamin D, Essential Minerals, and Toxic Elements: Exploring Interactions between Nutrients and Toxicants in Clinical Medicine. *ScientificWorldJournal* 2015;2015:318595. <https://dx.doi.org/10.1155/2015/318595>
51. Roy M, Malarbet JL, Courtay C. Débits respiratoires et activités quotidiennes : paramètres de l'exposition aux substances inhalées. *Radioprotection* 1993;28(3):279-90.
52. Sugita M, Izuno T, Tatemichi M, Otahara Y. Cadmium absorption from smoking cigarettes: Calculation using recent findings from Japan. *Environ Health Prev Med* 2001;6(3):154-9. <https://dx.doi.org/10.1007/BF02897963>
53. U.S. Environmental Protection Agency. Update of chapter 5 of the exposure factors handbook. Soil and dust ingestion. Washington: US-EPA; 2017. https://www.epa.gov/sites/default/files/2018-01/documents/efh-chapter05_2017.pdf
54. Oomen AG, Janssen PJCM, Dusseldorp A, Noorlander CW. Exposure to chemicals via house dust. Bilthoven: RIVM; 2008.
55. Cao S, Duan X, Zhao X, Chen Y, Wang B, Sun C, *et al.* Health risks of children's cumulative and aggregative exposure to metals and metalloids in a typical urban environment in China. *Chemosphere* 2016;147:404-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.12.134>

56. Han X, Lu X, Qinggeletu, Wu Y. Health Risks and Contamination Levels of Heavy Metals in Dusts from Parks and Squares of an Industrial City in Semi-Arid Area of China. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(8).
<https://dx.doi.org/10.3390/ijerph14080886>
57. Manjon I, Ramirez-Andreotta MD, Saez AE, Root RA, Hild J, Janes MK, Alexander-Ozinskas A. Ingestion and inhalation of metal(loid)s through preschool gardening: An exposure and risk assessment in legacy mining communities. *Sci Total Environ* 2020;718:134639.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134639>
58. Delgado-Iniesta MJ, Marin-Sanleandro P, Diaz-Pereira E, Bautista F, Romero-Munoz M, Sanchez-Navarro A. Estimation of Ecological and Human Health Risks Posed by Heavy Metals in Street Dust of Madrid City (Spain). *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(9).
<https://dx.doi.org/10.3390/ijerph19095263>
59. Kabamba M, Tuakuila J. Toxic metal (Cd, Hg, Mn, Pb) partition in the maternal/foetal unit: A systematic mini - review of recent epidemiological studies. *Toxicol Lett* 2020;332:20-6.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.06.007>
60. Esteban-Vasallo MD, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G, Pérez-Gómez B. Mercury, cadmium, and lead levels in human placenta: a systematic review. *Environ Health Perspect* 2012;120(10):1369-77.
<https://dx.doi.org/10.1289/ehp.1204952>
61. Rebelo FM, Caldas ED. Arsenic, lead, mercury and cadmium: Toxicity, levels in breast milk and the risks for breastfed infants. *Environ Res* 2016;151:671-88.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.08.027>
62. Radisch B, Luck W, Nau H. Cadmium concentrations in milk and blood of smoking mothers. *Toxicol Lett* 1987;36(2):147-52.
[https://dx.doi.org/10.1016/0378-4274\(87\)90178-0](https://dx.doi.org/10.1016/0378-4274(87)90178-0)
63. Hallen IP, Jorhem L, Lagerkvist BJ, Oskarsson A. Lead and cadmium levels in human milk and blood. *Sci Total Environ* 1995;166:149-55.
[https://dx.doi.org/10.1016/0048-9697\(95\)04523-4](https://dx.doi.org/10.1016/0048-9697(95)04523-4)
64. Kjellstrom T, Nordberg GF. A kinetic model of cadmium metabolism in the human being. *Environ Res* 1978;16(1-3):248-69.
[https://dx.doi.org/10.1016/0013-9351\(78\)90160-3](https://dx.doi.org/10.1016/0013-9351(78)90160-3)
65. Nordberg GF, Kjellstrom T. Metabolic model for cadmium in man. *Environ Health Perspect* 1979;28:211-7.
<https://dx.doi.org/10.1289/ehp.7928211>
66. Elinder CG, Lind B, Kjellstrom T, Linnman L, Friberg L. Cadmium in kidney cortex, liver, and pancreas from Swedish autopsies. Estimation of biological half time in kidney cortex, considering calorie intake and smoking habits. *Arch Environ Health* 1976;31(6):292-302.
<https://dx.doi.org/10.1080/00039896.1976.10667239>
67. Elinder CG, Kjellstrom T, Linnman L, Pershagen G. Urinary excretion of cadmium and zinc among persons from Sweden. *Environ Res* 1978;15(3):473-84.
[https://dx.doi.org/10.1016/0013-9351\(78\)90126-3](https://dx.doi.org/10.1016/0013-9351(78)90126-3)
68. Choudhury H, Harvey T, Thayer WC, Lockwood TF, Stiteler WM, Goodrum PE, et al. Urinary cadmium elimination as a biomarker of exposure for evaluating a cadmium dietary exposure--biokinetics model. *J Toxicol Environ Health A* 2001;63(5):321-50.
<https://dx.doi.org/10.1080/15287390152103643>
69. Diamond GL, Thayer WC, Choudhury H. Pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) modeling of risks of kidney toxicity from exposure to cadmium: estimates of dietary risks in the U.S. population. *J Toxicol Environ Health A* 2003;66(22):2141-64.
<https://dx.doi.org/10.1080/15287390390227589>
70. Amzal B, Julin B, Vahter M, Wolk A, Johanson G, Akesson A. Population toxicokinetic modeling of cadmium for health risk assessment. *Environ Health Perspect* 2009;117(8):1293-301.
<https://dx.doi.org/10.1289/ehp.0800317>
71. Ruiz P, Mumtaz M, Osterloh J, Fisher J, Fowler BA. Interpreting NHANES biomonitoring data, cadmium. *Toxicol Lett* 2010;198(1):44-8.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.04.022>
72. Bechaux C, Bodin L, Clemençon S, Crepet A. PBPK and population modelling to interpret urine cadmium concentrations of the French population. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;279(3):364-72.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2014.06.026>
73. Leconte S, Rousselle C, Bodin L, Clinard F, Carne G. Refinement of health-based guidance values for cadmium in the French population based on modelling. *Toxicol Lett* 2021;340:43-51.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.12.021>
74. Berglund M, Akesson A, Nermell B, Vahter M. Intestinal absorption of dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. *Environ Health Perspect* 1994;102(12):1058-66.
<https://dx.doi.org/10.1289/ehp.941021058>
75. Ju YR, Chen WY, Liao CM. Assessing human exposure risk to cadmium through inhalation and seafood consumption. *J Hazard Mater* 2012;227-228:353-61.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.05.060>
76. Dede E, Tindall MJ, Cherrie JW, Hankin S, Collins C. Physiologically-based pharmacokinetic and toxicokinetic models for estimating human exposure to five toxic elements through oral ingestion. *Environ Toxicol Pharmacol* 2018;57:104-14.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2017.12.003>
77. Qing Y, Yang J, Zhang Q, Zhu Y, Ruiz P, Wu M, et al. Bayesian toxicokinetic modeling of cadmium exposure in Chinese population. *J Hazard Mater* 2021;413:125465.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125465>
78. Pouillot R, Farakos SS, Spungen J, Schaefer HR, Flannery BM, Van Doren JM. Cadmium physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models for forward and reverse dosimetry: Review, evaluation, and adaptation to the U.S. population. *Toxicol Lett* 2022;367:67-75.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2022.07.812>
79. Shank KE, Vetter RJ, Ziemer PL. A mathematical model of cadmium transport in a biological system. *Environ Res* 1977;13(2):209-14.
[https://dx.doi.org/10.1016/0013-9351\(77\)90097-4](https://dx.doi.org/10.1016/0013-9351(77)90097-4)
80. Gunn SA, Gould TC, Anderson WA. Selectivity of organ response to cadmium injury and various protective measures. *J Pathol Bacteriol* 1968;96(1):89-96.
<https://dx.doi.org/10.1002/path.1700960110>
81. Matsubara-Khan J. Compartmental analysis for the evaluation of biological half-lives of cadmium and mercury in mouse organs. *Environ Res* 1974;7:54-67.

82. Thomsen C, Cequier E, Perez Luzardo O, Kasper-Sonnenberg M, Koch H, Haug LS. Prioritised list of biomarkers, matrices and analytical methods, for the 1st prioritisation round of substances. : HBM4EU; 2017.
<https://www.hbm4eu.eu/wp-content/uploads/2018/09/Deliverable-9.2-Prioritised-list-of-biomarkers-matrices-and-analytical-methods-for-the-1st-prioritisation-round-of-substances.pdf>
83. Davis AC, Wu P, Zhang X, Hou X, Jones BT. Determination of cadmium in biological samples. *Appl Spectroscopy Rev* 2006;41(1):35-75.
84. Akerstrom M, Lundh T, Barregard L, Sallsten G. Effect of molybdenum oxide interference on urinary cadmium analyses. *Int Arch Occup Environ Health* 2013;86(5):615-7.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00420-013-0858-9>
85. Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A, Zeghnoun A. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance Esteban 2014-2016. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2021.
86. Jarrett JM, Xiao G, Caldwell KL, Henahan D, Shakirova G, Jones RL. Eliminating molybdenum oxide interference in urine cadmium biomonitoring using ICP-DRC-MS. *J Anal Atomic Spectrometry* 2008;23(7):962-3.
87. Schindler BK, Esteban M, Koch HM, Castano A, Koslitz S, Canas A, *et al.* The European COPHES/DEMOCOPHES project: towards transnational comparability and reliability of human biomonitoring results. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217(6):653-61.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.12.002>
88. Société française de médecine du travail, Société française de toxicologie analytique, Société de toxicologie clinique. Surveillance biologique des expositions professionnelles à des agents chimiques. Recommandations de bonne pratique. Paris: SFTA; 2016.
<https://www.societefrancaisedesanteautravail.fr/docs/actus/18/Fichier-18-1-003020.pdf>
89. Nubler S, Lopez ME, Castano A, Mol H, Schafer M, Haji-Abbas-Zarrabi K, *et al.* Interlaboratory comparison investigations (ICI) and external quality assurance schemes (EQUAS) for cadmium in urine and blood: Results from the HBM4EU project. *Int J Hyg Environ Health* 2021;234:113711.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113711>
90. Bernard A. Cadmium. Dans: WHO, ed. Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. 1. Geneva: WHO; 1996. p. 52-90.
91. Lamkarkach F, Ougier E, Rousselle C, Apel P, Lange R. Derivation of HBM guidance values (HBM-GVs) for cadmium: HBM-GV_{GenPop} for the general population and HBM-GV_{Worker} for workers : HBM4EU; 2019.
92. Lamkarkach F, Ougier E, Garnier R, Viau C, Kolossa-Gehring M, Lange R, Apel P. Human biomonitoring initiative (HBM4EU): Human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) derived for cadmium and its compounds. *Environ Int* 2021;147:106337.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2020.106337>
93. Nordberg GF, Bernard A, Diamond GL, Duffus JH, Illing P, Nordberg M, *et al.* Risk assessment of effects of cadmium on human health (IUPAC Technical report.). *Pure Appl Chem* 2018;90(4):755-808.
94. Hsieh CY, Wang SL, Fadrowski JJ, Navas-Acien A, Kuo CC. Urinary Concentration Correction Methods for Arsenic, Cadmium, and Mercury: a Systematic Review of Practice-Based Evidence. *Curr Environ Health Rep* 2019;6(3):188-99.
<https://dx.doi.org/10.1007/s40572-019-00242-8>
95. Berlin A, Alessio L, Sesana G, Dell'Orto A, Ghezzi I. Problems concerning the usefulness of adjustment of urinary cadmium for creatinine and specific gravity. *Int Arch Occup Environ Health* 1985;55(2):107-11.
<https://dx.doi.org/10.1007/BF00378372>
96. Trevisan A. Concentration adjustment of spot samples in analysis of urinary xenobiotic metabolites. *Am J Ind Med* 1990;17(5):637-42.
<https://dx.doi.org/10.1002/ajim.4700170508>
97. Trevisan A, Nicoletto G, Maso S, Grandesso G, Odynets A, Secondini L. Biological monitoring of cadmium exposure: reliability of spot urine samples. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;65(6):373-5.
<https://dx.doi.org/10.1007/BF00383246>
98. Akerstrom M, Barregard L, Lundh T, Sallsten G. The relationship between cadmium in kidney and cadmium in urine and blood in an environmentally exposed population. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;268(3):286-93.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2013.02.009>
99. Akerstrom M, Barregard L, Lundh T, Sallsten G. Variability of urinary cadmium excretion in spot urine samples, first morning voids, and 24 h urine in a healthy non-smoking population: implications for study design. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2014;24(2):171-9.
<https://dx.doi.org/10.1038/jes.2013.58>
100. Beauval N, Leroyer A, Hisbergues M, Allorge D, Maboudou P, Howsam M, Nisse C. Stability of trace element concentrations in frozen urine - Effect on different elements of more than 10 years at - 80 degrees C. *J Trace Elem Med Biol* 2022;74:127080.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127080>
101. Frery N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1: Présentation générale de l'étude, métaux et métalloïdes. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire.; 2010.
102. Frery N, Fillol C, Garnier R, Falq G, Bidondo ML, Guldner L, Zeghnoun A. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Etude ENNS 2006-2007. *Toxicol Anal Clin* 2017;29:441-82.
103. Oleko A, Fillol C, Saoudi A, Zeghnoun A, Bidondo ML, Gane J, Balicco A. Imprégnation de la population française par le cadmium. Programme national de biosurveillance. Esteban 2014-2016. Saint-Maurice: Santé publique France; 2021.
104. Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord - Pas-de-Calais region n, Richeval C, Labat L, Leroyer A. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health* 2017;220(2 Pt B):341-63.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.09.020>
105. Bérat B, de Crouy-Chanel P, Dereumeaux C, Fillol C, Gane J, Gorla S, *et al.* Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement, en France, en 2011. Tome 2. Métaux et métalloïdes. Saint-Maurice: Santé publique France; 2017.
106. Dereumeaux C, Saoudi A, Pecheux M, Berat B, de Crouy-Chanel P, Zaros C, *et al.* Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environ Int* 2016;97:56-67.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.10.013>

