

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeur toxicologique de référence pour le cadmium et ses composés

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juillet 2012

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeur toxicologique de référence pour le cadmium et ses composés

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Juillet 2012

Édition scientifique

Maisons-Alfort, le 12 juillet 2012

Le directeur général

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relatif à l'élaboration de VTR par voie respiratoire pour le cadmium et ses composés

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre du Plan National Santé Environnement 1 (2004-2008) et du Plan Cancer (2003-2007), l'Afsset a engagé en 2004 une action spécifique relative au développement de valeurs toxicologiques de référence (VTR) et à l'amélioration de l'expertise française dans ce domaine. L'Afsset a ainsi proposé à ses partenaires scientifiques, conformément à ses missions, d'établir un programme national sur les VTR en abordant, dans un premier temps, les substances chimiques reprotoxiques.

Cette démarche a ensuite été étendue au domaine des substances chimiques cancérigènes qui a abouti à l'élaboration d'une méthode de construction de VTR fondées sur des effets cancérigènes en 2007. Une phase pilote a été organisée afin de s'assurer de la mise en pratique de la méthode de construction proposée. Le benzène, le cadmium, l'éthanol, le naphthalène et la chlorure de vinyle ont été sélectionnés comme substances d'étude dans le cadre de cette phase pilote. Le présent avis est relatif aux VTR du cadmium.

Une VTR est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances.

On parle de VTR « à seuil de dose » pour les substances qui provoquent, au-delà d'une certaine dose, des dommages dont la gravité est proportionnelle à la dose absorbée et de VTR « sans seuil de dose », pour les substances pour lesquelles il existe une probabilité,

même infime, qu'une seule molécule pénétrant dans l'organisme provoque des effets néfastes pour cet organisme. Les VTR à seuil s'expriment généralement comme des doses ou concentrations journalières admissibles ou tolérables (Doses Journalières Admissibles : DJA, Dose Journalière Tolérable : DJT, Acceptable Daily Intake : ADI, Tolerable Daily Intake : TDI, Concentration Admissible dans l'Air : CAA, Tolerable Concentration in Air : TCA, etc.), ou des doses ou concentrations de référence (Reference Dose : RfD ou Reference Concentration : RfC). Les VTR sans seuil d'effet s'expriment généralement comme des excès de risque unitaire (Excès de Risque Unitaire : ERU, Drinking Water Unit Risk : DWUR, Inhalation Unit Risk : IUR, Reference Concentration : CR, etc.).

En pratique, la construction de la VTR comprend les quatre étapes suivantes :

- choix de l'effet critique ;
- choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose-réponse ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ;
- application de facteurs d'incertitude à la dose critique pour tenir compte des incertitudes ou une extrapolation linéaire à l'origine à partir de la dose critique pour les VTR sans seuil.

L'élaboration des VTR¹ suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'Agence a confié l'instruction de cette expertise au CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques ». Le CES a mandaté le groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence » pour réaliser cette expertise. Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES. Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et des éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Le rapport intitulé « Cadmium et ses composés: élaboration de VTR par voie respiratoire fondée sur la toxicité chronique » a été validé par le CES le 8 décembre 2011.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Le cadmium est un métal utilisé dans l'industrie qui se retrouve principalement sous forme d'oxyde, de chlorure, de sulfate, de nitrate ou de sulfure. L'oxyde de cadmium (CdO) peut être présent dans l'atmosphère sous forme de poussières ou de fumées. Le cadmium est aussi présent dans la fumée de cigarette sous forme de très fines particules d'oxyde de cadmium, se déposant principalement dans les alvéoles.

Si les populations professionnelles sont le plus souvent exposées par inhalation au cadmium et à ses composés, la population générale est aussi exposée, majoritairement par voie orale (alimentation et eau de boisson), mais aussi par voie respiratoire, en particulier les fumeurs (une cigarette contient en moyenne 2 µg de cadmium).

¹ Méthode de construction de valeurs toxicologiques de référence pour les substances chimiques cancérigènes, édition scientifique Anses, Mars 2010

Le cadmium est largement distribué dans l'organisme, mais avec un tropisme particulier pour le foie et les reins. Les animaux et l'homme semblent montrer des modes de distribution comparables. L'accumulation de cadmium dans le foie et les reins a été montrée dans plusieurs publications relatant les résultats d'autopsies de personnes décédées (cause accidentelles ou autres) (ATSDR, 2008)².

L'inhalation accidentelle de fortes concentrations de fumées de cadmium conduit à une irritation intense des voies respiratoires et a occasionné des décès en milieu professionnel (ATSDR, 2008). De même, le cadmium est toxique par voie orale lors d'ingestion unique de doses massives.

Suite à une exposition répétée dans la population générale, les effets sanitaires du cadmium sont connus essentiellement grâce à des études menées sur les habitants de zones contaminées par du cadmium et dont l'exposition est estimée par les niveaux sanguins et urinaires de cadmium (ATSDR, 2008).

Chez l'Homme, une exposition prolongée induit une atteinte rénale, une fragilité osseuse, des troubles de la reproduction ainsi qu'un risque accru de cancer ayant donné lieu à un classement comme « cancérogène pour l'Homme » (groupe 1) par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer).

L'Efsa a proposé en 2009 une dose hebdomadaire tolérable de 2,5 µg/kg pc/sem suivant une approche « Benchmark Dose » (BMD) modélisant la relation dose/effet entre le cadmium urinaire et l'excrétion, de bêta-2-microglobuline urinaire (Efsa, 2009)³.

Le présent avis est relatif à la construction de VTR du cadmium et ses composés en lien avec une exposition répétée par inhalation.

1. VTR pour les effets cancérogènes

- *Choix de l'effet critique*

La relation entre l'exposition au cadmium, le cancer du poumon et de la prostate a été étudiée chez l'Homme dans 6 cohortes en Europe et aux USA (avec un chevauchement des populations) et dans une cohorte en Chine. Les études épidémiologiques sur les risques de cancers associés à une exposition au cadmium sont pour la plupart des études effectuées en milieu professionnel (exposition par inhalation). Dans le milieu professionnel, les travailleurs sont principalement exposés à l'oxyde de cadmium par inhalation. Les travailleurs sont également exposés à d'autres métaux cancérogènes tels que le nickel, le chrome et l'arsenic. De plus, le comportement tabagique des travailleurs doit également être pris en compte. Les experts ont privilégié les études animales comme plus appropriées pour la construction de la VTR puisque indépendantes de tout facteur de confusion.

Les animaux exposés aux composés du cadmium par différentes voies ont développé des tumeurs du poumon. Des tumeurs malignes du poumon ont été observées chez des rats exposés à de faibles quantités de cadmium pendant des expositions courtes. Des tumeurs locales ont été observées chez des rats et souris exposés au cadmium par injection. Le CIRC a conclu de ces études qu'il existait un niveau de preuve suffisant de la cancérogénicité du cadmium chez l'animal.

² ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) 2008. Toxicological Profile for Cadmium. 512 p.