107. Liao KW, Pan WH, Liou SH, Sun CW, Huang PC, Wang SL. Levels and temporal variations of urinary lead, cadmium, cobalt, and copper exposure in the general population of Taiwan. *Environ Sci Pollut Res Int* 2019;26(6):6048-64. <https://dx.doi.org/10.1007/s11356-018-3911-0>
108. Centers for disease control and prevention. National report on human exposure to environmental chemicals. Biomonitoring data tables for environmental chemicals. [En ligne]. Atlanta: CDC; 2022.
109. Lee JW, Lee CK, Moon CS, Choi IJ, Lee KJ, Yi SM, *et al.* Korea National Survey for Environmental Pollutants in the Human Body 2008: heavy metals in the blood or urine of the Korean population. *Int J Hyg Environ Health* 2012;215(4):449-57. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.01.002>
110. Santé-Canada. Sixth report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada. Ottawa: Santé-Canada; 2021.
111. Blanco Munoz J, Lope V, Fernandez de Larrea-Baz N, Gomez-Ariza JL, Dierssen-Sotos T, Fernandez-Tardon G, *et al.* Levels and determinants of urinary cadmium in general population in Spain: Metal-MCC-Spain study. *Environ Res* 2022;210:112959. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2022.112959>
112. Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid V. Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(4):839-49. <https://dx.doi.org/10.1515/cclm-2012-0688>
113. Jenny-Burri J, Haldimann M, Bruschweiler BJ, Bochud M, Burnier M, Paccaud F, Dudler V. Cadmium body burden of the Swiss population. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2015;32(8):1265-72. <https://dx.doi.org/10.1080/19440049.2015.1051137>
114. Choi W, Kim S, Baek YW, Choi K, Lee K, Kim S, *et al.* Exposure to environmental chemicals among Korean adults—updates from the second Korean National Environmental Health Survey (2012-2014). *Int J Hyg Environ Health* 2017;220(2 Pt A):29-35. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.10.002>
115. Liao KW, Chen PC, Chou WC, Shiue I, Huang HI, Chang WT, Huang PC. Human biomonitoring reference values, exposure distribution, and characteristics of metals in the general population of Taiwan: Taiwan environmental survey for Toxicants (TESTs), 2013-2016. *Int J Hyg Environ Health* 2023;252:114195. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114195>
116. Snoj Tratnik J, Kocman D, Horvat M, Andersson AM, Juul A, Jacobsen E, *et al.* Cadmium exposure in adults across Europe: Results from the HBM4EU Aligned Studies survey 2014-2020. *Int J Hyg Environ Health* 2022;246:114050. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114050>
117. Jung SK, Choi W, Kim SY, Hong S, Jeon HL, Joo Y, *et al.* Profile of environmental chemicals in the Korean population—results of the Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) Cycle 3, 2015-2017. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(2). <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph19020626>
118. Yang J, Lo K, Yang A. Trends in Urinary and Blood Cadmium Levels in U.S. Adults with or without Comorbidities, 1999-2018. *Nutrients* 2022;14(4). <https://dx.doi.org/10.3390/nu14040802>
119. Wen X, Li T, Xu X. Cadmium exposure in US adults, research based on the National Health and Nutrition Examination Survey from 1988 to 2018. *Environ Sci Pollut Res Int* 2022;29(15):22293-305. <https://dx.doi.org/10.1007/s11356-021-17484-5>
120. Vogel N, Murawski A, Schmied-Tobies MIH, Rucic E, Doyle U, Kampfe A, *et al.* Lead, cadmium, mercury, and chromium in urine and blood of children and adolescents in Germany - Human biomonitoring results of the German Environmental Survey 2014-2017 (GerES V). *Int J Hyg Environ Health* 2021;237:113822. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113822>
121. Schoeters G, Verheyen VJ, Colles A, Remy S, Martin LR, Govarts E, *et al.* Internal exposure of Flemish teenagers to environmental pollutants: Results of the Flemish Environment and Health Study 2016-2020 (FLEHS IV). *Int J Hyg Environ Health* 2022;242:113972. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.113972>
122. Wiener RC, Bhandari R. Association of electronic cigarette use with lead, cadmium, barium, and antimony body burden: NHANES 2015-2016. *J Trace Elem Med Biol* 2020;62:126602. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126602>
123. Zhao D, Aravindakshan A, Hilpert M, Olmedo P, Rule AM, Navas-Acien A, Aherrera A. Metal/Metalloid Levels in Electronic Cigarette Liquids, Aerosols, and Human Biosamples: A Systematic Review. *Environ Health Perspect* 2020;128(3):36001. <https://dx.doi.org/10.1289/EHP5686>
124. McGraw KE, Nigra AE, Klett J, Sobel M, Oelsner EC, Navas-Acien A, *et al.* Blood and urinary metal levels among exclusive marijuana users in NHANES (2005-2018). *Environ Health Perspect* 2023;131(8):87019. <https://dx.doi.org/10.1289/EHP12074>
125. Cesbron A, Sausseureau E, Mahieu L, Couland I, Guerbet M, Goulle JP. Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol* 2013;37(7):401-5. <https://dx.doi.org/10.1093/jat/bkt046>
126. Eom SY, Lee YS, Lee SG, Seo MN, Choi BS, Kim YD, *et al.* Lead, Mercury, and Cadmium Exposure in the Korean General Population. *J Korean Med Sci* 2018;33(2):e9. <https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e9>
127. Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid V. Reference values of trace elements in blood and/or plasma in adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med* 2021;59(4):729-42. <https://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-1019>
128. Goulle JP, Le Roux P, Castanet M, Mahieu L, Guyet-Job S, Guerbet M. Metallic Profile of Whole Blood and Plasma in a Series of 99 Healthy Children. *J Anal Toxicol* 2015;39(9):707-13. <https://dx.doi.org/10.1093/jat/bkv088>
129. Kim NS, Ahn J, Lee BK, Park J, Kim Y. Environmental exposures to lead, mercury, and cadmium among South Korean teenagers (KNHANES 2010-2013): Body burden and risk factors. *Environ Res* 2017;156:468-76. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2017.04.009>
130. Moon CS. Blood concentrations and dietary intake of Cd among general population in South Korea. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:152.

131. Ahn J, Kim NS, Lee BK, Oh I, Kim Y. Changes of atmospheric and blood concentrations of lead and cadmium in the general population of South Korea from 2008 to 2017. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(12).
<https://dx.doi.org/10.3390/ijerph16122096>
132. Garner R, Levallois P. Cadmium levels and sources of exposure among Canadian adults. *Health Rep* 2016;27(2):10-8.
133. Garnier R. Cadmium. Dans: Baud F, Garbier R, ed. *Toxicologie clinique*. Paris: Lavoisier Médecine; 2017. p. 1073-8.
134. Townshend RH. Acute cadmium pneumonitis: a 17-year follow-up. *Br J Ind Med* 1982;39(4):411-2.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.39.4.411>
135. Beton DC, Andrews GS, Davies HJ, Howells L, Smith GF. Acute cadmium fume poisoning. Five cases with one death from renal necrosis. *Br J Ind Med* 1966;23(4):292-301.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.23.4.292>
136. Yates DH, Goldman KP. Acute cadmium poisoning in a foreman plater welder. *Br J Ind Med* 1990;47(6):429-31.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.47.6.429>
137. Guo ZL, Wang JY, Gong LL, Gan S, Gu CM, Wang SS. Association between cadmium exposure and urolithiasis risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(1):e9460.
<https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000009460>
138. Elinder CG, Edling C, Lindberg E, Kagedal B, Vesterberg O. Assessment of renal function in workers previously exposed to cadmium. *Br J Ind Med* 1985;42(11):754-60.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.42.11.754>
139. Jarup L, Persson B, Elinder CG. Decreased glomerular filtration rate in solderers exposed to cadmium. *Occup Environ Med* 1995;52(12):818-22.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.52.12.818>
140. Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamaya H, Ishizaki M, Yamada Y, Nogawa K. Progress of renal dysfunction in inhabitants environmentally exposed to cadmium. *Arch Environ Health* 1988;43(3):213-7.
<https://dx.doi.org/10.1080/00039896.1988.9934935>
141. Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Renal tubular function after reduction of environmental cadmium exposure: a ten-year follow-up. *Arch Environ Health* 1993;48(3):157-63.
<https://dx.doi.org/10.1080/00039896.1993.9940814>
142. Cai Y, Aoshima K, Katoh T, Teranishi H, Kasuya M. Renal tubular dysfunction in male inhabitants of a cadmium-polluted area in Toyama, Japan--an eleven-year follow-up study. *J Epidemiol* 2001;11(4):180-9.
<https://dx.doi.org/10.2188/jea.11.180>
143. Liang Y, Lei L, Nilsson J, Li H, Nordberg M, Bernard A, *et al*. Renal function after reduction in cadmium exposure: an 8-year follow-up of residents in cadmium-polluted areas. *Environ Health Perspect* 2012;120(2):223-8.
<https://dx.doi.org/10.1289/ehp.1103699>
144. Bernard A. Renal dysfunction induced by cadmium: biomarkers of critical effects. *Biometals* 2004;17(5):519-23.
<https://dx.doi.org/10.1023/b:biom.0000045731.75602.b9>
145. Byber K, Lison D, Verougstraete V, Dressel H, Hotz P. Cadmium or cadmium compounds and chronic kidney disease in workers and the general population: a systematic review. *Crit Rev Toxicol* 2016;46(3):191-240.
<https://dx.doi.org/10.3109/10408444.2015.1076375>
146. Nakagawa H, Nishijo M, Morikawa Y, Miura K, Tawara K, Kuriwaki J, *et al*. Urinary cadmium and mortality among inhabitants of a cadmium-polluted area in Japan. *Environ Res* 2006;100(3):323-9.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2005.08.014>
147. Nishijo M, Morikawa Y, Nakagawa H, Tawara K, Miura K, Kido T, *et al*. Causes of death and renal tubular dysfunction in residents exposed to cadmium in the environment. *Occup Environ Med* 2006;63(8):545-50.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.2006.026591>
148. Hellstrom L, Elinder CG, Dahlberg B, Lundberg M, Jarup L, Persson B, Axelson O. Cadmium exposure and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38(5):1001-8.
<https://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2001.28589>
149. Koizumi N, Ohashi F, Ikeda M. Lack of correlation between cadmium level in local brown rice and renal failure mortality among the residents: a nation-wide analysis in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;83(3):333-9.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00420-009-0472-z>
150. Sommar JN, Svensson MK, Bjor BM, Elmstahl SI, Hallmans G, Lundh T, *et al*. End-stage renal disease and low level exposure to lead, cadmium and mercury: a population-based, prospective nested case-referent study in Sweden. *Environ Health* 2013;12:9.
<https://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-12-9>
151. Bernard A, Lauwerys R. Cadmium, NAG activity, and beta 2-microglobulin in the urine of cadmium pigment workers. *Br J Ind Med* 1989;46(9):679-80.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.46.9.679>
152. European Food Safety Authority, Amzal B, Christoph E, Dorne JL. Meta-analysis of dose-effect relationship of cadmium for benchmark dose evaluation. *EFSA J* 2009;254:1-62.
<https://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2009.254r>
153. Sand S, Victorin K, Filipsson AF. The current state of knowledge on the use of the benchmark dose concept in risk assessment. *J Appl Toxicol* 2008;28(4):405-21.
<https://dx.doi.org/10.1002/jat.1298>
154. International Program on Chemical Safety. Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: Guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. Geneva: WHO; 2005.
155. Mueller U, Agudo A, Akesson A, Carrington C, Egan SK, Rao MV, Schlatter J. Cadmium (addendum). Dans: FAO, WHO, ed. *WHO Food additives series: 64. Safety evaluation of certain food additives and contaminants*. Geneva: WHO; 2011. p. 307-80.
156. European Food Safety Authority, Alexander J, Benford D, Boobi AR, Ceccatelli S, Di Domenico A, *et al*. Statement on tolerable weekly intake for cadmium. *EFSA J* 2011;9(2):1-19.
<https://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2011.1975>
157. Jarup L, Hellstrom L, Alfven T, Carlsson MD, Grubb A, Persson B, *et al*. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med* 2000;57(10):668-72.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.57.10.668>
158. Liu C, Li Y, Zhu C, Dong Z, Zhang K, Zhao Y, Xu Y. Benchmark dose for cadmium exposure and elevated N-acetyl-beta-D-glucosaminidase: a meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016;23(20):20528-38.

159. Cadmium pollution and Itai-itai disease. *Lancet* 1971;1(7695):382-3.

160. Nogawa K, Ishizaki A, Fukushima M, Shibata I, Hagino N. Studies on the women with acquired Fanconi syndrome observed in the Ichi river basin polluted by cadmium. Is this Itai-itai disease? *Environ Res* 1975;10(2):280-307. [https://dx.doi.org/10.1016/0013-9351\(75\)90090-0](https://dx.doi.org/10.1016/0013-9351(75)90090-0)

161. Staessen JA, Roels HA, Emelianov D, Kuznetsova T, Thijs L, Vangronsveld J, Fagard R. Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. Public Health and Environmental Exposure to Cadmium (PheeCad) Study Group. *Lancet* 1999;353(9159):1140-4. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)09356-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(98)09356-8)

162. Wang H, Zhu G, Shi Y, Weng S, Jin T, Kong Q, Nordberg GF. Influence of environmental cadmium exposure on forearm bone density. *J Bone Miner Res* 2003;18(3):553-60. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.3.553>

163. Jin T, Nordberg G, Ye T, Bo M, Wang H, Zhu G, *et al.* Osteoporosis and renal dysfunction in a general population exposed to cadmium in China. *Environ Res* 2004;96(3):353-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2004.02.012>

164. Chen X, Zhu G, Jin T, Akesson A, Bergdahl IA, Lei L, *et al.* Changes in bone mineral density 10 years after marked reduction of cadmium exposure in a Chinese population. *Environ Res* 2009;109(7):874-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2009.06.003>

165. Alfven T, Elinder CG, Carlsson MD, Grubb A, Hellstrom L, Persson B, *et al.* Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15(8):1579-86. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.8.1579>

166. Alfven T, Elinder CG, Hellstrom L, Lagarde F, Jarup L. Cadmium exposure and distal forearm fractures. *J Bone Miner Res* 2004;19(6):900-5. <https://dx.doi.org/10.1359/JBMR.040202>

167. Engstrom A, Michaelsson K, Suwazono Y, Wolk A, Vahter M, Akesson A. 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;26(3):486-95. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.224>

168. Engstrom A, Michaelsson K, Vahter M, Julin B, Wolk A, Akesson A. Associations between dietary cadmium exposure and bone mineral density and risk of osteoporosis and fractures among women. *Bone* 2012;50(6):1372-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2012.03.018>

169. Wallin M, Sallsten G, Fabricius-Lagging E, Ohn C, Lundh T, Barregard L. Kidney cadmium levels and associations with urinary calcium and bone mineral density: a cross-sectional study in Sweden. *Environ Health* 2013;12:22. <https://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-12-22>

170. Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Karlsson MK, Lorentzon M, *et al.* 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;31(4):732-41. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2743>

171. Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Sundh D, Lorentzon M, *et al.* Low-level cadmium exposure is associated with decreased cortical thickness, cortical area and trabecular

bone volume fraction in elderly men: The MrOS Sweden study. *Bone* 2021;143:115768. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2020.115768>

172. Tagt J, Helte E, Donat-Vargas C, Larsson SC, Michaelsson K, Wolk A, *et al.* Long-term cadmium exposure and fractures, cardiovascular disease, and mortality in a prospective cohort of women. *Environ Int* 2022;161:107114. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2022.107114>

173. Gallagher CM, Kovach JS, Meliker JR. Urinary cadmium and osteoporosis in U.S. Women >or= 50 years of age: NHANES 1988-1994 and 1999-2004. *Environ Health Perspect* 2008;116(10):1338-43. <https://dx.doi.org/10.1289/ehp.11452>

174. Wu Q, Magnus JH, Hentz JG. Urinary cadmium, osteopenia, and osteoporosis in the US population. *Osteoporos Int* 2010;21(8):1449-54. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-1111-y>

175. Schutte R, Nawrot TS, Richart T, Thijs L, Vanderschueren D, Kuznetsova T, *et al.* Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women: a population study. *Environ Health Perspect* 2008;116(6):777-83. <https://dx.doi.org/10.1289/ehp.11167>

176. Shin M, Paek D, Yoon C. The relationship between the bone mineral density and urinary cadmium concentration of residents in an industrial complex. *Environ Res* 2011;111(1):101-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2010.11.010>

177. Burm E, Ha M, Kwon HJ. Association between blood cadmium level and bone mineral density reduction modified by renal function in young and middle-aged men. *J Trace Elem Med Biol* 2015;32:60-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.06.002>

178. Honda R, Tsuritani I, Noborisaka Y, Suzuki H, Ishizaki M, Yamada Y. Urinary cadmium excretion is correlated with calcaneal bone mass in Japanese women living in an urban area. *Environ Res* 2003;91(2):63-70. [https://dx.doi.org/10.1016/s0013-9351\(02\)00035-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0013-9351(02)00035-x)

179. Nawrot T, Geusens P, Nulens TS, Nemery B. Occupational cadmium exposure and calcium excretion, bone density, and osteoporosis in men. *J Bone Miner Res* 2010;25(6):1441-5. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.22>

180. James KA, Meliker JR. Environmental cadmium exposure and osteoporosis: a review. *Int J Public Health* 2013;58(5):737-45. <https://dx.doi.org/10.1007/s00038-013-0488-8>

181. Alfven T, Jarup L, Elinder CG. Cadmium and lead in blood in relation to low bone mineral density and tubular proteinuria. *Environ Health Perspect* 2002;110(7):699-702. <https://dx.doi.org/10.1289/ehp.110-1240916>

182. Cho GJ, Park HT, Shin JH, Hur JY, Kim SH, Lee KW, Kim T. The relationship between blood mercury level and osteoporosis in postmenopausal women. *Menopause* 2012;19:576-81.

183. Pollack AZ, Mumford SL, Wactawski-Wende J, Yeung E, Mendola P, Mattison DR, Schisterman EF. Bone mineral density and blood metals in premenopausal women. *Environ Res* 2013;120:76-81. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2012.06.001>

184. Chen X, Wang K, Wang Z, Gan C, He P, Liang Y, *et al.* Effects of lead and cadmium co-exposure on bone mineral density in a Chinese population. *Bone* 2014;63:76-80.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2014.02.017>
185. Choi WJ, Han SH. Blood Cadmium Is Associated with Osteoporosis in Obese Males but Not in Non-Obese Males: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(10):12144-57.
<https://dx.doi.org/10.3390/ijerph121012144>
186. Van Larebeke N, Sioen I, Hond ED, Nelen V, Van de Mieroop E, Nawrot T, *et al.* Internal exposure to organochlorine pollutants and cadmium and self-reported health status: a prospective study. *Int J Hyg Environ Health* 2015;218(2):232-45.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.11.002>
187. Lim HS, Lee HH, Kim TH, Lee BR. Relationship between Heavy Metal Exposure and Bone Mineral Density in Korean Adult. *J Bone Metab* 2016;23(4):223-31.
<https://dx.doi.org/10.11005/jbm.2016.23.4.223>
188. Lv Y, Wang P, Huang R, Liang X, Wang P, Tan J, *et al.* Cadmium exposure and osteoporosis: A population-based study and benchmark dose estimation in Southern China. *J Bone Miner Res* 2017;32(10):1990-2000.
<https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3151>
189. Chen X, Wang Z, Zhu G, Nordberg GF, Jin T, Ding X. The association between cumulative cadmium intake and osteoporosis and risk of fracture in a Chinese population. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2019;29(3):435-43.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41370-018-0057-6>
190. Jalili C, Kazemi M, Taheri E, Mohammadi H, Boozari B, Hadi A, Moradi S. Exposure to heavy metals and the risk of osteopenia or osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2020;31(9):1671-82.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00198-020-05429-6>
191. Li D, Lin H, Zhang M, Meng J, Hu L, Yu B. Urine Cadmium as a Risk Factor for Osteoporosis and Osteopenia: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:648902.
<https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.648902>
192. Kim YD, Yim DH, Eom SY, Moon SI, Park CH, Kim GB, *et al.* Differences in the susceptibility to cadmium-induced renal tubular damage and osteoporosis according to sex. *Environ Toxicol Pharmacol* 2014;38(1):272-8.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2014.06.002>
193. Kunioka CT, Manso MC, Carvalho M. Association between environmental cadmium exposure and osteoporosis risk in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20.
194. La-Up A, Mahasakpan P, Saengow U. The current status of osteoporosis after 15 years of reduced cadmium exposure among residents living in cadmium-contaminated areas in northwestern Thailand. *Environ Sci Pollut Res Int* 2021;28(16):20121-7.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11356-020-12118-8>
195. Cheng X, Niu Y, Ding Q, Yin X, Huang G, Peng J, Song J. Cadmium Exposure and Risk of Any Fracture: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(10):e2932.
<https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000002932>
196. Zhu G, Wang H, Shi Y, Weng S, Jin T, Kong Q, Nordberg GF. Environmental cadmium exposure and forearm bone density. *Biomaterials* 2004;17(5):499-503.
<https://dx.doi.org/10.1023/b:biom.0000045728.80518.d9>
197. Thomas LD, Michaelsson K, Julin B, Wolk A, Akesson A. Dietary cadmium exposure and fracture incidence among men: a population-based prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2011;26(7):1601-8.
<https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.386>
198. Dahl C, Sogaard AJ, Tell GS, Flaten TP, Hongve D, Omsland TK, *et al.* Do cadmium, lead, and aluminum in drinking water increase the risk of hip fractures? A NOREPOS study. *Biol Trace Elem Res* 2014;157(1):14-23.
<https://dx.doi.org/10.1007/s12011-013-9862-x>
199. Sommar JN, Pettersson-Kymmer U, Lundh T, Svensson O, Hallmans G, Bergdahl IA. Hip fracture risk and cadmium in erythrocytes: a nested case-control study with prospectively collected samples. *Calcif Tissue Int* 2014;94(2):183-90.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00223-013-9796-5>
200. Qing Y, Yang J, Chen Y, Shi C, Zhang Q, Ning Z, *et al.* Urinary cadmium in relation to bone damage: Cadmium exposure threshold dose and health-based guidance value estimation. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021;226:112824.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112824>
201. Akesson A, Bjellerup P, Lundh T, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, *et al.* Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect* 2006;114(6):830-4.
<https://dx.doi.org/10.1289/ehp.8763>
202. Bhattacharyya MH. Cadmium osteotoxicity in experimental animals: mechanisms and relationship to human exposures. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;238(3):258-65.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2009.05.015>
203. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Exposition au cadmium. Propositions de valeurs toxicologiques de référence par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques (sang, urines...). Maisons-Alfort: ANSES; 2017.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2015SA0140Ra-1.pdf>
204. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Avis de l'Anses relatif à l'exposition au cadmium (CAS n° 7440-43-9). Propositions de valeurs toxicologiques de référence (VTR) par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques (sang, urine,...) et de niveaux de cadmium dans les matières fertilisantes et supports de culture permettant de maîtriser la pollution des sols agricoles et la contamination des productions végétales. Maisons-Alfort: ANSES; 2019.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2015SA0140.pdf>
205. Pouillot R, Santillana Farakos S, Van Doren JM. Modeling the risk of low bone mass and osteoporosis as a function of urinary cadmium in U.S adults aged 50-79 years. *Environ Res* 2022;212(Pt B):113315.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2022.113315>
206. Suwazono Y, Sand S, Vahter M, Filipsson AF, Skerfving S, Lidfeldt J, Akesson A. Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans. *Environ Health Perspect* 2006;114(7):1072-6.
<https://dx.doi.org/10.1289/ehp.9028>
207. Xie R, Liu Y, Wang J, Zhang C, Xiao M, Liu M, Zhang Y. Race and Gender Differences in the Associations Between Cadmium Exposure and Bone Mineral Density in US Adults. *Biol Trace Elem Res* 2022.
<https://dx.doi.org/10.1007/s12011-022-03521-y>

208. Sughis M, Penders J, Haufroid V, Nemery B, Nawrot TS. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in children: a cross-sectional study. *Environ Health* 2011;10:104. <https://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-10-104>
209. Malin Igra A, Vahter M, Raqib R, Kippler M. Early-Life Cadmium Exposure and Bone-Related Biomarkers: A Longitudinal Study in Children. *Environ Health Perspect* 2019;127(3):37003. <https://dx.doi.org/10.1289/EHP3655>
210. European Chemicals Agency. ECHA scientific report for the evaluation of limit values for cadmium and its inorganic compounds at the workplace. Helsinki: ECHA; 2020. <https://echa.europa.eu/documents/10162/2c23f940-fff8-59ab-43b1-05aad30042e>
211. Caciari T, Sancini A, Fioravanti M, Capozzella A, Casale T, Montuori L, *et al.* Cadmium and hypertension in exposed workers: A meta-analysis. *Int J Occup Med Environ Health* 2013;26(3):440-56. <https://dx.doi.org/10.2478/s13382-013-0111-5>
212. Nawrot TS, Van Hecke E, Thijs L, Richart T, Kuznetsova T, Jin Y, *et al.* Cadmium-related mortality and long-term secular trends in the cadmium body burden of an environmentally exposed population. *Environ Health Perspect* 2008;116(12):1620-8. <https://dx.doi.org/10.1289/ehp.11667>
213. Menke A, Muntner P, Silbergeld EK, Platz EA, Guallar E. Cadmium levels in urine and mortality among U.S. adults. *Environ Health Perspect* 2009;117(2):190-6. <https://dx.doi.org/10.1289/ehp.11236>
214. Li Q, Nishijo M, Nakagawa H, Morikawa Y, Sakurai M, Nakamura K, *et al.* Relationship between urinary cadmium and mortality in habitants of a cadmium-polluted area: a 22-year follow-up study in Japan. *Chin Med J (Engl)* 2011;124(21):3504-9.
215. Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Menke A, Crainiceanu CM, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Cadmium exposure and all-cause and cardiovascular mortality in the U.S. general population. *Environ Health Perspect* 2012;120(7):1017-22. <https://dx.doi.org/10.1289/ehp.1104352>
216. Tellez-Plaza M, Guallar E, Howard BV, Umans JG, Francesconi KA, Goessler W, *et al.* Cadmium exposure and incident cardiovascular disease. *Epidemiology* 2013;24(3):421-9. <https://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e31828b0631>
217. Larsson SC, Wolk A. Urinary cadmium and mortality from all causes, cancer and cardiovascular disease in the general population: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2016;45(3):782-91. <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyv086>
218. Tellez-Plaza M, Jones MR, Dominguez-Lucas A, Guallar E, Navas-Acien A. Cadmium exposure and clinical cardiovascular disease: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep* 2013;15(10):356. <https://dx.doi.org/10.1007/s11883-013-0356-2>
219. Agarwal S, Zaman T, Tuzcu EM, Kapadia SR. Heavy metals and cardiovascular disease: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2006. *Angiology* 2011;62(5):422-9. <https://dx.doi.org/10.1177/0003319710395562>
220. Everett CJ, Frithsen IL. Association of urinary cadmium and myocardial infarction. *Environ Res* 2008;106(2):284-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2007.10.009>
221. Peters JL, Perlstein TS, Perry MJ, McNeely E, Weuve J. Cadmium exposure in association with history of stroke and heart failure. *Environ Res* 2010;110(2):199-206. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2009.12.004>
222. Lee MS, Park SK, Hu H, Lee S. Cadmium exposure and cardiovascular disease in the 2005 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Res* 2011;111(1):171-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2010.10.006>
223. Tellez-Plaza M, Guallar E, Howard BV, Navas-Acien A. Cadmium and cardiovascular risk. *Epidemiology* 2013;24(5):784-5. <https://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e31829f613c>
224. Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Crainiceanu CM, Sharrett AR, Guallar E. Cadmium and peripheral arterial disease: gender differences in the 1999-2004 US National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2010;172(6):671-81. <https://dx.doi.org/10.1093/aje/kwq172>
225. Fagerberg B, Bergstrom G, Boren J, Barregard L. Cadmium exposure, intercellular adhesion molecule-1 and peripheral artery disease: a cohort and an experimental study. *BMJ Open* 2013;3(3). <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002489>
226. Tellez-Plaza M, Guallar E, Fabsitz RR, Howard BV, Umans JG, Francesconi KA, *et al.* Cadmium exposure and incident peripheral arterial disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6(6):626-33. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.000134>
227. Bao QJ, Zhao K, Guo Y, Wu XT, Yang JC, Yang MF. Environmental toxic metal contaminants and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2022;29(22):32545-65. <https://dx.doi.org/10.1007/s11356-022-18866-z>
228. Barregard L, Sallsten G, Fagerberg B, Borne Y, Persson M, Hedblad B, Engstrom G. Blood Cadmium Levels and Incident Cardiovascular Events during Follow-up in a Population-Based Cohort of Swedish Adults: The Malmo Diet and Cancer Study. *Environ Health Perspect* 2016;124(5):594-600. <https://dx.doi.org/10.1289/ehp.1509735>
229. Hecht EM, Arheart KL, Lee DJ, Hennekens CH, Hlaing WM. Interrelation of Cadmium, Smoking, and Cardiovascular Disease (from the National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol* 2016;118(2):204-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.04.038>
230. Borne Y, Fagerberg B, Persson M, Ostling G, Soderholm M, Hedblad B, *et al.* Cadmium, carotid atherosclerosis, and incidence of ischemic stroke. *J Am Heart Assoc* 2017;6(12). <https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.006415>
231. Chen C, Xun P, Tsinovoi C, McClure LA, Brockman J, MacDonald L, *et al.* Urinary cadmium concentration and the risk of ischemic stroke. *Neurology* 2018;91(4):e382-e91. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000005856>
232. Lin CH, Hsu YT, Yen CC, Chen HH, Tseng CJ, Lo YK, Chan JYH. Association between heavy metal levels and acute ischemic stroke. *J Biomed Sci* 2018;25(1):49. <https://dx.doi.org/10.1186/s12929-018-0446-0>
233. Wen Y, Huang S, Zhang Y, Zhang H, Zhou L, Li D, *et al.* Associations of multiple plasma metals with the risk of ischemic stroke: A case-control study. *Environ Int* 2019;125:125-34. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.037>