³ The EFSA Journal (2009) 980, 1-139 Cadmium in food. Scientific Opinion of the Panel on contaminants in the Food Chain

D'après le résultat des études de génotoxicité, le cadmium est considéré comme un agent génotoxique indirect. Les experts ont considéré que l'action génotoxique du cadmium passait principalement par l'inhibition d'agents antioxydants, provoquant l'augmentation intracellulaire des espèces réactives de l'oxygène telle que H₂O₂ ainsi que par une interaction sur les sites et liaisons métalliques des protéines impliquées dans la transcription, la réplication ou la réparation de l'ADN.

Les experts ont retenu l'augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires chez l'animal comme effet critique pour construire une VTR à seuil pour les effets cancérogènes.

- *Choix de l'étude*

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

Dans l'étude de Takenaka *et al.* (2003)⁴, retenue comme étude clé, des rats mâles Wistar ont été exposés au chlorure de cadmium en aérosol aux concentrations de 12,5 - 25,0 et 50,0 µg/m³ pendant 23 heures par jour, 7 jours par semaine, pendant 18 mois. Les animaux ont été observés 13 mois après l'arrêt de l'exposition. La relation entre l'exposition au cadmium et la survenue d'adénocarcinomes, de carcinomes épidermoïdes et mucoépidermoïdes est nettement établie dès la plus faible concentration étudiée (cf. tableau 1). Il est démontré dans cette étude une relation dose-réponse entre une exposition au CdCl₂ et le cancer du poumon (Takenaka *et al.*, 1983).

Tableau 1 : Relation dose réponse (Takenaka *et al.*, 1983).

Lésions	Concentrations de Cadmium (µg.m ⁻³)			
	0	12,5	25	50
adénocarcinome pulmonaire	0/38	4/39	15/38	14/35
carcinome épidermoïde pulmonaire	0/38	2/39	4/38	7/35
carcinome mucoépidermoïde pulmonaire	0/38	0/39	0/38	3/35
total des carcinomes pulmonaires	0/38	6/39	20/38	25/35

- *Choix de la dose critique*

Les données disponibles dans l'étude de Takenaka *et al.* (1983)⁴ ont été modélisées avec le logiciel BMDS 2.1.1 de l'US EPA : élaboration d'une Benchmark Dose (BMD). Il apparaît, dans l'étude clé, une relation dose-réponse significative entre l'augmentation de la fréquence des tumeurs pulmonaires et la dose journalière d'exposition au cadmium (cf. tableau 1).

L'objectif de la démarche est d'estimer la dose correspondant à un niveau de réponse défini ou à un pourcentage défini de réponse supplémentaire par rapport au témoin. Ce niveau ou ce pourcentage est appelé BMR (Benchmark Response). La BMDL, autrement dit la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD, est considérée comme dose repère. Les données expérimentales ont été ajustées par les modèles développés par l'USEPA pour des données dichotomiques (modèles gamma, logistique, multi-étapes, probit, Weibull, etc.).

⁴ Takenaka S, Oldiges H, König H, et al. 1983. Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in W rats. J Natl Cancer Inst 70:367-373.

Le choix du modèle a porté sur celui qui s'ajustait le mieux aux données expérimentales par la méthode de l'AIC⁵. Le modèle logProbit a été retenu pour l'estimation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% d'une dose correspondant à une augmentation de 10 % de la réponse (augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires) par rapport au groupe non exposé. Les $BMD_{10\%}$ et $BMD_{10\%L_{95\%}}$ ont été calculées, car le seuil de 10% est généralement retenu dans les études de cancérogénèse. La $BMD_{10\%}$ est égale à $8,9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, la $BMD_{10\%L_{95\%}}$ à $6,37 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

- *Ajustements temporel et dosimétrique*

Ajustement temporel

Dans l'étude de Takenaka *et al.* (1983), les animaux ont été exposés pendant 23 heures, 7 jours sur 7, 18 mois sur 24⁶. La $BMD_{10\%L_{95\%}}$ ajustée au temps est donc de $6,37 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3} \times 23/24 \times 18/24$, soit $4,58 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

Ajustement dosimétrique et variabilité inter-espèces

Pour la voie respiratoire, l'US EPA a développé différents ajustements dosimétriques qui sont réalisés en fonction des propriétés physicochimiques de la substance inhalée (particules ou gaz) et du site où sont observés les effets critiques (respiratoires ou extra respiratoires), ce qui conduit à différentes équations (US EPA, 1994). L'objectif de cet ajustement est de réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce afin de déterminer une concentration ou dose équivalente humaine (CEH ou DEH). Le calcul de la concentration équivalente humaine a été réalisé au moyen du logiciel MPPD2⁷ (Multiple-Path Particle Dosimetry Model). Il conduit à une valeur de $7,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

- *Choix des facteurs d'incertitude*

Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles lors de la transposition de l'animal à l'homme, un facteur d'incertitude a été fixé à 2,5 selon les recommandations du document de référence « Construction d'une valeur toxicologique de référence pour les substances cancérogènes » (Anses, 2010)⁸. La valeur du facteur d'incertitude pour la variabilité inter-espèces est donc de 2,5.

Une valeur finale de 10 par défaut a été choisie pour la variabilité intra-espèce (Anses 2010).

- *Calcul de la VTR*

Soit une $VTR = BMD_{10\%L_{95\%}}$ équivalente chez l'Homme/ ($UF_A (2,5) * UF_H (10)$)

$$VTR = 0,3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$$

⁵ Akaike Information Criterion est un critère permettant de sélectionner le modèle le plus adapté pour la détermination de la BMD ou de la BMC, le modèle présentant l'AIC le plus faible étant retenu

⁶ La durée d'exposition classique des animaux lors d'une étude cancérogénèse est de 24 mois.

⁷ The original version of the Multiple-Path Particle Dosimetry Model (MPPD2) was jointly developed by the Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT, currently The Hamner Institutes for Health Sciences) and the Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). The latest version of MPPD2 may be downloaded for free from Applied Research Associates, Inc., 4300 San Mateo Blvd. NE, Suite A-220, Albuquerque, NM 87110; 505-882-8074; <http://www.ara.com/products/MPPD2.htm>.

⁸ Méthode de construction de valeurs toxicologiques de référence pour les substances chimiques cancérogènes, édition scientifique Anses, Mars 2010

2. VTR pour les effets chroniques autres que cancérogènes

- *Choix de l'effet critique*

Le rein est le principal organe cible, suite à l'exposition prolongée par inhalation de cadmium (ATSDR, 2008). Parmi les effets constatés chez les travailleurs, on observe :

- une protéinurie tubulaire (augmentation de l'excrétion de protéines de faibles poids moléculaires),
- une diminution de résorption des autres solutés (se traduisant par une excrétion accrue des enzymes telles que NAG (N-acetyl- β -glucosaminidase), acide aminés, glucose, calcium, phosphate inorganique),
- une augmentation de la perméabilité glomérulaire (augmentation de l'excrétion d'albumine),
- une diminution de la filtration glomérulaire.

Le signe précurseur qui accompagne la toxicité rénale liée au cadmium est une augmentation dans l'urine de protéines de faibles poids moléculaires, dont la β 2-microglobuline, retenue pour la construction de la VTR.

- *Choix de la dose critique*

Cette VTR a été établie en deux étapes :

- une méta-analyse réalisée par l'Efsa⁹ a permis de définir une relation entre la concentration urinaire de cadmium et l'effet néphrotoxique (augmentation de 5% de l'atteinte tubulaire dans la population générale, mesurée par l'augmentation de β 2-micro globuline) (EFSA, 2009) ;
- un modèle pharmacocinétique a ensuite été utilisé pour déterminer les concentrations atmosphériques correspondantes en cadmium.