234. Jeong J, Yun SM, Kim M, Koh YH. Association of Blood Cadmium with Cardiovascular Disease in Korea: From the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2013 and 2016. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(17). <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17176288>
235. Soderholm M, Borne Y, Hedblad B, Persson M, Barregard L, Engstrom G. Blood cadmium concentration and risk of subarachnoid haemorrhage. *Environ Res* 2020;180:108826. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2019.108826>
236. Poulsen AH, Sears CG, Harrington J, Howe CJ, James KA, Roswall N, *et al.* Urinary cadmium and stroke - a case-cohort study in Danish never-smokers. *Environ Res* 2021;200:111394. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2021.111394>
237. Gallagher CM, Meliker JR. Blood and urine cadmium, blood pressure, and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2010;118(12):1676-84. <https://dx.doi.org/10.1289/ehp.1002077>
238. Staessen JA, Kuznetsova T, Roels HA, Emelianov D, Fagard R. Exposure to cadmium and conventional and ambulatory blood pressures in a prospective population study. Public Health and Environmental Exposure to Cadmium Study Group. *Am J Hypertens* 2000;13(2):146-56. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-7061\(99\)00187-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00187-9)
239. Pizent A, Jurasovic J, Telisman S. Blood pressure in relation to dietary calcium intake, alcohol consumption, blood lead, and blood cadmium in female nonsmokers. *J Trace Elem Med Biol* 2001;15(2-3):123-30. [https://dx.doi.org/10.1016/s0946-672x\(01\)80055-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0946-672x(01)80055-9)
240. Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Crainiceanu CM, Guallar E. Cadmium exposure and hypertension in the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Environ Health Perspect* 2008;116(1):51-6. <https://dx.doi.org/10.1289/ehp.10764>
241. Whittemore AS, DiCiccio Y, Provenzano G. Urinary cadmium and blood pressure: results from the NHANES II survey. *Environ Health Perspect* 1991;91:133-40. <https://dx.doi.org/10.1289/ehp.9191133>
242. Kurihara I, Kobayashi E, Suwazono Y, Uetani M, Inaba T, Oishiz M, *et al.* Association between exposure to cadmium and blood pressure in Japanese peoples. *Arch Environ Health* 2004;59(12):711-6. <https://dx.doi.org/10.1080/00039890409602957>
243. Aramjoo H, Arab-Zozani M, Feyzi A, Naghizadeh A, Aschner M, Naimabadi A, *et al.* The association between environmental cadmium exposure, blood pressure, and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2022;29(24):35682-706. <https://dx.doi.org/10.1007/s11356-021-17777-9>
244. Al-Saleh I, Shinwari N, Mashhour A, Mohamed Gel D, Ghosh MA, Shammasi Z, Al-Nasser A. Cadmium and mercury levels in Saudi women and its possible relationship with hypertension. *Biol Trace Elem Res* 2006;112(1):13-29. <https://dx.doi.org/10.1385/bter.112.1.13>
245. Boonprasert K, Ruengweeraayut R, Satarug S, Na-Bangchang K. Study on the association between environmental cadmium exposure, cytochrome P450-mediated 20-HETE, heme-oxygenase-1 polymorphism and hypertension in Thai population residing in a malaria endemic areas with cadmium pollution. *Environ Toxicol Pharmacol* 2011;31(3):416-26. <https://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2011.02.003>
246. Chen X, Zhu G, Lei L, Jin T. The association between blood pressure and blood cadmium in a Chinese population living in cadmium polluted area. *Environ Toxicol Pharmacol* 2013;36(2):595-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2013.06.006>
247. Afridi HI, Kazi TG, Talpur FN, Kazi A, Arain SS, Arain SA, *et al.* Interaction between essential elements selenium and zinc with cadmium and mercury in samples from hypertensive patients. *Biol Trace Elem Res* 2014;160(2):185-96. <https://dx.doi.org/10.1007/s12011-014-0048-y>
248. Myong JP, Kim HR, Jang TW, Lee HE, Koo JW. Association between blood cadmium levels and 10-year coronary heart disease risk in the general Korean population: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010. *PLoS One* 2014;9(11):e111909. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0111909>
249. Lee BK, Ahn J, Kim NS, Lee CB, Park J, Kim Y. Association of blood pressure with exposure to lead and cadmium: Analysis of data from the 2008-2013 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Biol Trace Elem Res* 2016;174(1):40-51. <https://dx.doi.org/10.1007/s12011-016-0699-y>
250. Park S, Choi NK. Associations of blood heavy metal levels with intraocular pressure. *Ann Epidemiol* 2016;26(8):546-50 e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2016.07.002>
251. Garner RE, Levallois P. Associations between cadmium levels in blood and urine, blood pressure and hypertension among Canadian adults. *Environ Res* 2017;155:64-72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2017.01.040>
252. Ahn J, Kim NS, Lee BK, Park J, Kim Y. Association of blood pressure with blood lead and cadmium levels in Korean adolescents: Analysis of data from the 2010-2016 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Korean Med Sci* 2018;33(44):e278. <https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e278>
253. Boonprasert K, Vesey DA, Gobe GC, Ruenweeraayut R, Johnson DW, Na-Bangchang K, Satarug S. Is renal tubular cadmium toxicity clinically relevant? *Clin Kidney J* 2018;11(5):681-7. <https://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfx153>
254. Madrigal JM, Ricardo AC, Persky V, Turyk M. Associations between blood cadmium concentration and kidney function in the U.S. population: Impact of sex, diabetes and hypertension. *Environ Res* 2019;169:180-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2018.11.009>
255. Wu W, Jiang S, Zhao Q, Zhang K, Wei X, Zhou T, *et al.* Associations of environmental exposure to metals with the risk of hypertension in China. *Sci Total Environ* 2018;622-623:184-91. <https://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.343>
256. Shi P, Jing H, Xi S. Urinary metal/metalloid levels in relation to hypertension among occupationally exposed workers. *Chemosphere* 2019;234:640-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.06.099>
257. Wu W, Liu D, Jiang S, Zhang K, Zhou H, Lu Q. Polymorphisms in gene MMP-2 modify the association of cadmium exposure with hypertension risk. *Environ Int* 2019;124:441-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.041>
258. Fagerberg B, Barregard L, Sallsten G, Forsgard N, Ostling G, Persson M, *et al.* Cadmium exposure and atherosclerotic

- carotid plaques--results from the Malmo diet and Cancer study. *Environ Res* 2015;136:67-74.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.11.004>
259. Borne Y, Barregard L, Persson M, Hedblad B, Fagerberg B, Engstrom G. Cadmium exposure and incidence of heart failure and atrial fibrillation: a population-based prospective cohort study. *BMJ Open* 2015;5(6):e007366.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007366>
260. Fagerberg B, Borne Y, Sallsten G, Smith JG, Acosta S, Persson M, *et al.* Circulating cadmium concentration and risk of aortic aneurysms: A nested case-control study within the malmo diet and cancer cohort. *Atherosclerosis* 2017;261:37-43.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.007>
261. Barregard L, Sallsten G, Harari F, Andersson EM, Forsgard N, Hjelmgren O, *et al.* Cadmium exposure and coronary artery atherosclerosis: A cross-sectional population-based study of swedish middle-aged adults. *Environ Health Perspect* 2021;129(6):67007.
<https://dx.doi.org/10.1289/EHP8523>
262. Sears CG, Eliot M, Raaschou-Nielsen O, Poulsen AH, Harrington JM, Howe CJ, *et al.* Urinary Cadmium and Incident Heart Failure: A Case-Cohort Analysis Among Never-Smokers in Denmark. *Epidemiology* 2022;33(2):185-92.
<https://dx.doi.org/10.1097/EDE.0000000000001446>
263. Edwards JR, Prozialeck WC. Cadmium, diabetes and chronic kidney disease. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;238(3):289-93.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2009.03.007>
264. Schwartz GG, Il'yasova D, Ivanova A. Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. *Diabetes Care* 2003;26(2):468-70.
<https://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.2.468>
265. Haswell-Elkins M, Imray P, Satarug S, Moore MR, O'Dea K. Urinary excretion of cadmium among Torres Strait Islanders (Australia) at risk of elevated dietary exposure through traditional foods. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007;17(4):372-7.
<https://dx.doi.org/10.1038/sj.ies.7500520>
266. Swaddiwudhipong W, Mahasakpan P, Limpatanachote P, Krintratun S. Correlations of urinary cadmium with hypertension and diabetes in persons living in cadmium-contaminated villages in northwestern Thailand: A population study. *Environ Res* 2010;110(6):612-6.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2010.06.002>
267. Son HS, Kim SG, Suh BS, Park DU, Kim DS, Yu SD, *et al.* Association of cadmium with diabetes in middle-aged residents of abandoned metal mines: the first health effect surveillance for residents in abandoned metal mines. *Ann Occup Environ Med* 2015;27:20.
<https://dx.doi.org/10.1186/s40557-015-0071-2>
268. Feng W, Cui X, Liu B, Liu C, Xiao Y, Lu W, *et al.* Association of urinary metal profiles with altered glucose levels and diabetes risk: a population-based study in China. *PLoS One* 2015;10(4):e0123742.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0123742>
269. Tangvarasittichai S, Niyomtam S, Meemark S, Pingmuangkaew P, Nunthawarasilp P. Elevated cadmium exposure associated with hypertension, diabetes and chronic kidney disease, in the population of cadmium-contaminated area. *Int J Toxicol Pharmacol Res* 2015;7(1):50-6.
270. Liu B, Feng W, Wang J, Li Y, Han X, Hu H, *et al.* Association of urinary metals levels with type 2 diabetes risk in coke oven workers. *Environ Pollut* 2016;210:1-8.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2015.11.046>
271. Saba S, Akash MSH, Rehman K, Saleem U, Fiayyaz F, Ahmad T. Assessment of heavy metals by ICP-OES and their impact on insulin stimulating hormone and carbohydrate metabolizing enzymes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2020;47(10):1682-91.
<https://dx.doi.org/10.1111/1440-1681.13353>
272. Moon SS. Association of lead, mercury and cadmium with diabetes in the Korean population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010. *Diabet Med* 2013;30(4):e143-8.
<https://dx.doi.org/10.1111/dme.12103>
273. Little BB, Reilly R, Walsh B, Vu GT. Cadmium Is Associated with Type 2 Diabetes in a Superfund Site Lead Smelter Community in Dallas, Texas. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(12).
<https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17124558>
274. Ettinger AS, Bovet P, Plange-Rhule J, Forrester TE, Lambert EV, Lupoli N, *et al.* Distribution of metals exposure and associations with cardiometabolic risk factors in the "Modeling the Epidemiologic Transition Study". *Environ Health* 2014;13:90.
<https://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-13-90>
275. Wallia A, Allen NB, Badon S, El Muayed M. Association between urinary cadmium levels and prediabetes in the NHANES 2005-2010 population. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217(8):854-60.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.06.005>
276. Nie X, Wang N, Chen Y, Chen C, Han B, Zhu C, *et al.* Blood cadmium in Chinese adults and its relationships with diabetes and obesity. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016;23(18):18714-23.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11356-016-7078-2>
277. Hansen AF, Simic A, Asvold BO, Romundstad PR, Midthjell K, Syversen T, Flaten TP. Trace elements in early phase type 2 diabetes mellitus-A population-based study. The HUNT study in Norway. *J Trace Elem Med Biol* 2017;40:46-53.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.12.008>
278. Menke A, Guallar E, Cowie CC. Metals in urine and diabetes in U.S. Adults. *Diabetes* 2016;65(1):164-71.
<https://dx.doi.org/10.2337/db15-0316>
279. Simic A, Hansen AF, Asvold BO, Romundstad PR, Midthjell K, Syversen T, Flaten TP. Trace element status in patients with type 2 diabetes in Norway: The HUNT3 Survey. *J Trace Elem Med Biol* 2017;41:91-8.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.03.001>
280. Yang A, Liu S, Cheng N, Pu H, Dai M, Ding J, *et al.* Multiple metals exposure, elevated blood glucose and dysglycemia among Chinese occupational workers. *J Diabetes Complications* 2017;31(1):101-7.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.07.022>
281. Velmurugan G, Swaminathan K, Veerasekar G, Purnell JQ, Mohanraj S, Dhivakar M, *et al.* Metals in urine in relation to the prevalence of pre-diabetes, diabetes and atherosclerosis in rural India. *Occup Environ Med* 2018;75(9):661-7.
<https://dx.doi.org/10.1136/oemed-2018-104996>
282. Moon MK, Lee I, Lee A, Park H, Kim MJ, Kim S, *et al.* Lead, mercury, and cadmium exposures are associated with obesity but not with diabetes mellitus: Korean National

- Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015-2017. *Environ Res* 2022;204(Pt A):111888.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2021.111888>
283. Barregard L, Bergstrom G, Fagerberg B. Cadmium exposure in relation to insulin production, insulin sensitivity and type 2 diabetes: a cross-sectional and prospective study in women. *Environ Res* 2013;121:104-9.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2012.11.005>
284. Borne Y, Fagerberg B, Persson M, Sallsten G, Forsgard N, Hedblad B, *et al.* Cadmium exposure and incidence of diabetes mellitus--results from the Malmo Diet and Cancer study. *PLoS One* 2014;9(11):e112277.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0112277>
285. Wang X, Karvonen-Gutierrez CA, Herman WH, Mukherjee B, Harlow SD, Park SK. Urinary metals and incident diabetes in midlife women: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8(1).
<https://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001233>
286. Ji JH, Jin MH, Kang JH, Lee SI, Lee S, Kim SH, Oh SY. Relationship between heavy metal exposure and type 2 diabetes: a large-scale retrospective cohort study using occupational health examinations. *BMJ Open* 2021;11(3):e039541.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039541>
287. Xiao L, Li W, Zhu C, Yang S, Zhou M, Wang B, *et al.* Cadmium exposure, fasting blood glucose changes, and type 2 diabetes mellitus: A longitudinal prospective study in China. *Environ Res* 2021;192:110259.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2020.110259>
288. Wu M, Song J, Zhu C, Wang Y, Yin X, Huang G, *et al.* Association between cadmium exposure and diabetes mellitus risk: a prisma-compliant systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(68):113129-41.
<https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.21991>
289. Guo FF, Hu ZY, Li BY, Qin LQ, Fu C, Yu H, Zhang ZL. Evaluation of the association between urinary cadmium levels below threshold limits and the risk of diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2019;26(19):19272-81.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11356-019-04943-3>
290. Filippini T, Wise LA, Vinceti M. Cadmium exposure and risk of diabetes and prediabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ Int* 2022;158:106920.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2021.106920>
291. Cao Y, Chen A, Radcliffe J, Dietrich KN, Jones RL, Caldwell K, Rogan WJ. Postnatal cadmium exposure, neurodevelopment, and blood pressure in children at 2, 5, and 7 years of age. *Environ Health Perspect* 2009;117(10):1580-6.
<https://dx.doi.org/10.1289/ehp.0900765>
292. Ciesielski T, Weuve J, Bellinger DC, Schwartz J, Lanphear B, Wright RO. Cadmium exposure and neurodevelopmental outcomes in U.S. children. *Environ Health Perspect* 2012;120(5):758-63.
<https://dx.doi.org/10.1289/ehp.1104152>
293. Rodriguez-Barranco M, Lacasana M, Gil F, Lorca A, Alguacil J, Rohlman DS, *et al.* Cadmium exposure and neuropsychological development in school children in southwestern Spain. *Environ Res* 2014;134:66-73.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.06.026>
294. Kippler M, Tofail F, Hamadani JD, Gardner RM, Grantham-McGregor SM, Bottai M, Vahter M. Early-life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and boys: a cohort study in rural Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2012;120(10):1462-8.
<https://dx.doi.org/10.1289/ehp.1104431>
295. Gustin K, Tofail F, Vahter M, Kippler M. Cadmium exposure and cognitive abilities and behavior at 10 years of age: A prospective cohort study. *Environ Int* 2018;113:259-68.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2018.02.020>
296. Hart RP, Rose CS, Hamer RM. Neuropsychological effects of occupational exposure to cadmium. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989;11(6):933-43.
<https://dx.doi.org/10.1080/01688638908400946>
297. Nordberg M, Winblad B, Basun H. Cadmium concentration in blood in an elderly urban population. *Biometals* 2000;13(4):311-7.
<https://dx.doi.org/10.1023/a:1009268123320>
298. Przybyla J, Houseman EA, Smit E, Kile ML. A path analysis of multiple neurotoxic chemicals and cognitive functioning in older US adults (NHANES 1999-2002). *Environ Health* 2017;16(1):19.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12940-017-0227-3>
299. Li H, Wang Z, Fu Z, Yan M, Wu N, Wu H, Yin P. Associations between blood cadmium levels and cognitive function in a cross-sectional study of US adults aged 60 years or older. *BMJ Open* 2018;8(4):e020533.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020533>
300. Ciesielski T, Bellinger DC, Schwartz J, Hauser R, Wright RO. Associations between cadmium exposure and neurocognitive test scores in a cross-sectional study of US adults. *Environ Health* 2013;12:13.
<https://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-12-13>
301. Wang X, Xiao P, Wang R, Luo C, Zhang Z, Yu S, *et al.* Relationships between urinary metals concentrations and cognitive performance among U.S. older people in NHANES 2011-2014. *Front Public Health* 2022;10:985127.
<https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2022.985127>
302. Cybulska AM, Grochans S, Kaminska MS, Bosiacki M, Skonieczna-Zydecka K, Grochans E. Are cadmium and lead levels linked to the development of anxiety and depression? - A systematic review of observational studies. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021;216:112211.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112211>
303. Sulaiman R, Wang M, Ren X. Exposure to Aluminum, Cadmium, and Mercury and Autism Spectrum Disorder in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chem Res Toxicol* 2020;33(11):2699-718.
<https://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00167>
304. Shiani A, Sharafi K, Omer AK, Kiani A, Karamimatin B, Massahi T, Ebrahimzadeh G. A systematic literature review on the association between exposures to toxic elements and an autism spectrum disorder. *Sci Total Environ* 2023;857(Pt 2):159246.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159246>
305. Horiguchi H, Teranishi H, Niiya K, Aoshima K, Katoh T, Sakuragawa N, Kasuya M. Hypoproduction of erythropoietin contributes to anemia in chronic cadmium intoxication: clinical study on Itai-itai disease in Japan. *Arch Toxicol* 1994;68(10):632-6.
<https://dx.doi.org/10.1007/BF03208342>
306. Davison AG, Fayers PM, Taylor AJ, Venables KM, Darbyshire J, Pickering CA, *et al.* Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet* 1988;1(8587):663-7.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)91474-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91474-2)

307. Cortona G, Apostoli P, Toffoletto F, Baldasseroni A, Ghezzi I, Goggi E, *et al.* Occupational exposure to cadmium and lung function. *IARC Sci Publ* 1992;(118):205-10.
308. Hartwig A, Bolt HM, Levy L, Manno M, Papameletiou D, Klein CL. SCOEL/OPIN/336. Cadmium and its inorganic compounds. Opinion from the Scientific committee on occupational exposure limits. Brussels: European Commission; 2017.
309. Gao X, Li G, Pan X, Xia J, Yan D, Xu Y, *et al.* Environmental and occupational exposure to cadmium associated with male reproductive health risk: a systematic review and meta-analysis based on epidemiological evidence. *Environ Geochem Health* 2023.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10653-023-01719-0>
310. Qiu Y, Lv Y, Zhang M, Ji S, Wu B, Zhao F, *et al.* Cadmium exposure is associated with testosterone levels in men: A cross-sectional study from the China national human biomonitoring. *Chemosphere* 2022;135786.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.135786>
311. Noack-Fuller G, De Beer C, Seibert H. Cadmium, lead, selenium, and zinc in semen of occupationally unexposed men. *Andrologia* 1993;25(1):7-12.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0272.1993.tb02674.x>
312. Saaranen M, Kantola M, Saarikoski S, Vanha-Perttula T. Human seminal plasma cadmium: comparison with fertility and smoking habits. *Andrologia* 1989;21(2):140-5.
313. Sun J, Yu G, Zhang Y, Liu X, Du C, Wang L, *et al.* Heavy Metal Level in Human Semen with Different Fertility: a Meta-Analysis. *Biol Trace Elem Res* 2017;176(1):27-36.
<https://dx.doi.org/10.1007/s12011-016-0804-2>
314. Pollack AZ, Ranasinghe S, Sjaarda LA, Mumford SL. Cadmium and Reproductive Health in Women: A Systematic Review of the Epidemiologic Evidence. *Curr Environ Health Rep* 2014;1(2):172-84.
<https://dx.doi.org/10.1007/s40572-014-0013-0>
315. Kaur M, Sharma P, Kaur R, Khetarpal P. Increased incidence of spontaneous abortions on exposure to cadmium and lead: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2022;38(1):16-21.
<https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2021.1942450>
316. Asefi Y, Gohari Mahmoudabad A, Habibian Sezavar A, Mirshahvaladi S, Abyadeh M, Abyareh M. Association between maternal cadmium exposure and preterm birth: a meta-analysis. *Int J Environ Health Res* 2022;32(3):628-37.
<https://dx.doi.org/10.1080/09603123.2020.1789947>
317. Huang S, Kuang J, Zhou F, Jia Q, Lu Q, Feng C, *et al.* The association between prenatal cadmium exposure and birth weight: A systematic review and meta-analysis of available evidence. *Environ Pollut* 2019;251:699-707.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2019.05.039>
318. Khoshhali M, Rafiei N, Farajzadegan Z, Shoshtari-Yeganeh B, Kelishadi R. Maternal exposure to cadmium and fetal growth: A systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 2020;195(1):9-19.
<https://dx.doi.org/10.1007/s12011-019-01819-y>
319. Habibian Sezavar A, Abyareh M, Fahimi R, Nyasulu PS, Abyadeh M. The association between maternal cadmium exposure and small for gestational age: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Health Res* 2022;32(7):1469-77.
<https://dx.doi.org/10.1080/09603123.2021.1892035>
320. Tian LL, Zhao YC, Wang XC, Gu JL, Sun ZJ, Zhang YL, Wang JX. Effects of gestational cadmium exposure on pregnancy outcome and development in the offspring at age 4.5 years. *Biol Trace Elem Res* 2009;132(1-3):51-9.
<https://dx.doi.org/10.1007/s12011-009-8391-0>
321. Fornis J, Fort M, Casas M, Caceres A, Guxens M, Gascon M, *et al.* Exposure to metals during pregnancy and neuropsychological development at the age of 4 years. *Neurotoxicology* 2014;40:16-22.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2013.10.006>
322. Jeong KS, Park H, Ha E, Hong YC, Ha M, Park H, *et al.* Performance IQ in children is associated with blood cadmium concentration in early pregnancy. *J Trace Elem Med Biol* 2015;30:107-11.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.11.007>
323. Wang Y, Chen L, Gao Y, Zhang Y, Wang C, Zhou Y, *et al.* Effects of prenatal exposure to cadmium on neurodevelopment of infants in Shandong, China. *Environ Pollut* 2016;211:67-73.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2015.12.038>
324. Kippler M, Bottai M, Georgiou V, Koutra K, Chalkiadaki G, Kampouri M, *et al.* Impact of prenatal exposure to cadmium on cognitive development at preschool age and the importance of selenium and iodine. *Eur J Epidemiol* 2016;31(11):1123-34.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10654-016-0151-9>
325. Ma C, Iwai-Shimada M, Nakayama SF, Isobe T, Kobayashi Y, Tatsuta N, *et al.* Association of prenatal exposure to cadmium with neurodevelopment in children at 2 years of age: The Japan Environment and Children's Study. *Environ Int* 2021;156:106762.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2021.106762>
326. Liu C, Huang L, Huang S, Wei L, Cao D, Zan G, *et al.* Association of both prenatal and early childhood multiple metals exposure with neurodevelopment in infant: A prospective cohort study. *Environ Res* 2022;205:112450.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2021.112450>
327. Ashrap P, Meeker JD, Sanchez BN, Basu N, Tamayo-Ortiz M, Solano-Gonzalez M, *et al.* In utero and peripubertal metals exposure in relation to reproductive hormones and sexual maturation and progression among boys in Mexico City. *Environ Health* 2020;19(1):124.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12940-020-00672-0>
328. Reynolds P, Canchola AJ, Duffy CN, Hurley S, Neuhausen SL, Horn-Ross PL, Rull RP. Urinary cadmium and timing of menarche and pubertal development in girls. *Environ Res* 2020;183:109224.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2020.109224>
329. Malin Igra A, Rahman A, Johansson ALV, Pervin J, Svefors P, El Arifeen S, *et al.* Early life environmental exposure to cadmium, lead, and arsenic and age at menarche: A longitudinal mother-child cohort study in Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2023.
<https://doi.org/10.1289/EHP11121>
330. International Agency for Research and Cancer. Cadmium and cadmium compounds. Dans: *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 100C - A review of human carcinogens. Arsenic, metals, fibres, and dusts. . 100C.* Lyon: IARC; 2012. p. 121-45.
331. Hartwig A. Cadmium and cancer. Dans: Sigel A, Sigel H, Sigel KO, ed. *Cadmium: From toxicity to essentiality.* 11. Dordrecht: Springer Science+Business Media; 2013. p. 491-507.