La dose interne critique, c'est à dire la concentration urinaire en cadmium exprimé $\mu\text{g/g}$ de créatinine, a été estimée à partir d'études dans lesquelles l'exposition était majoritairement d'origine environnementale et à partir d'une population composé à 93,5 % de sujets d'origine asiatique (population plus sensible à la toxicité du cadmium). Cette méta-analyse qui regroupe 35 études différentes a permis d'identifier, en modélisant la relation entre la concentration en β 2-microglobuline et la concentration urinaire de cadmium, une concentration cible de cadmium urinaire égale à 4 μg par g de créatinine. L'Efsa a ensuite appliqué un facteur de sécurité calculé de 3,9 pour tenir compte de l'incertitude lié à l'utilisation de données résumées et non individuelles (EFSA, 2009). La $\text{BMD}_{5\%L_{95\%}}$ a été retenue par les experts de l'Anses pour construire la VTR, soit une concentration de cadmium urinaire cible de **1,0 $\mu\text{g/g}$ de créatinine**¹⁰.

A partir de la dose interne calculée précédemment, les concentrations atmosphériques en cadmium ont été estimées au moyen d'un modèle PBPK (modèle pharmacocinétique à base physiologique). Ainsi, une exposition journalière à une concentration d'oxyde de cadmium atmosphérique de 0,45 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ entraînerait une concentration urinaire de cadmium de 1 $\mu\text{g/g}$ de créatinine, en supposant que l'air soit la seule source de cadmium.

Cette valeur a été établie en prenant un volume d'air expiré de 20 m^3 et une concentration urinaire de créatinine de 1,5 g/j.

⁹ The EFSA Journal (2009) 980, 1-139 Cadmium in food. Scientific Opinion of the Panel on contaminants in the Food Chain

¹⁰ Contrairement, à l'ATSDR qui a choisi de retenir comme dose interne, la concentration urinaire en cadmium associée à une augmentation de 10% de la protéinurie.

- *Choix des facteurs d'incertitude, ajustement temporel et dosimétrique*

Considérant que la dose critique établie par l'Efsa est basée, d'une part, sur un effet précurseur, et d'autre part, basée sur des valeurs moyennes de 165 groupes tirés de 35 études (soit plus de 30 000 cas), le groupe de travail n'a pas jugé utile d'appliquer un facteur d'incertitude UF_H supplémentaire. Il est à noter que l'origine asiatique majoritaire dans la population d'étude conduit à une valeur protectrice pour les populations caucasiennes moins sensibles.

- *Calcul de la VTR*

$$VTR = 0,45 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$$

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATION DE L'EXPERTISE COLLECTIVE RELATIVES AUX VTR DU CADMIUM ET SES COMPOSES

Le groupe de travail a construit deux VTR chroniques pour la voie respiratoire pour le cadmium, l'une basée sur une étude animale de cancérogénicité, l'autre basée sur une toxicité rénale chez l'Homme.

Effet critique	Dose critique	Facteur d'incertitude	VTR
Incidence combinée des tumeurs pulmonaires chez le rat Takenaka <i>et al</i> , 1983	$BMD_{10\%L_{95\%}} = 6,37 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ <u>Ajustement temporel</u> $BMD_{10\%L_{95\%ADJ}} = 4,58 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ <u>Ajustement dosimétrique</u> $BMD_{10\%L_{95\%}}$ équivalente chez l'Homme = $7.8 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	$UF = 25$ $UF_A = 2.5$ $UF_H = 10$	$VTR = 0,3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

Effet critique	Dose critique	VTR
Augmentation de 5% atteinte tubulaire dans la population générale Efsa, 2009	Cadmium urinaire $BMD_{5\%L_{95\%}} = 1 \mu\text{g/g}$ de créatinine <u>Modélisation PBPK</u> Absence de prise en compte de l'apport de cadmium via l'alimentation	$VTR = 0,45 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

Les experts rappellent que dans l'étude de Takenaka *et al.* (1983), les animaux étaient exposés uniquement au CdCl_2 par inhalation. Pour l'étude de l'Efsa, la source de cadmium n'est pas entièrement identifiée.

Les experts considèrent que les VTR construites peuvent s'appliquer au cadmium et à ses composés.

5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » qui portent sur l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence pour le cadmium et adopte ces VTR.

Le Directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Cadmium, valeurs toxicologiques de référence, dose critique, facteurs d'incertitude, population générale.

Cadmium et ses composés

(CAS 7440-9, 10108-6-2, 1306-19-0, 10124-36-4, 1306-23-6, 10325-94-7)

Elaboration de VTR par voie respiratoire

Saisine n°2009-SA-0344

RAPPORT
d'expertise collective

**Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des risques liés aux substances
chimiques »**

Groupe de Travail « Valeurs Toxicologiques de Référence »

Décembre 2011

Mots clés

Cadmium, valeurs toxicologiques de référence, dose critique, facteurs d'incertitude, population générale.

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GRUPE DE TRAVAIL « VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE »

Président

M. Dominique LAFON – Institut National de Recherche et de Sécurité

Membres

Mme Magali BOIZE – EDF- Service des études médicales. Démission en mars 2011

M Radhouane CHAKROUN – Institut de Santé et de Sécurité au travail, Tunisie

M. Dany CHEVALIER – Université de Lille

M. Frédéric DOR – Institut de veille sanitaire

Mme Fatiha EL-GHISSASSi – Centre International de Recherche sur le Cancer

M. Michel FALCY – Institut National de Recherche et de Sécurité

M. Sébastien GIRAULT – Cephalon France

Mme Cécile KAIRO - Institut de veille sanitaire

Mme Bénédicte LA ROCCA – Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques.
Démission en septembre 2010

M. Rémi MAXIMILIEN – Commissariat à l'Energie Atomique

Mme Bette MEEK - Université d'Ottawa, Canada

M. Jean-Ulrich MULLOT – Service de santé des Armées

M. Mostafa OULD-ELKHIM – Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

M. Alain-Claude ROUDOT – Université de Brest

Mme Sylvie TISSOT - Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques. Démission en mars 2011

Mme Laurence VIAN – Université de Montpellier. Démission en avril 2010

RAPPORTEURS

M. Mostafa OULD-ELHKIM – Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Mme Cécile KAIRO - Institut de veille sanitaire

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » – 8 décembre 2011

Président

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

Vice-président

Mme Béatrice SECRETAN-LAUBY – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies su CIRC – groupe IMO, CIRC/ OMS

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur en toxicologie – EHESP Sorbonne Paris Cité, IRSET, INSERM. Démission en mars 2011

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

Mme Corinne CASSIER-CHAUVAT – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBIGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET - Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Michel GUERBET – Professeur des Universités en toxicologie – Laboratoire de toxicologie, UFR Médecine Pharmacie de Rouen.