332. International Agency for Research and Cancer. Cadmium and cadmium compounds. Dans: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 58 - Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. 58. Lyon: IARC; 1993. p. 119-237.
333. Sorahan T, Lister A, Gilthorpe MS, Harrington JM. Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant diseases of the respiratory system, 1946-92. *Occup Environ Med* 1995;52(12):804-12.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.52.12.804>
334. Kipling MD, Waterhouse JAH. Cadmium and prostatic carcinoma. *Lancet* 1967;289:730-1.
335. Sorahan T. Mortality from lung cancer among a cohort of nickel cadmium battery workers: 1946-84. *Br J Ind Med* 1987;44(12):803-9.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.44.12.803>
336. Sorahan T, Esmen NA. Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947-2000. *Occup Environ Med* 2004;61(2):108-16.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.2003.009282>
337. Kjellstrom T, Friberg L, Rahnster B. Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. *Environ Health Perspect* 1979;28:199-204.
<https://dx.doi.org/10.1289/ehp.28-1637490>
338. Elinder CG, Kjellstrom T, Hogstedt C, Andersson K, Spang G. Cancer mortality of cadmium workers. *Br J Ind Med* 1985;42(10):651-5.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.42.10.651>
339. Jarup L, Bellander T, Hogstedt C, Spang G. Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup Environ Med* 1998;55(11):755-9.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.55.11.755>
340. Lemen RA, Lee JS, Wagoner JK, Blejer HP. Cancer mortality among cadmium production workers. *Ann N Y Acad Sci* 1976;271:273-9.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1976.tb23122.x>
341. Thun MJ, Schnorr TM, Smith AB, Halperin WE, Lemen RA. Mortality among a cohort of U.S. cadmium production workers—an update. *J Natl Cancer Inst* 1985;74(2):325-33.
342. Stayner L, Smith R, Thun M, Schnorr T, Lemen R. A dose-response analysis and quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *Ann Epidemiol* 1992;2(3):177-94.
[https://dx.doi.org/10.1016/1047-2797\(92\)90052-r](https://dx.doi.org/10.1016/1047-2797(92)90052-r)
343. Stayner L, Smith R, Schnorr T, Lemen R, Thun M. Lung cancer. *Ann Epidemiol* 1993;3(1):114-6.
344. Sorahan T, Lancashire RJ. Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: an analysis with detailed job histories. *Occup Environ Med* 1997;54(3):194-201.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.54.3.194>
345. Nawrot T, Plusquin M, Hogervorst J, Roels HA, Celis H, Thijs L, *et al.* Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2006;7(2):119-26.
[https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70545-9](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70545-9)
346. Park RM, Stayner LT, Petersen MR, Finley-Couch M, Hornung R, Rice C. Cadmium and lung cancer mortality accounting for simultaneous arsenic exposure. *Occup Environ Med* 2012;69(5):303-9.
<https://dx.doi.org/10.1136/oemed-2011-100149>
347. Adams SV, Passarelli MN, Newcomb PA. Cadmium exposure and cancer mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey cohort. *Occup Environ Med* 2012;69(2):153-6.
<https://dx.doi.org/10.1136/oemed-2011-100111>
348. Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Takachi R, Sasazuki S, Yamaji T, *et al.* Long-term dietary cadmium intake and cancer incidence. *Epidemiology* 2012;23(3):368-76.
<https://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e31824d063c>
349. Garcia-Esquinas E, Pollan M, Tellez-Plaza M, Francesconi KA, Goessler W, Guallar E, *et al.* Cadmium exposure and cancer mortality in a prospective cohort: the strong heart study. *Environ Health Perspect* 2014;122(4):363-70.
<https://dx.doi.org/10.1289/ehp.1306587>
350. Nishijo M, Nakagawa H, Suwazono Y, Nogawa K, Sakurai M, Ishizaki M, Kido T. Cancer Mortality in Residents of the Cadmium-Polluted Jinzu River Basin in Toyama, Japan. *Toxics* 2018;6(2).
<https://dx.doi.org/10.3390/toxics6020023>
351. Lee NW, Wang HY, Du CL, Yuan TH, Chen CY, Yu CJ, Chan CC. Air-polluted environmental heavy metal exposure increase lung cancer incidence and mortality: A population-based longitudinal cohort study. *Sci Total Environ* 2022;810:152186.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152186>
352. Nawrot TS, Martens DS, Hara A, Plusquin M, Vangronsveld J, Roels HA, Staessen JA. Association of total cancer and lung cancer with environmental exposure to cadmium: the meta-analytical evidence. *Cancer Causes Control* 2015;26(9):1281-8.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10552-015-0621-5>
353. Potts CL. Cadmium Proteinuria--the Health of Battery Workers Exposed to Cadmium Oxide Dust. *Ann Occup Hyg* 1965;8:55-61.
<https://dx.doi.org/10.1093/annhyg/8.1.55>
354. Sorahan T, Waterhouse JA. Mortality study of nickel-cadmium battery workers by the method of regression models in life tables. *Br J Ind Med* 1983;40(3):293-300.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.40.3.293>
355. Sorahan T, Waterhouse JA. Cancer of prostate among nickel-cadmium battery workers. *Lancet* 1985;1:459.
356. Julin B, Wolk A, Johansson JE, Andersson SO, Andren O, Akesson A. Dietary cadmium exposure and prostate cancer incidence: a population-based prospective cohort study. *Br J Cancer* 2012;107(5):895-900.
<https://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.311>
357. Eriksen KT, Halkjaer J, Meliker JR, McElroy JA, Sorensen M, Tjonneland A, Raaschou-Nielsen O. Dietary cadmium intake and risk of prostate cancer: a Danish prospective cohort study. *BMC Cancer* 2015;15:177.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1153-9>
358. Armstrong BG, Kazantzis G. Prostatic cancer and chronic respiratory and renal disease in British cadmium workers: a case control study. *Br J Ind Med* 1985;42(8):540-5.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.42.8.540>
359. Rooney C, Beral V, Maconochie N, Fraser P, Davies G. Case-control study of prostatic cancer in employees of the

- United Kingdom Atomic Energy Authority. *BMJ* 1993;307(6916):1391-7.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.307.6916.1391>
360. van der Gulden JW, Kolk JJ, Verbeek AL. Work environment and prostate cancer risk. *Prostate* 1995;27(5):250-7.
<https://dx.doi.org/10.1002/pros.2990270504>
361. Ewings P, Bowie C. A case-control study of cancer of the prostate in Somerset and east Devon. *Br J Cancer* 1996;74(4):661-6.
<https://dx.doi.org/10.1038/bjc.1996.418>
362. Aronson KJ, Siemiatycki J, Dewar R, Gerin M. Occupational risk factors for prostate cancer: results from a case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *Am J Epidemiol* 1996;143(4):363-73.
<https://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008750>
363. Seidler A, Heiskel H, Bickeboller R, Elsner G. Association between diesel exposure at work and prostate cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998;24(6):486-94.
<https://dx.doi.org/10.5271/sjweh.373>
364. Sakhmoun AE, Case LD, Jackson SA, Schwartz GG. Cadmium and prostate cancer: a critical epidemiologic analysis. *Cancer Invest* 2005;23(3):256-63.
<https://dx.doi.org/10.1081/cnv-200055968>
365. Ju-Kun S, Yuan DB, Rao HF, Chen TF, Luan BS, Xu XM, *et al.* Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(6):e2708.
<https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000002708>
366. Chen C, Xun P, Nishijo M, Carter S, He K. Cadmium exposure and risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort and case-control studies among the general and occupational populations. *Sci Rep* 2016;6:25814.
<https://dx.doi.org/10.1038/srep25814>
367. McElroy JA, Shafer MM, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA. Cadmium exposure and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(12):869-73.
<https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djj233>
368. Gallagher CM, Chen JJ, Kovach JS. Environmental cadmium and breast cancer risk. *Aging (Albany NY)* 2010;2(11):804-14.
<https://dx.doi.org/10.18632/aging.100226>
369. Nagata C, Nagao Y, Nakamura K, Wada K, Tamai Y, Tsuji M, *et al.* Cadmium exposure and the risk of breast cancer in Japanese women. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(1):235-9.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10549-013-2414-4>
370. Itoh H, Iwasaki M, Sawada N, Takachi R, Kasuga Y, Yokoyama S, *et al.* Dietary cadmium intake and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217(1):70-7.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.03.010>
371. Strumylaite L, Kregzdyte R, Bogusevicius A, Poskiene L, Baranauskiene D, Pranys D. Association between cadmium and breast cancer risk according to estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2: epidemiological evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(1):225-32.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10549-014-2918-6>
372. Peng L, Huang Y, Zhang J, Peng Y, Lin X, Wu K, Huo X. Cadmium exposure and the risk of breast cancer in Chaoshan population of southeast China. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015;22(24):19870-8.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11356-015-5212-1>
373. Wei XL, He JR, Cen YL, Su Y, Chen LJ, Lin Y, *et al.* Modified effect of urinary cadmium on breast cancer risk by selenium. *Clin Chim Acta* 2015;438:80-5.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.014>
374. Gaudet MM, Deubler EL, Kelly RS, Ryan Diver W, Teras LR, Hodge JM, *et al.* Blood levels of cadmium and lead in relation to breast cancer risk in three prospective cohorts. *Int J Cancer* 2019;144(5):1010-6.
<https://dx.doi.org/10.1002/ijc.31805>
375. Strumylaite L, Kregzdyte R, Bogusevicius A, Poskiene L, Baranauskiene D, Pranys D. Cadmium Exposure and Risk of Breast Cancer by Histological and Tumor Receptor Subtype in White Caucasian Women: A Hospital-Based Case-Control Study. *Int J Mol Sci* 2019;20(12).
<https://dx.doi.org/10.3390/ijms20123029>
376. Adams SV, Newcomb PA, White E. Dietary cadmium and risk of invasive postmenopausal breast cancer in the VITAL cohort. *Cancer Causes Control* 2012;23(6):845-54.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-9953-6>
377. Julin B, Wolk A, Bergkvist L, Bottai M, Akesson A. Dietary cadmium exposure and risk of postmenopausal breast cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Res* 2012;72(6):1459-66.
<https://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-0735>
378. Lin YS, Caffrey JL, Lin JW, Bayliss D, Faramawi MF, Bateson TF, Sonawane B. Increased risk of cancer mortality associated with cadmium exposures in older Americans with low zinc intake. *J Toxicol Environ Health A* 2013;76(1):1-15.
<https://dx.doi.org/10.1080/15287394.2012.722185>
379. Eriksen KT, Halkjaer J, Sorensen M, Meliker JR, McElroy JA, Tjonneland A, Raaschou-Nielsen O. Dietary cadmium intake and risk of breast, endometrial and ovarian cancer in Danish postmenopausal women: a prospective cohort study. *PLoS One* 2014;9(6):e100815.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0100815>
380. Adams SV, Quraishi SM, Shafer MM, Passarelli MN, Freney EP, Chlebowski RT, *et al.* Dietary cadmium exposure and risk of breast, endometrial, and ovarian cancer in the Women's Health Initiative. *Environ Health Perspect* 2014;122(6):594-600.
<https://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307054>
381. Adams SV, Shafer MM, Bonner MR, LaCroix AZ, Manson JE, Meliker JR, *et al.* Urinary cadmium and risk of invasive breast cancer in the women's health initiative. *Am J Epidemiol* 2016;183(9):815-23.
<https://dx.doi.org/10.1093/aje/kww285>
382. Eriksen KT, McElroy JA, Harrington JM, Levine KE, Pedersen C, Sorensen M, *et al.* Urinary cadmium and breast cancer: A prospective Danish cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(2).
<https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djw204>
383. Grioni S, Agnoli C, Krogh V, Pala V, Rinaldi S, Vinceti M, *et al.* Dietary cadmium and risk of breast cancer subtypes defined by hormone receptor status: A prospective cohort study. *Int J Cancer* 2019;144(9):2153-60.
<https://dx.doi.org/10.1002/ijc.32039>
384. Andersson EM, Sandsveden M, Forsgard N, Sallsten G, Manjer J, Engstrom G, Barregard L. Is cadmium a risk factor for breast cancer - results from a nested case-control study using

- data from the malmo diet and cancer study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30(9):1744-52.
<https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0181>
385. Bell BC, Zhu J, Wei Y. Urinary concentrations of endocrine-disrupting metals and prevalent breast cancer in us women. *Biol Trace Elem Res* 2022.
<https://dx.doi.org/10.1007/s12011-022-03512-z>
386. Rahim F, Jalali A, Tangestani R. Breast cancer frequency and exposure to cadmium: a meta- analysis and systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(7):4283-7.
<https://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.7.4283>
387. Cho YA, Kim J, Woo HD, Kang M. Dietary cadmium intake and the risk of cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(9):e75087.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0075087>
388. Adams SV, Newcomb PA. Cadmium blood and urine concentrations as measures of exposure: NHANES 1999-2010. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2014;24(2):163-70.
<https://dx.doi.org/10.1038/jes.2013.55>
389. Wu X, Zhu X, Xie M. Association between dietary cadmium exposure and breast cancer risk: an updated meta-analysis of observational studies. *Med Sci Monit* 2015;21:769-75.
<https://dx.doi.org/10.12659/MSM.892743>
390. Van Maele-Fabry G, Lombaert N, Lison D. Dietary exposure to cadmium and risk of breast cancer in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2016;86:1-13.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.003>
391. Lin J, Zhang F, Lei Y. Dietary intake and urinary level of cadmium and breast cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2016;42:101-7.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2016.04.002>
392. Filippini T, Torres D, Lopes C, Carvalho C, Moreira P, Naska A, *et al.* Cadmium exposure and risk of breast cancer: A dose-response meta-analysis of cohort studies. *Environ Int* 2020;142:105879.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2020.105879>
393. Amadou A, Praud D, Coudon T, Danjou AMN, Faure E, Leffondre K, *et al.* Chronic long-term exposure to cadmium air pollution and breast cancer risk in the French E3N cohort. *Int J Cancer* 2020;146(2):341-51.
<https://dx.doi.org/10.1002/ijc.32257>
394. White AJ, O'Brien KM, Niehoff NM, Carroll R, Sandler DP. Metallic Air Pollutants and Breast Cancer Risk in a Nationwide Cohort Study. *Epidemiology* 2019;30(1):20-8.
<https://dx.doi.org/10.1097/EDE.0000000000000917>
395. Florez-Garcia VA, Guevara-Romero EC, Hawkins MM, Bautista LE, Jenson TE, Yu J, Kalkbrenner AE. Cadmium exposure and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Environ Res* 2023;219:115109.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2022.115109>
396. Kolonel LN. Association of cadmium with renal cancer. *Cancer* 1976;37(4):1782-7.
[https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(197604\)37:4<1782::aid-cnrcr2820370424>3.0.co;2-f](https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(197604)37:4<1782::aid-cnrcr2820370424>3.0.co;2-f)
397. Partanen T, Heikkilä P, Hernberg S, Kauppinen T, Moneta G, Ojajarvi A. Renal cell cancer and occupational exposure to chemical agents. *Scand J Work Environ Health* 1991;17(4):231-9.
<https://dx.doi.org/10.5271/sjweh.1708>
398. McCredie M, Stewart JH. Risk factors for kidney cancer in New South Wales. IV. Occupation. *Br J Ind Med* 1993;50(4):349-54.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.50.4.349>
399. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Mellemgaard A, Helmer U, Lindblad P, *et al.* International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer* 1995;61(5):601-5.
<https://dx.doi.org/10.1002/ijc.2910610503>
400. Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B, Schill W. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. *Int J Epidemiol* 2000;29(6):1014-24.
<https://dx.doi.org/10.1093/ije/29.6.1014>
401. Hu J, Mao Y, White K. Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup Med (Lond)* 2002;52(3):157-64.
<https://dx.doi.org/10.1093/occmed/52.3.157>
402. Bruning T, Pesch B, Wiesenhutter B, Rabstein S, Lammert M, Baumüller A, Bolt HM. Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: results of a consecutive case-control study in Arnsberg, Germany. *Am J Ind Med* 2003;43(3):274-85.
<https://dx.doi.org/10.1002/ajim.10185>
403. Boffetta P, Fontana L, Stewart P, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Janout V, *et al.* Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma: a case-control study from Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med* 2011;68(10):723-8.
<https://dx.doi.org/10.1136/oem.2010.056341>
404. Song J, Luo H, Yin X, Huang G, Luo S, Lin du R, *et al.* Association between cadmium exposure and renal cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* 2015;5:17976.
<https://dx.doi.org/10.1038/srep17976>
405. Kellen E, Zeegers MP, Hond ED, Buntinx F. Blood cadmium may be associated with bladder carcinogenesis: the Belgian case-control study on bladder cancer. *Cancer Detect Prev* 2007;31(1):77-82.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.cdp.2006.12.001>
406. McElroy JA, Kruse RL, Guthrie J, Gangnon RE, Robertson JD. Cadmium exposure and endometrial cancer risk: A large midwestern U.S. population-based case-control study. *PLoS One* 2017;12(7):e0179360.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0179360>
407. Park E, Kim S, Song SH, Lee CW, Kwon JT, Lim MK, *et al.* Environmental exposure to cadmium and risk of thyroid cancer from national industrial complex areas: A population-based cohort study. *Chemosphere* 2021;268:128819.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128819>
408. Sciannameo V, Carta A, d'Errico A, Giraudo MT, Fasanelli F, Arici C, *et al.* New insights on occupational exposure and bladder cancer risk: a pooled analysis of two Italian case-control studies. *Int Arch Occup Environ Health* 2019;92(3):347-59.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00420-018-1388-2>
409. Luckett BG, Su LJ, Rood JC, Fonham ET. Cadmium exposure and pancreatic cancer in south Louisiana. *J Environ Public Health* 2012;2012:180186.
<https://dx.doi.org/10.1155/2012/180186>

410. Amaral AF, Porta M, Silverman DT, Milne RL, Kogevinas M, Rothman N, *et al.* Pancreatic cancer risk and levels of trace elements. *Gut* 2012;61(11):1583-8.
<https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301086>
411. Chen C, Xun P, Nishijo M, Sekikawa A, He K. Cadmium exposure and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies and case-control studies among individuals without occupational exposure history. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015;22(22):17465-74.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11356-015-5464-9>
412. Rezapour M, Rezapour HA, Chegeni M, Khanjani N. Exposure to cadmium and head and neck cancers: a meta-analysis of observational studies. *Rev Environ Health* 2021;36(4):577-84.
<https://dx.doi.org/10.1515/reveh-2020-0109>
413. Khelifi R, Olmedo P, Gil F, Molka FT, Hammami B, Ahmed R, Amel HC. Risk of laryngeal and nasopharyngeal cancer associated with arsenic and cadmium in the Tunisian population. *Environ Sci Pollut Res Int* 2014;21(3):2032-42.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11356-013-2105-z>
414. Peng L, Wang X, Huo X, Xu X, Lin K, Zhang J, *et al.* Blood cadmium burden and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Chinese Chaoshan population. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015;22(16):12323-31.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11356-015-4533-4>
415. Arain SS, Kazi TG, Afridi HI, Talpur FN, Kazi AG, Brahman KD, *et al.* Scalp hair and blood cadmium levels in association with chewing gutkha, mainpuri, and snuff, among patients with oral cancer in Pakistan. *J Oral Pathol Med* 2015;44(9):707-13.
<https://dx.doi.org/10.1111/jop.12283>
416. Office Of Environmental Health Hazard Assessment. Technical supporting document for noncancer REL. Appendix D3. Dans: Draft technical support document for noncancer risk assessment Sacramento: OEHA; 2008. p. 59-65.
417. Lauwerys RR, Buchet JP, Roels HA, Brouwers J, Stanescu D. Epidemiological survey of workers exposed to cadmium. *Arch Environ Health* 1974;28(3):145-8.
<https://dx.doi.org/10.1080/00039896.1974.10666455>
418. NTP toxicity studies of cadmium oxide (CAS No. 1306-19-0). Administered by inhalation to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. *Toxic Rep Ser* 1995;39:1-D3.
419. International Commission on Radiological Protection. Human respiratory tract model for radiological protection. A report of a Task Group of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 1994;24(1-3):1-482.
420. International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 66 - Human respiratory tract model for radiological protection. *Ann ICRP* 1994;24(1-3):492.
421. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Valeur toxicologique de référence pour le cadmium et ses composés. Maisons-Alfort: ANSES; 2012.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0344Ra.pdf>
422. Haney J, Jr. Cadmium and cadmium compounds. : CTEQ; 2016.
423. U.S. Environmental Protection Agency. IRIS Chemical assessment summary. Cadmium CASRN 7440-43-9. Washington D.C.: US-EPA; 1989. p. 11.
424. U.S. Environmental Protection Agency. Final draft for the drinking water criteria document on cadmium. Washington D.C.: US-EPA; 1986.
425. Baars AJ, Theeelen RMC, Janssen PJCM, Hesse JM, van Apeldoorn ME, Meijerink MC, *et al.* Re-evaluation of human toxicological maximal permissible risk levels. Bilthoven: RiVM; 2001.
426. Jarup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health* 1998;24 Suppl 1:1-51.
427. Ali MM, Murthy RC, Chandra SV. Developmental and longterm neurobehavioral toxicity of low level in-utero cadmium exposure in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986;8(5):463-8.
428. Office Of Environmental Health Hazard Assessment. Proposition 65. Maximum allowable daily level (MADL) for reproductive toxicity for cadmium (oral route). Sacramento: OEHA; 2001.
<https://oehha.ca.gov/media/downloads/cnr/cadmium20madl.pdf>
429. Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M, Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment A. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health* 2011;215(1):26-35.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.06.007>
430. UBA. Aktualisierung des Stoff-monographie Cadmium Referenz un Human biomonitoring (HBM)-Werte. Bundesgesundheitsbl 2011;54:981-96.
431. Brzoska MM, Majewska K, Moniuszko-Jakoniuk J. Bone mineral density, chemical composition and biomechanical properties of the tibia of female rats exposed to cadmium since weaning up to skeletal maturity. *Food Chem Toxicol* 2005;43(10):1507-19.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2005.04.008>
432. Brzoska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. Disorders in bone metabolism of female rats chronically exposed to cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;202(1):68-83.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2004.06.007>
433. Schaefer HR, Flannery BM, Crosby L, Jones-Dominic OE, Punzalan C, Middleton K. A systematic review of adverse health effects associated with oral cadmium exposure. *Regul Toxicol Pharmacol* 2022;134:105243.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105243>
434. Schaefer HR, Flannery BM, Crosby LM, Pouillot R, Farakos SMS, Van Doren JM, *et al.* Reassessment of the cadmium toxicological reference value for use in human health assessments of foods. *Regul Toxicol Pharmacol* 2023;144:105487.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105487>
435. Akesson A, Lundh T, Vahter M, Bjellerup P, Lidfeldt J, Nerbrand C, *et al.* Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect* 2005;113(11):1627-31.
<https://dx.doi.org/10.1289/ehp.8033>
436. Mitsumori K, Shibutani M, Sato S, Onodera H, Nakagawa J, Hayashi Y, Ando M. Relationship between the development of hepato-renal toxicity and cadmium accumulation in rats given minimum to large amounts of cadmium chloride in the long-term: preliminary study. *Arch Toxicol* 1998;72(9):545-52.
<https://dx.doi.org/10.1007/s002040050541>

437. Takenaka S, Oldiges H, König H, Hochrainer D, Oberdorster G. Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in W rats. *J Natl Cancer Inst* 1983;70(2):367-73.
438. Haney J, Jr. Development of an inhalation unit risk factor for cadmium. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016;77:175-83. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.03.003>
439. Brzoska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. Effect of chronic exposure to cadmium on the mineral status and mechanical properties of lumbar spine of male rats. *Toxicol Lett* 2005;157(2):161-72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.01.015>
440. Schaefer HR, Flannery BM, Crosby LM, Jones-Dominic OE, Punzalan C, Middleton K. Response to Letter to the Editor submitted by Dr. Nick Chartres and Ms. Courtney Cooper: RE: A systematic review of adverse health effects associated with oral cadmium exposure, by Schaefer HR et al. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2022; 134:105243. *Regul Toxicol Pharmacol* 2023;141:105392. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105392>
441. Direction générale de la prévention des risques. Méthodologie générale de la gestion des sites et des sols pollués. Paris: Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer.; 2017. https://upds.org/wp-content/uploads/2018/11/Methodo_SSP_2017_upds.pdf
442. Haut conseil de la santé publique. Evaluation des risques sanitaires dans les analyses de zone. Utilité, lignes méthodologiques et interprétation. Paris: HCSP; 2010. https://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20101221_ersaz.pdf
443. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Jeux d'équations pour la modélisation des expositions liées à la contamination d'un sol ou aux émissions d'une installation industrielle. Verneuil-en-Halatte: INERIS; 2010. https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/drc-08-94882-16675c-vf2-1411028462_0.pdf
444. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Paramètres physico-chimiques des substances prédéfinies dans le modèle MODUL'ERS. Verneuil-en-Halatte: INERIS; 2015. <https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/drc-15-149181-04282a-param-phys-chim5-vf2-1502454090.pdf>
445. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Paramètres d'exposition de l'Homme du logiciel MODUL'ERS. Verneuil-en-Halatte: INERIS; 2017. https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/Rapport-INERIS-DRC-14-141968-11173C_Param%C3%A8res_expo_vf.pdf
446. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Coefficients de transfert des éléments traces métalliques vers les plantes, utilisés pour l'évaluation de l'exposition. Application dans le logiciel MODUL'ERS. Verneuil-en-Halatte: INERIS; 2017.
447. Zeghnoun A, Kairo C. Proposition d'une distribution de consommation de fruits et légumes en France métropolitaine à des fins d'évaluation des risques sanitaires : résultats tirés de l'enquête alimentaire INCa2. *Environ Risques Santé* 2016;15:207-18.
448. Nordberg GF, Jin T, Wu X, Lu J, Chen L, Lei L, *et al*. Prevalence of kidney dysfunction in humans - relationship to cadmium dose, metallothionein, immunological and metabolic factors. *Biochimie* 2009;91(10):1282-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2009.06.014>
449. Li M, Liu X, Zhang Z. Hyperglycemia exacerbates cadmium-induced glomerular nephrosis. *Toxicol Ind Health* 2021;37(9):555-63. <https://dx.doi.org/10.1177/07482337211037880>
450. Chen X, Zhu G, Wang Z, Zhou H, He P, Liu Y, Jin T. The association between lead and cadmium co-exposure and renal dysfunction. *Ecotoxicol Environ Saf* 2019;173:429-35. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.01.121>
451. Hambach R, Lison D, D'Haese PC, Weyler J, De Graef E, De Schryver A, *et al*. Co-exposure to lead increases the renal response to low levels of cadmium in metallurgy workers. *Toxicol Lett* 2013;222(2):233-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.06.218>
452. Andersen O. Chelation treatment during acute and chronic metal overexposures. Experimental and clinical studies. Dans: Aaseth J, Crisponi G, Andersen O, ed. Chelation therapy in the treatment of metal intoxication. Amsterdam: Academic Press; 2016. p. 85-252.
453. Catsch A, Harmuth-Hoene AE. Pharmacology and therapeutic applications of agents used in heavy metal poisoning. Dans: Levine WG, ed. The chelation of heavy metals. Oxford: Pergamon Press; 1979. p. 107-224.
454. Gil HW, Kang EJ, Lee KH, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Effect of glutathione on the cadmium chelation of EDTA in a patient with cadmium intoxication. *Hum Exp Toxicol* 2011;30(1):79-83. <https://dx.doi.org/10.1177/09603271110369818>
455. Wu X, Su S, Zhai R, Chen K, Jin T, Huang B, *et al*. Lack of reversal effect of EDTA treatment on cadmium induced renal dysfunction: a fourteen-year follow-up. *Biomaterials* 2004;17(4):435-41. <https://dx.doi.org/10.1023/b:biom.0000029440.23884.d6>
456. Cao Y, Chen A, Bottai M, Caldwell KL, Rogan WJ. The impact of succimer chelation on blood cadmium in children with background exposures: a randomized trial. *J Pediatr* 2013;163(2):598-600. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.03.009>
457. Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie, Institut national de l'environnement industriel et des risques. Guide d'échantillonnage des plantes potagères dans le cadre des diagnostics environnementaux. Angers: ADEME-INERIS; 2014. https://librairie.ademe.fr/ged/3622/guide_echantillonnage-plantes-potageres-avril-2014.pdf
458. Institut national de l'environnement industriel et des risques. Guide pratique pour la préparation et l'analyse des végétaux consommés par l'Homme dans le contexte des sites et sols pollués. Verneuil-en-Halatte: INERIS; 2022. <https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/Ineris-201081-2373869-v1.0-GT%20V%C3%A9g%C3%A9taux%20-%20guide%20pratique%20pr%C3%A9paration%20et%20analyse.pdf>
459. Haut conseil de la santé publique. Guide pour l'élaboration d'une liste de mesures de prévention individuelles et collectives visant à limiter l'exposition des populations riveraines des sites et sols pollués. Paris: HCSP; 2020.