M. Cong Khanh HUYNH – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail

M. Kannan KRISHNAN – Professeur, enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail– INRS

Mme Dominique LAGADIC-GOSSMANN – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

Mme Florence MÉNÉTRIER – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail, toxicologue – Service de santé des armées

Mme Odette PRAT - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

Mme Sylvie TISSOT – Vétérinaire Toxicologue/Responsable de l'unité ETSC – INERIS. Démission en mars 2011

PARTICIPATION ANSES

Contribution scientifique

M. Laurent BODIN - Chef de projet scientifique – toxicologue – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE - Anses

SOMMAIRE

PRESENTATION DES INTERVENANTS.....	3
PRESIDENT	4
VICE-PRESIDENT.....	4
MEMBRES	4
SOMMAIRE	6
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	8
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX.....	10
1 CONTEXTE, OBJET ET MODALITES DE TRAITEMENT DE LA SAISINE	11
1.1 Contexte	11
1.2 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	11
2 INFORMATIONS GENERALES	12
2.1 Identification de la substance	12
2.2 Propriétés physico-chimiques	13
3 RECUEIL DE DONNEES TOXICOLOGIQUES	14
3.1 Toxicocinétique.....	14
3.1.1 Absorption.....	14
3.1.2 Distribution	15
3.1.3 Elimination	17
3.1.4 Excrétion	18
3.2 Toxicité générale.....	19
3.2.1 Toxicité aigüe	19

3.2.2	Irritation	21
3.2.3	Sensibilisation.....	21
3.2.4	Toxicité chronique.....	21
3.2.5	Génotoxicité	31
3.2.6	Cancérogénicité.....	33
3.2.7	Reprotoxicité	35
4	CONSTRUCTION DE VTR	38
4.1	VTR cancérogène	38
4.1.1	Choix de l'effet critique et de l'étude clé	38
4.1.2	Choix de la dose critique ou POD	39
4.1.3	Ajustements temporels.....	42
4.1.4	Ajustements dosimétrique.....	42
4.1.5	Choix des facteurs d'incertitude	46
4.1.6	Valeur de la VTR cancérogène.....	46
4.2	VTR basée sur les effets rénaux.....	46
4.2.1	Démarche proposée par l'ATSDR	46
4.2.2	VTR proposée par l'ANSES.....	50
5	CONCLUSION	52
6	BIBLIOGRAPHIE.....	54
	ANNEXE 1 : RESUME DES RESULTATS RELATIFS A LA GENOTOXICITE DU CADMIUM.	62
	ANNEXE 2 RELATIVE AU MODELE PBPK UTILISE	64
	ANNEXE 3 : LIENS MENTIONNES DANS LES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES EXPERTS	75

Sigles et abréviations

AAALAC	Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care
ADN	Acide désoxyribonucléique
Afsset	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire : alimentation, environnement, travail
BMD	Benchmark dose
BMDL	limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose
BMR	Benchmark response
Cd	Cadmium
CdO	Oxyde de cadmium
CEH	Concentration équivalente humaine
CES	Comité d'experts spécialisés
DEH	Dose équivalente humaine
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
FAD	Facteur d'ajustement dosimétrique
GSD	déviations géométriques standard
IARC (CIRC)	International Agency for Research on Cancer
Kg p.c	Kilogramme de poids corporel
LOAEL	Lowest observed adverse effect level
MMAD	diamètre aérodynamique médian
MT	Métallothionéine
NOAEL	No observed adverse effect level
NTP	National Toxicology Program
OMS	Organisation mondiale de la santé
PBPK	modèle pharmacocinétique à bases physiologiques
POD	Point of departure
RfD	Dose de référence

UF	Uncertainty factor (facteur d'incertitude)
U.S EPA	United States Environmental Protection Agency
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des figures

Figure 1 : Courbe dose-réponse (modèle logProbit).....	41
--	----

Liste des tableaux

Tableau 1 : Formes principales de cadmium retrouvées dans l'industrie _____	12
Tableau 2 : Propriétés physicochimiques du cadmium et composés _____	13
Tableau 3 : Relation dose réponse_____	40
Tableau 4 : Résultats de calcul de BMD et BMDL à partir du logiciel BMDS 2.1.1 _____	41
Tableau 5 : BMD et BMDL calculées à partir de l'incidence combinée des tumeurs pulmonaires _____	46
Tableau 6 : Interprétation des niveaux de β 2-micro globuline _____	48

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction de VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action biologiques des substances.

1.2 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

Dans le cadre du programme de travail de l'Anses sur les VTRs cancérigènes, une phase pilote a été organisée afin de s'assurer de la mise en pratique de la méthode de construction proposée. Des profils toxicologiques et des VTRs ont été construits pour le benzène, le cadmium, l'éthanol, le naphthalène et la chlorure de vinyle.

La construction de VTR sur le cadmium a été confiée au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux substances chimiques ». Ce dernier a mandaté le groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence » pour la réalisation des travaux d'expertise. Mme Cécile KAIRO et Mr Mostafa OULD-ELKHIM ont été nommé rapporteurs pour construire la VTR du cadmium et composés.

Les travaux d'expertise du groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence » ont été soumis régulièrement au CES. Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

2 Informations générales

2.1 Identification de la substance

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

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

Le cadmium utilisé dans l'industrie se retrouve principalement sous forme métallique, d'oxyde, de chlorure, de sulfate, de nitrate ou de sulfure (tableau 1).

Tableau 1 : Formes principales de cadmium retrouvées dans l'industrie

Nom	Cadmium métal	Chlorure de Cadmium	Oxyde de cadmium	Sulfate de cadmium	Sulfure de Cadmium	Nitrate de cadmium
Numéro CAS	7440-43-9	10108-64-2	1306-19-0	10124-36-4	1306-23-6	10325-94-7
N° EINECS	231-152-8	233-296-7	215-146-2	233-331-6	215-147-8	233-710-6
Synonymes ou dénominations anglaises	Colloïdal Cadmium	Cadmium dichloride, caddy, dichlorocadmium	Cadmium oxide, cadmium monoxide	Cadmium sulphide, sulfuric acid, cadmium (2+) salt	Cadmium sulphide, cadmium monosulfide, cadmium yellow, cadmium orange, cadmopur yellow	Cadmium nitrate ; cadmium dinitrate ; nitric acide cadmium salt
Formule brute	Cd	CdCl_2	CdO	CdSO_4	CdS	$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$

2.2 Propriétés physico-chimiques

Le tableau 2 résume les propriétés physicochimiques du cadmium et composés.

Tableau 2 : Propriétés physicochimiques du cadmium et composés

Nom	Cadmium métal	Chlorure de Cadmium*	Oxyde de cadmium	Sulfate de cadmium*	Sulfure de Cadmium	Nitrate de cadmium*
Forme physique	solide blanc-bleu	solide	solide	solide	solide	solide
Densité	8,65	4,05	8,15	4,69	4,82	3,6
Masse molaire (g/mol)	112,41	183,32	128,41	208,47	144,47	236,42
Point d'ébullition (°C)	765	960-964	sublimation à 1559	ND	sublimation à 980°C	ND
Point de fusion (°C)	321	568	ND	1000	ND	360
Pression de vapeur	1 mm Hg à 394°C	10 mm Hg à 656°C; 40 mm Hg à 736°C; 760 mm Hg à 967°C	ND	ND	ND	ND
Solubilité dans l'eau	insoluble	soluble (1,27 kg/L à 25°C))	insoluble	Soluble (767 g/L à 25°C)	Quasi-insoluble (1,3 mg/L à 25°C)	Soluble (1,56 kg/L à 25°C)
Solubilité dans d'autres solvants	acides, NH ₄ NO ₃ , H ₂ SO ₄ chaud	acétone, légèrement dans MeOH et EtOH	acides dilués	insoluble dans l'alcool, acétone, ammoniac	acides minéraux concentrés ou dilués à chaud	Très soluble Alcools, acétone, acétate d'éthyle
LogKow	ND	ND	ND	ND	ND	ND

* Note : ces composés existent aussi sous forme d'hydrates (un ou plusieurs hydrates) pour lesquelles certaines propriétés diffèrent comme la densité ou le point de fusion. Les données indiquées sont celles du composé anhydre.