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

Anses*	Conseil national professionnel endocrinologie diabétologie nutrition (CNPEDN)*
ARS Hauts-de-France*	Conseil national professionnel infirmier (CNPI)*
ARS Nouvelle-Aquitaine*	Direction des régions de Santé publique France
ARS Occitanie*	Haut Conseil de la santé publique (HCSP)*
Association pour l'intérêt général des Évinois (PIGE)*	Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris)*
Collège de la médecine générale (CMG)	Santé publique France (SpF)*
Conseil national professionnel cardiovasculaire (CNPCV)*	Société de toxicologie clinique (STC)*
Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique et gynécologie médicale (CNPGO et GM)*	Société française de santé publique (SFSP)*
Conseil national professionnel de néphrologie*	Société française de santé-environnement (SFSE)*
Conseil national professionnel de neurologie*	Société française de toxicologie analytique (SFTA)*
Conseil national professionnel de pédiatrie (CNPP)*	
Conseil national professionnel de rhumatologie	

(*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet

Groupe de travail

Dr Robert Garnier, médecin du travail, toxicologue clinicien, chargé de projet, Paris

Dr Christine Tournoud, toxicologue clinicienne, cheffe de projet STC/présidente du groupe de travail, Nancy

Mme Aude Gautier, cheffe de projet HAS, Saint-Denis

M. Claude Beaubestre, ingénieur hygiéniste retraité, HCSP, Paris

Dr Marie Bellouard, spécialiste en pharmacologie-toxicologie, Garches

Dr Davis Boels, toxicologue clinicien, Nantes

Dr Franck Olivier Denayer, usager du système de santé et maître de conférences des universités en toxicologie de l'environnement et écotoxicologie, Lille

Dr Claire Granon, médecin de santé publique, épidémiologiste, Nice

Dr Jérôme Langrand, toxicologue clinicien, Paris

Dr Élisabeth Marcotullio, médecin du travail, Saint-Avertin

Dr Catherine Nisse, médecin du travail, toxicologue clinicien, Lille

Dr Sylvaine Ronga-Pezeret, médecin toxicologue, santé environnementale, Paris

Dr François Simon, usager du système de santé et médecin généraliste retraité, Saint-Félix-de-Pallières

Dr Nathalie Velly, chargée de mission post-exploitation des mines et sites pollués, évaluation des risques sanitaires, Verneuil-en-Halatte

Dr Antoine Villa, médecin du travail, toxicologue clinicien, Marseille

Groupe de lecture

M. Bruno Adolphi, usager du système de santé

Dr Marie-Pierre Allié, médecin inspecteur de santé publique, Montpellier

Pr Pascal Andujar, médecine et santé au travail, Créteil

Dr Marc Augsburger, toxicologue forensique, Lausanne-Genève, Suisse

Dr Éric Bayle, médecin urgentiste, Strasbourg

Dr Nicolas Beauval, pharmacien biologiste, Lille

Dr Michèle Bisson, toxicologue, Verneuil-en-Halatte

Mme Tessa Bonincontro, doctorante en sociologie de l'environnement, Alès

Mme Muriel Bost, pharmacienne biologiste, Lyon

M. Michel Bourgeat, usager du système de santé

Dr Véronique Brévaut, pédiatre néonatalogue, Marseille

Pr Rosalie Cabry-Goubet, gynécologie médicale, spécialisée en médecine de la reproduction, Amiens

Mme Géraldine Carne, coordinatrice d'expertise scientifique, Anses, Maisons-Alfort

Pr Marie-Christine Chagnon, toxicologue, Dijon

M. André Charrière, usager du système de santé

Pr Nicolas Chevalier, endocrinologue, Nice

Dr Nicolas Delcourt, toxicologue, Toulouse

Dr Souleiman El Balkhi, pharmacien biologiste, toxicologue, Limoges

M. Numa Faucherre, ingénieur, Anduze

Pr Béatrice Fervers, cancérologue, Lyon

Dr Jean-Christophe Gallart, médecin urgentiste et toxicologue, pharmacien, Toulouse

Dr Marie Gasser, chercheure postdoctorale en sciences biomédicales, Montréal, Canada

Dr Thierry Gendre, neurologue, Créteil

M. Philippe Glorennec, enseignant chercheur, EHESP, Rennes

M. Benoît Guérin, rhumatologue, Ganges

Mme Sabine Guérin, ingénieur d'études et de recherche, Verneuil-en-Halatte

Dr Aghiles Hamroun, néphrologue et épidémiologiste, Lille

Pr Fabrice Hérin, médecine et santé au travail, Toulouse

M. Christophe Heyman, ingénieur du génie sanitaire, Lille

Dr Pascale Homeyer, neurologue, Aubenas

Dr Magali Labadie, toxicologue clinicienne, médecin urgentiste, Bordeaux

Dr Hervé Laborde-Castérot, médecin du travail, toxicologue clinicien, Paris

Mme Hélène Le Gallic, usager du système de santé

Pr Marie-Pascale Lehucher-Michel, médecine et santé au travail, Marseille

Dr Bénédicte Lelièvre, toxicologue analyste, Angers

Dr Nadège Lepage, médecin du travail, Lille

M. Hubert Leprond, expert gestion des sols et des eaux souterraines, Aix-en-Provence

Dr Ariane Leroyer, médecin de santé publique, Lille

Dr Jean Lewin, médecin généraliste retraité, Saint-Hippolyte-du-Fort

M. Fabien Liagre, ingénieur agronome, Anduze

Mme Évelyne Malaquin-Pavan, infirmière spécialiste clinique retraitée, Chaville

Dr Eva Mille, médecine et santé au travail, Marseille

Pr Jean-Claude Paire, médecine et santé au travail, Créteil

Mme Laurence Payrastra, directrice de recherche INRAE, Toulouse

Mme Marie Pécheux, chargée de projets scientifiques, Santé publique France, Saint-Maurice

M. John Pinte, infirmier, Villejuif

Mme Cécile Puiroux, infirmière en santé au travail, Bordeaux

Dr Sylvie Quelet, médecin spécialisé en santé publique, Bordeaux

Mme Nadine Rauch, infirmière, Paris

Pr Jean-Louis Roubaty, professeur honoraire de chimie retraité, Paris

Dr Stéphanie Scarfone, médecin du travail, Strasbourg

Dr Jean-Louis Sevêque, expert près des juridictions spécialités pollution des sols et des eaux souterraines, déchets et santé publique, Berneuil-en-Bray

Dr Pierre Souvet, cardiologue, Éguilles

M. Marc Varupenne, usager du système de santé

Experts auditionnés

Mme Clémence Fillol, santé environnement travail, Santé publique France, Saint-Maurice

Mme Aurélie Mathieu-Huart, direction de l'évaluation des risques, Anses, Maisons-Alfort

Dr Renaud Persoons, biologiste médical en toxicologie professionnelle et environnementale, Grenoble

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

A1M	Alpha-1-microglobuline
ADEME	Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie
ADN	Acide désoxyribonucléique
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARS	Agence régionale de santé
ASPITET	Apport d'une stratification pédologique à l'interprétation des teneurs en éléments traces (programme INRA)
ATSDR	<i>Agency for Toxic Substances and Disease Registry</i>
B2M	Bêta-2-microglobuline
BAL	<i>British antilewisite</i> (dimercaprol)
BAPPET	Base de données sur les teneurs en éléments traces métalliques des plantes potagères
BASOL	Base de données Basol sur les sites et sols pollués ou potentiellement pollués appelant une action des pouvoirs publics, à titre préventif ou curatif
BDETM	Base de données éléments traces métalliques
BMD	Benchmark dose
BMDL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD
BMDS	Benchmark dose software (US-EPA)
CAP	Centre antipoison
CAS	<i>Chemical Abstract Service</i>
CdU	Concentration urinaire du cadmium
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CITEPA	Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique
CLP	<i>Classification labelling and packaging</i> (règlement pour le classement, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges)
COFRAC	Comité français d'accréditation
CRPPE	Centre régional de pathologies professionnelles et environnementales
CV	Coefficient de variation
CVF	Capacité vitale forcée
DECOS	<i>Dutch expert committee on occupational safety</i>
DEMOCOPHES	<i>DEMO</i> nstration of a study to <i>CO</i> ordinate and <i>Per</i> form Human biomonitoring on a European Scale (étude de faisabilité d'une approche harmonisée de la surveillance biologique des expositions à des agents chimiques dans l'Union européenne : 2010-2012)
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DGPR	Direction générale de la Prévention des risques
DGS	Direction générale de la Santé
DHT	Dose hebdomadaire tolérable
DJA	Dose journalière admissible
DJT	Dose journalière tolérable
DMPS	Dimercaptopropane sulfonate
DMSA	Acide dimercaptosuccinique ou succimer
DMT	Dose mensuelle tolérable

DRC	Cellule de réaction dynamique ou cellule de collision
DSC	<i>Digit symbol coding</i>
DTPA	Diéthylènetriamine pentaacétate ou pentétate de calcium disodique
EAT2	Étude de l'alimentation française n° 2
EAT i	Étude de l'alimentation française infantile
ECHA	<i>European Chemicals Agency</i>
EDCH	Eau destinée à la consommation humaine
EDTA	Éthylènediaminetétraacétate
EDTANa2Ca	Sel calcicodisodique de l'acide éthylènediaminetétraacétique ou calcium édétate de sodium
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
ENNS	Étude nationale nutrition santé
EQRS	Évaluation quantitative des risques sanitaires
ERI	Excès de risque individuel
ERU	Excès de risque unitaire
Esteban	Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FSH	Hormone folliculo-stimulante
g	Gramme
HAS	Haute Autorité de santé
HBM4EU	<i>European Human biomonitoring initiative</i> (programme européen de biosurveillance) (2017-2021)
HBM-GVGenPop	<i>Human biomonitoring guidance value for the general population</i> (valeur de référence pour la surveillance biologique de l'exposition de la population générale)
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HR	<i>Hazard ratio</i> (rapport de risques)
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i> (voir CIRC)
IBE	Indicateur biologique d'exposition
IC	Intervalle de confiance
ICP	Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif
ICPE	Installations classées pour la protection de l'environnement
INCA2	Étude individuelle nationale sur les consommations alimentaires n° 2 (2006-2007)
Ineris	Institut national de l'environnement industriel et des risques
INRA	Institut national de la recherche agronomique, à présent Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE)
INRAE	Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement
InVS	Institut de veille sanitaire, à présent Santé publique France (SpF)
IPCS	<i>International Program for Chemical Safety</i>
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
j	Jour
JECFA	<i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</i>
kg	Kilogramme
L	Litre

LH	Hormone lutéinisante
LOAEC	<i>Lowest observed adverse effect concentration</i> (concentration minimale ayant produit des effets néfastes)
LOAEL	<i>Lowest observed adverse effect level</i> (dose minimale ayant produit des effets néfastes)
MADL	<i>Maximal allowable daily level</i> (dose journalière maximale acceptable dans la terminologie de l'OEHHA)
mg	Milligramme
MG	Moyenne géométrique
µg	Microgramme
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MRL	<i>Minimum risk level</i> (VTR de l'ATSDR)
MT	Métallothionéine
m ³	Mètre cube
µg	microgramme
NAG	N-acétylglucosaminidase
ng	Nanogramme
NOAEC	<i>No observed adverse effect concentration</i> (concentration maximale sans effet néfaste)
NOAEL	<i>No observed adverse effect level</i> (dose maximale sans effet néfaste)
NTP	<i>National toxicology program</i> (USA)
OEHHA	<i>California Office of Environmental Health Hazard Assessment</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	<i>Odds ratio</i>
P10	10 ^e percentile
P90	90 ^e percentile
P95	95 ^e percentile
PBPK	<i>Physiologically based pharmacokinetics</i> (modèle pharmacocinétique à fondements physiologiques)
p.c.	Poids corporel
PoD	<i>Point of departure</i> (point de départ pour la dérivation d'une VTR)
PVC	Chlorure de polyvinyle
QD	Quotient de danger
QI	Quotient intellectuel
RBP	Recommandation de bonne pratique
RBP	<i>Retinol binding protein</i>
REL	<i>Reference exposure level</i> (VTR de l'OEHHA)
ReV	<i>Reference values</i> (VTR du CTEQ)
RfD	<i>Reference dose</i> (VTR de l'US-EPA)
RIVM	<i>Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu</i> (Agence nationale de santé publique néerlandaise)
RMQS	Réseau de mesure de la qualité des sols
RNV3P	Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles et de l'environnement
RPC	Recommandations pour la pratique clinique
RR	Risque relatif
SCA	Surveillance de la chaîne alimentaire (plateforme)
SCOEL	<i>Scientific Committee on Occupational Exposure Limits</i>
SFMT	Société française de médecine du travail

SFTA	Société française de toxicologie analytique
SIR	<i>Standardized incidence ratio</i> (ratio d'incidence standardisé)
SMR	<i>Standardized mortality ratio</i> (ratio de mortalité standardisé)
STC	Société de toxicologie clinique
SpF	Santé publique France
TCEQ	<i>Texas Commission on Environmental Quality</i>
TDAH	Troubles de l'apprentissage de la lecture et troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TLCO	Facteur de transfert de l'oxyde de carbone
TLCO/Va	Coefficient de transfert du monoxyde de carbone. Synonyme KCO
UBA	<i>Umweltbundesamt</i> (Agence de protection de l'environnement allemande)
UF	<i>Uncertainty factor</i> (facteur d'incertitude)
UFA	Facteur d'incertitude pour la prise en compte de la variabilité interespèces
UFB/LF	Facteur d'incertitude nécessaire en raison de l'utilisation d'une LOAEL au lieu d'un NOAEL ou d'une BMD
UFD	Facteur d'incertitude pour la prise en compte de l'insuffisance quantitative et/ou qualitative des données disponibles
UFH	Facteur d'incertitude pour la prise en compte de la variabilité interindividuelle, chez l'Homme
UFS	Facteur d'incertitude nécessité par l'utilisation de données d'exposition subchronique pour l'élaboration d'une TR chronique
USA	États-Unis d'Amérique
US-EPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i>
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
VIP	Valeur d'interprétation populationnelle
VLEP	Valeur limite d'exposition professionnelle
VRE	Valeur de référence d'exposition
VTR	Valeur toxicologique de référence
VTRexterne	Valeur toxicologique de référence externe
VTRi	Valeur toxicologique de référence interne
WAIS	<i>Wechsler adult intelligence scale</i> (échelle d'intelligence pour adultes de Wechsler)

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