ND : Données non disponibles dans les bases de recherches

3 Recueil de données toxicologiques

3.1 Toxicocinétique

3.1.1 Absorption

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

3.1.1.1 Exposition par inhalation

Le cadmium n'étant pas volatile, l'absorption par inhalation se fait à partir de la phase particulaire et varie selon la taille des particules et la forme chimique du cadmium. Le cadmium est présent dans la fumée de cigarette essentiellement sous forme de très fines particules d'oxyde de cadmium, se déposant principalement dans les alvéoles [Nordberg *et al.*, 1985]. Les particules retrouvées en milieu industriel sont de taille plus importante que les particules dans la fumée de cigarettes, mais resteraient d'un diamètre inférieur à 5 µm [Kjellström and Nordberg, 1978]. Il est à noter également que, jusqu'à l'interdiction des baguettes de brasage cadmiées depuis décembre 2011, certaines catégories de travailleurs comprenant des plombiers et chauffagistes étaient exposées à des nanoparticules contenant du cadmium lors des opérations de brasage. Dans le cadre de modélisations, il est généralement admis que des particules de diamètre aérodynamique médian de 5 µm se déposent à 75 % dans le compartiment naso-pharyngien, à 20 % dans le compartiment alvéolaire et à 5 % dans le compartiment trachéo-bronchique, les particules de diamètre aérodynamique médian de 0,05 µm (fumées de cigarette, par exemple), se déposent par contre majoritairement dans les alvéoles (55 %) et dans le compartiment trachéo-bronchique (10 %), le reste étant exhalé [ECB, 2003]. Bien que les formes solubles de cadmium puissent être absorbées partiellement au niveau de l'arbre bronchique, les alvéoles sont le lieu privilégié de l'absorption du Cd inhalé [ATSDR, 2008].

Chez des femmes non fumeuses vivant à Stockholm, équipées d'échantillonneurs pendant 7 jours, il a été estimé que l'inhalation de cadmium s'élevait à 10 ng/j et la quantité absorbée à 5 ng/j [Järup *et al.*, 1998]. Une cigarette contient 1 à 2 µg de cadmium. Il est généralement admis que 10 % de ce cadmium est inhalé durant la consommation d'une cigarette et que 50 % de ce cadmium est absorbé [Elinder *et al.*, 1976] : ainsi, une personne fumant un paquet de 20 cigarettes par jour absorberait 1 à 2 µg de cadmium. En Suède, il a été montré que les fumeurs présentent un taux de cadmium 3 à 4 fois plus élevé dans le sang et 2 à 3 fois plus élevé dans les reins que les non fumeurs, mais les variations interindividuelles sont importantes [Järup *et al.*, 1998]

L'US EPA estime de son côté qu'une personne fumant deux paquets de cigarettes quotidiens inhale une quantité comprise entre 4 et 6 µg Cd/j [US-EPA, 1986].

3.1.1.2 Exposition par voie alimentaire

La quantité moyenne de Cd ingérée chez les individus dépend de leur régime alimentaire : chez des femmes suédoises non fumeuses, la quantité absorbée pour une alimentation classique est voisine de 10 µg/j, mais peut atteindre jusqu'à 16 µg/j pour une alimentation végétarienne et 28 µg/j chez les consommateurs de coquillage [Järup *et al.*, 1998]. En fonction de l'aliment vecteur, le taux d'absorption se situe entre 1 et 10 %. L'absorption serait augmentée pour les individus à faible niveau de ferritine dans le sérum [Flanagan *et al.*, 1978]. Chez l'animal, le taux d'absorption du cadmium est également bas : 2 à 3 % chez le rat, 5 à 6 % chez le singe [OEHHA, 2006], de l'ordre de quelques % chez les animaux domestiques.

3.1.1.3 Exposition par contact cutané

Une étude menée *in vitro* sur un fragment de peau dermatomée prélevée sur cadavre humain et placée dans une cellule d'absorption percutanée de Franz [Wester *et al.*, 1992] a montré que moins de 1% de la dose de chlorure de cadmium marqué ($^{109}\text{CdCl}_2$) a été récupérée dans le perfusat au bout de 16 h. D'une manière générale, l'absorption du cadmium par contact cutané est négligeable, à moins que ce contact ne soit prolongé et avec des produits à fortes concentrations de Cd [ATSDR, 2008].

3.1.2 Distribution

Le cadmium systémique est largement distribué dans l'organisme, mais avec un tropisme particulier pour le foie et les reins. Les animaux et l'homme semblent montrer des modes de distribution comparables, indépendants de la voie, mais liés à la durée d'exposition [ATSDR, 2008]. L'accumulation de cadmium dans le foie et les reins a été montrée dans plusieurs publications relatant les résultats d'autopsies de personnes décédées (cause accidentelles ou autres) [OEHHA, 2006].

3.1.2.1 Exposition par inhalation

Des ouvriers décédés d'une inhalation massive de cadmium ont montré des teneurs en cadmium dans les poumons allant de 1,5 µg Cd/g à 4,7 µg Cd/g (poids frais). Chez les professionnels exposés par inhalation, la teneur en cadmium du foie augmente en fonction de l'intensité et de la durée d'exposition jusqu'à une valeur de 100 µg/g. La teneur en cadmium des reins augmente plus lentement après l'exposition puis décroît après l'apparition de lésions rénales aux concentrations critiques de 160 à 285 µg/g [OEHHA, 1999].

Des autopsies [Lewis *et al.*, 1972] menées sur des individus non fumeurs âgés de 60 ans ont montré des teneurs moyennes de :

- 14,8 mg Cd/g (poids frais) dans les reins (13,2 mg chez les hommes et 18 mg chez les femmes),

- 1,38 mg Cd/g dans le foie (1,06 mg chez les hommes et 2,06 mg chez les femmes),
- 0,33 mg Cd/g dans les poumons (0,30 mg chez les hommes et 0,41 mg chez les femmes).

Chez des rats mâles exposés une seule fois pendant 2 heures à 100 mg/m³ de cadmium sous forme de carbonate en aérosol (distribution des tailles non précisée), les teneurs suivantes en cadmium dans les organes ont été observées [Rush *et al.*, 1986] :

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

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

- dans les poumons : 115 µg Cd/g (immédiat), 94 µg Cd/g (24 heures), 67 µg Cd/g (1 semaine) et 52 µg Cd/g (30 jours)
- dans le foie : 0,04 µg Cd/g (immédiat), 0,01 µg Cd/g (1 semaine) et < 0,04 µg Cd/g (30 jours)
- dans les reins 0,08 µg Cd/g (immédiat), 0,06 µg Cd/g (7 jours) et 0,20 µg Cd/g (30 jours)

Chez des rats exposés durant 18 mois à une concentration de 50 µg Cd/m³ sous forme d'aérosol de chlorure de cadmium, 13 mois après la fin de l'exposition des teneurs moyennes (par g de poids frais) de 10,4 µg Cd/g dans les poumons, 13,5 µg Cd/g dans le foie et 33,6 µg Cd/g dans les reins ont été mesurées [Takenaka *et al.*, 1983].

3.1.2.2 Exposition par voie orale

Chez l'Homme, les teneurs en cadmium dans les reins et le foie sont quasi nulles à la naissance. Au cours de la vie, les teneurs en cadmium au niveau des reins augmentent progressivement dans les reins jusqu'à l'âge de 50-60 ans, avec un niveau moyen de 40 à 50 µg/g, puis se stabilisent ou diminuent légèrement. Les teneurs en cadmium au niveau du foie augmentent rapidement jusqu'à 1 à 2 µg/g atteint à l'âge de 20-25 ans, puis augmentent beaucoup plus lentement ensuite [ATSDR, 2008].

Chez l'animal, la rétention du cadmium par le foie et les reins est encore plus nette que chez l'Homme. Après exposition aiguë, les teneurs des reins et du foie sont comparables (rapport reins/foie proche de 1), mais si l'exposition se prolonge, les teneurs rénales deviennent supérieures, sauf si l'exposition est très forte [ATSDR, 2008].

3.1.2.3 Exposition par contact cutané

Aucune donnée sur la distribution du cadmium n'a été identifiée chez l'Homme pour cette voie d'exposition [ATSDR, 2008].

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

3.1.2.4 Distribution systémique

Le placenta pourrait exercer un rôle de barrière pour l'absorption du cadmium par le fœtus. Dans plusieurs études menées sur des femmes enceintes fumeuses ou non, la teneur en cadmium du sang du cordon ombilical s'est avérée égale à la moitié de celle du sang maternel. Par contre, une étude belge a montré des teneurs en cadmium jusqu'à 10 fois plus élevées dans le placenta que dans le sang maternel [ATSDR, 2008].

3.1.3 **Elimination**

Le cadmium sous forme de cation divalent (Cd 2+) présente la propriété de se lier facilement à des groupes anioniques, ainsi qu'aux groupements sulfhydriles des protéines ou d'autres molécules à groupement thiols ou mercaptans, et cette dernière propriété est déterminante dans le métabolisme du cadmium. Ainsi, les complexants privilégiés du cadmium sont les métallothionéines (MT) qui sont des protéines de faible poids moléculaire (6000 daltons) riches en cystéine et comportant des groupements sulfhydriles. Les MT sont synthétisées dans le foie, les reins et également d'autres organes, dont les intestins et les poumons [OEHHA, 2006].

Le transport du cadmium dans le sang s'effectue sous forme liée à des MT, à l'albumine ou dans les érythrocytes.

Dans les reins, la faible dimension du complexe Cd-MT facilite son passage à travers les glomérules vers les tubules rénaux où il pénètre facilement par pinocytose dans les cellules tubulaires en se liant notamment à la mégaline et à la cubiline apicales. Les vacuoles de pinocytose fusionnent avec les lysosomes dont les enzymes dégradent les MT et libèrent ainsi le cadmium. Le cadmium se recombine alors avec les MT synthétisées par les cellules tubulaires et peut s'accumuler dans les reins, sous forme complexée non toxique, durant plusieurs dizaines d'années [OEHHA, 2006].

Au fur et à mesure de son absorption, le cadmium continue de s'accumuler dans les reins jusqu'à ce que les MT rénales soient saturées. Le cadmium résiduel libre cause alors des lésions dans les cellules tubulaires.

3.1.4 Excrétion

3.1.4.1 Exposition par inhalation

Chez l'Homme, l'élimination par voie fécale après inhalation de cadmium est faible. Par contre, il a été montré que l'élimination du cadmium par voie urinaire est doublée chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs [Kjellström, 1979].

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

Chez le rongeur, l'élimination par voie fécale après inhalation de cadmium serait plus importante que celle observée chez l'Homme.

Chez des rats mâles exposés une seule fois pendant 2 heures à 100 mg/m³ de cadmium sous forme de carbonate en aérosol, les quantités de cadmium excrétées ont été :

- dans les urines de 7,11 µg (0 à 24 heures après exposition), 1,47 µg (24-48 H), 0,48 µg (6-7 jours) et 0,03 µg (29-30 jours),
- dans les fèces : de 455 µg (0 à 24 heures après expo), 129 µg (24-48 H), 33 µg (6-7 jours) et 2 µg (29-30 jours).

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

- dans les urines 1,52 µg (0 à 24 heures après expo), 0,46 µg (24-48 H), 1,34 µg (6-7 jours) et 0,08 µg (29-30 jours),
- dans les fèces : 995 µg (0 à 24 heures après expo), 117 µg (24-48 H), 15 µg (6-7 jours) et 2 µg (29-30 jours).

3.1.4.2 Exposition par ingestion orale

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

3.1.4.3 Exposition par voie cutanée

Aucune donnée sur l'élimination du cadmium n'existe chez l'homme ni chez l'animal pour cette voie d'exposition.

3.2 Toxicité générale

3.2.1 Toxicité aiguë

3.2.1.1 Chez l'Homme

Exposition par inhalation

L'inhalation accidentelle de fortes concentrations de fumées de cadmium conduit à une irritation intense des voies respiratoires et a occasionné des décès en milieu professionnel [ATSDR, 2008].

Les concentrations de cadmium dans l'air n'ont pas été mesurées durant ces accidents, mais les concentrations de cadmium dans le tissu pulmonaire sont comprises entre 1,5 µg/g et 4,7 µg/g [ATSDR, 2008]. Des auteurs ont tenté d'estimer les concentrations aériennes correspondantes [Beton *et al.*, 1966]. A partir de ces études, l'ATSDR [ATSDR, 2008] cite un LOAEL de 8,6 mg/m³ pour 5 heures d'exposition et une autre publication a estimé qu'une exposition entre 1 à 5 mg/m³ pouvait être immédiatement dangereuse [Elinder, 1986].

Plusieurs publications font état de pneumopathies sévères voire de décès consécutives à une exposition massive par inhalation au cadmium [Seidal *et al.* 1993, Fernández *et al.* 1996, Inou *et al.* 1994]. L'article de Fernandez *et al.*, 1996 décrit un cas de pneumonie fatale chez un homme exposé à des vapeurs de cadmium (concentrations atmosphériques non mesurées), après avoir coupé au chalumeau un alliage contenant 10% de cadmium pendant une période de 60 à 75 min.

Exposition par ingestion orale

Des suicides après ingestion intentionnelle du cadmium ont été décrits, les décès étant dus à une déshydratation intense [ATSDR, 2008]. Ainsi, l'ATSDR retient deux LOAEL : 25 mg/kg pc./j pour l'iodure de cadmium avec décès après 7 jours [Wisniewska-Knypi *et al.*, 1971] et 1840 mg/kg pc/j pour le chlorure de cadmium et décès dans un délai de 33 heures [Buckler *et al.*, 1986].

Exposition par contact cutané

Aucune étude par cette voie d'exposition n'a été identifiée dans la littérature.

3.2.1.2 Chez l'animal

Exposition par inhalation

De nombreuses études ont été réalisées, elles sont regroupées dans les tableaux suivants [ATSDR, 2008].

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

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

Exposition par voie orale

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

Lors de l'exposition par la voie orale, la souris est plus sensible que le rat. Le cadmium possède une toxicité aiguë qui varie en fonction de sa forme chimique. Les composés peuvent être classés par ordre croissant de toxicité pour le rat: CdS, Cd poudre, CdO, CdSO₄ et CdCl₂.

3.2.2 Irritation

3.2.2.1 Chez l'Homme

Exposition par inhalation

L'inhalation accidentelle de fortes concentrations de fumées de cadmium conduit à une irritation intense des voies respiratoires. Durant l'exposition, les symptômes sont relativement peu importants de type toux et irritations de la gorge, ensuite apparaissent dans les heures qui suivent des symptômes généraux de type grippal, puis entre quelques heures à plusieurs jours surviennent un œdème pulmonaire et une pneumonie chimique conduisant à une insuffisance respiratoire qui peut être fatale [Beton *et al.*, 1966].

Exposition par ingestion orale

Plusieurs études ont montré des irritations sévères de l'épithélium des voies digestives après ingestion de cadmium [ATSDR, 2008].

Exposition par contact cutané

L'ATSDR (2008) cite un LOAEL de 2% du chlorure de cadmium (2 g de chlorure de cadmium dans une solution de 100 mL) pour un effet de type irritation cutanée [Wahlberg, 1977].

3.2.2.2 Chez l'animal

L'exposition unique de rats à une concentration de 100 mg Cd/m³ sous forme de pigments à base de cadmium (nature non précisée) pendant 2 heures a provoqué un écoulement excessif de larmes 4 heures après exposition [ATSDR, 2008].

3.2.3 Sensibilisation

3.2.3.1 Chez l'Homme

Aucune étude de sensibilisation par le cadmium n'a été identifiée dans la littérature.

3.2.3.2 Chez l'animal

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

3.2.4 Toxicité chronique

3.2.4.1 Chez l'Homme

Dans la population générale, les effets sanitaires du cadmium après ingestion orale sont connus essentiellement grâce à des études menées sur les habitants de zones contaminées par du cadmium et dont l'exposition est estimée par les niveaux sanguins et urinaires de cadmium. L'exposition est liée en premier lieu à l'alimentation, mais les fumeurs sont aussi exposés au cadmium par inhalation [ATSDR, 2008].

De nombreuses études ont rapporté des niveaux de contamination relativement importants par le cadmium dans des populations vivant autour de sites industriels, au Japon [Nogawa *et al.*, 1979 et 1989 ; Arisawa *et al.*, 2001 ; Nakadaira *et al.*, 2003] et en Chine [Nordberg *et al.*, 1997 ; Cai *et al.*, 1998], mais également en Europe [Järup *et al.*, 1995]. Les études plus récentes s'intéressent à l'exposition environnementale au cadmium, comme l'étude Cadmibel menée en Belgique [Buchet, 1990] ou encore au Japon [Ezaki *et al.*, 2003].

3.2.4.1.1 Effets respiratoires

Des études de mortalité ont montré une augmentation des décès par maladies respiratoires (dyspnée, bronchite, emphysème) [Kjellstrom *et al.*, 1979 ; Armstrong *et al.*, 1983 ; Sorahan *et al.*, 1995] et plusieurs études en milieu professionnel ont mis en évidence une relation entre la baisse de la fonction pulmonaire et les concentrations ambiantes de cadmium, après ajustement sur le tabagisme [ATSDR, 2008, Leduc *et al.*, 1993]. L'étude d'Edling *et al.* (1986), chez des ouvriers suédois professionnellement exposés aux vapeurs d'oxyde de cadmium à des concentrations comprises entre 0,05-0,5 mg Cd/m³, ne montre aucune différence significative pour les symptômes ou les paramètres fonctionnels entre les personnes exposées et le groupe témoin. En revanche, cette étude montre l'effet du tabac sur le système respiratoire dans les 2 groupes. Il ressort de ces différentes études que les lésions pulmonaires liées à une exposition au cadmium pourraient être partiellement réversibles, une fois l'exposition réduite ou supprimée [ATSDR, 2008]. Une étude récente en milieu professionnel [Jakubowski *et al.*, 2004] a montré quant à elle, une diminution des indices de la fonction respiratoire dans le groupe le plus exposé, mais, malgré des mesures de cadmium dans l'air, l'étude semble peu exploitable en raison d'un effectif faible dans le groupe étudié, des sujets plus âgés et plus souvent fumeurs que dans les autres groupes. Par ailleurs, ces auteurs concluent que les effets respiratoires surviennent pour une exposition cumulée deux fois plus forte que dans le cas des effets rénaux.

3.2.4.1.2 Effets rénaux

Exposition par inhalation

Le rein est le principal organe cible, suite à l'exposition prolongée par inhalation de cadmium [ATSDR, 2008]. L'effet délétère du cadmium sur le rein a d'abord été identifié chez des ouvriers exposés aux poussières d'oxyde de cadmium et à la fumée de cadmium dans une usine produisant des batteries cadmium-nickel [Friberg, 1950]. Il a été montré que ces ouvriers souffraient d'une incidence élevée d'anomalies de la fonction rénale : protéinurie et diminution de la filtration glomérulaire. Depuis, de très nombreuses autres études en milieu professionnel ont été réalisées, et récemment revues par l'ATSDR [ATSDR, 2008]. La plupart de ces études ne rapportent pas de concentration du cadmium dans l'air, mais utilisent les niveaux sanguins et urinaires de cadmium comme biomarqueurs d'exposition.

La protéinurie liée à l'exposition au cadmium se caractérise par la présence de protéines de faible poids moléculaire dans les urines, ce qui signale des dommages tubulaires proximaux. L'excrétion

urinaire de protéines à poids moléculaire élevé telles que l'albumine a été également rapportée, mais des discussions persistent quant à l'origine des lésions (tubulaires ou glomérulaires) responsables de ce phénomène [ATSDR, 2008]. Plusieurs évaluations quantitatives de la toxicité du cadmium sur le rein (basée sur la protéinurie) ont été réalisées par rapport à une dose cumulée (durée d'exposition x concentration en cadmium). La définition de la protéinurie dans ces études est une excrétion excédant le quatre-vingt-quinzième percentile d'une population normale.

Les lésions glomérulaires liées à l'exposition chronique au cadmium entraînent une diminution de la filtration glomérulaire. Järup *et al.* (1995) montrent une relation dose-réponse entre les niveaux de cadmium sanguins et urinaires et le débit de filtration glomérulaire (DFG) : à des niveaux sanguins de cadmium entre 5,6 et 8,4 µg/L, 33% des ouvriers ont un DFG diminué (80% du DFG des témoins) ; à un niveau de 8,4 µg/L, tous ont un DFG diminué. Mais une autre étude montre une relation entre le DFG et l'âge, mais pas d'anomalies du DFG pour un niveau moyen urinaire de cadmium de 11 µg/g créatinine [Roels *et al.*, 1991]. Les dommages glomérulaires peuvent aussi être responsables d'une hypercalciurie (parfois compliquée de calculs rénaux), d'une glycosurie et aminoacidurie [IPCS-OMS, 1992 ; Nzengue, 2008, ATSDR, 2008]. Järup and Elinder, 1993 ont mesuré un SIR (taux d'incidence standardisé) significatif de 3 (1,3-6,8) pour la survenue de calculs rénaux chez des ouvriers exposés à un niveau cumulé de 5000 µg/m³ an.

L'arrêt de l'exposition au cadmium n'entraîne généralement pas de diminution de la protéinurie, probablement parce que le niveau de cadmium dans le tissu rénal ne diminue que très lentement après cessation de l'exposition; de fait les troubles rénaux pourraient également continuer après la fin de l'exposition [ATSDR, 2008]. Pour évaluer la réversibilité de la protéinurie, Roels *et al.* (1997) et Trzcinka-Ochocka *et al.* (2002) ont étudié la progression du dysfonctionnement tubulaire rénal dans des groupes d'ouvriers après que l'exposition ait été arrêtée ou sensiblement diminuée, en fonction des niveaux passés de cadmium et de la sévérité de la microprotéinurie. Les deux études montrent que la progression du dysfonctionnement rénale tubulaire dépend de la charge corporelle en cadmium (reflétée par le cadmium urinaire) et de la sévérité de la microprotéinurie initiale. Dans la première étude [Roels *et al.*, 1997], une augmentation de la microprotéinurie est observée uniquement chez les ouvriers ayant au départ un taux de β2-microglobuline > 1500 µg/g créatinine et un taux urinaire de cadmium > 20 µg/g créatinine.

Les résultats de la seconde étude [Trzcinka-Ochocka *et al.*, 2002], qui a étudié la réversibilité des troubles tubulaires rénaux après l'arrêt de l'exposition de 58 ouvriers d'une entreprise de pile nickel-cadmium, montrent que le niveau initial de RBP (retinol binding protein) est le facteur le plus lié à la réversibilité de la protéinurie. Ce niveau n'est pas lié au niveau de cadmium urinaire ou au délai depuis l'arrêt de l'exposition. Au final, le dysfonctionnement tubulaire se développerait seulement après que le cadmium ait atteint un seuil minimum dans le cortex rénal, seuil appelé «concentration critique». La concentration critique du cadmium dans le cortex rénal dans une population humaine d'adultes chroniquement exposés au cadmium a été estimée à environ

200 µg/g d'organe frais par plusieurs investigateurs, correspondant à un niveau urinaire de cadmium de 5-10 µg/g créatinine [ATSDR, 2008]. En revanche, la relation entre la protéinurie et la concentration rénale de cadmium n'est pas connue [ATSDR, 2008].

De l'étude de Mason *et al.* (1999) qui a suivi l'évolution du cadmium dans les urines, le sang et divers organes de personnes exposées professionnellement, il ressort que, si les concentrations mesurées diminuent bien au cours du temps, l'extrapolation d'un organe à un autre est délicate, puisque la cinétique d'élimination varie en fonction des tissus.

De plus, les auteurs précisent que les concentrations en cadmium dans le sang ne reflètent pas toujours l'exposition récente au cadmium, mais plutôt l'historique de ces expositions.

Dans un article récent réalisé en milieu professionnel [Chen *et al.*, 2006], les auteurs montrent une relation dose-réponse significative entre le dysfonctionnement rénal (avec l'albumine, N-acetyl-β-glucosaminidase et β2-microglobuline comme biomarqueurs) et le niveau de cadmium dans les urines, et une relation entre les niveaux d'anticorps anti-métallothionéines avec 2 biomarqueurs de la tubulopathie proximale, suggérant que les sujets avec un niveau élevé d'anti métallothionéines seraient les plus à risque vis-à-vis d'un dysfonctionnement rénal (OR= 4.2; intervalle de confiance à 95 % 1.2-14.5 , p < 0.05).

Exposition par ingestion

De très nombreuses études, récemment revues par OEHHA [OEHHA,1996] et l'ATSDR, [ATSDR, 2008] indiquent que le rein est l'organe cible après une exposition à long terme par ingestion de cadmium, avec des effets similaires à ceux provoqués par une exposition chronique par inhalation. Les études réalisées en population générale ont montré des augmentations de la mortalité en lien avec l'augmentation de biomarqueurs de dysfonctionnement rénal et des associations entre l'élévation de ces biomarqueurs et le niveau de contamination.

Plusieurs auteurs ont cherché à mettre en évidence la dose critique (benchmark dose) de cadmium urinaire ne produisant pas d'effet néfaste. Les doses critiques proposées varient fortement d'une étude à l'autre en fonction du choix du biomarqueur (albumine, N-acetyl-β-glucosaminidase et β2-microglobuline) et du seuil utilisé [ATSDR, 2008]. Elles étaient comprises entre 0.4 et 9.5 µgde Cd/g de créatinine.

3.2.4.1.3 Effets cardio-vasculaires

Exposition par inhalation

L'ATSDR a conclu sur la base des études en milieu professionnel, que l'exposition au cadmium par inhalation ne semble pas avoir d'effets importants sur le système cardiovasculaire [ATSDR, 2008]. En effet, des études ont montré que la mortalité par maladies cardiovasculaires pouvait être inférieure chez des ouvriers professionnellement exposés, à celle de la population générale [ATSDR, 2008].

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

Exposition par ingestion

Les résultats des études cherchant à mettre en évidence une relation entre des modifications de la tension artérielle et les expositions au cadmium (par ingestion) restent contradictoires, avec de nombreuses études négatives dont l'étude Cadmibel [Staessen *et al.*, 1993]. Celle-ci, basée sur un échantillon aléatoire de la population issue de quatre régions belges a montré que les niveaux de cadmium sanguin et urinaire sont sensiblement augmentés dans les régions de forte exposition, comparés aux régions de faible exposition ($p < 0.001$). Mais la tension artérielle n'est pas corrélée aux niveaux de cadmium et la prévalence de l'hypertension et d'autres maladies cardiovasculaires est similaire dans les quatre zones.

L'étude de Navas-Acien *et al.* (2004, 2005) a montré une relation entre les niveaux de cadmium sanguin et urinaire et l'occurrence de la maladie artérielle périphérique (affection impliquant une obstruction des artères périphériques, le plus souvent celles des jambes et provoquée par une athérosclérose). Une seconde étude [Telle-Plaza *et al.*, 2008] a montré une relation entre la pression artérielle et le niveau sanguin de cadmium (plus forte chez les non-fumeurs), mais pas de relation avec le niveau urinaire.. Enfin une troisième étude [Everett and Frithsen, 2008], a montré une relation entre niveaux urinaires de cadmium et l'infarctus du myocarde chez les femmes, mais pas chez les hommes.

3.2.4.1.4 Effets digestifs.

Exposition par inhalation

Une étude menée chez des ouvriers n'a « trouvé » aucune association entre l'exposition au cadmium par inhalation et des symptômes de toxicité gastro-intestinale [Friberg, 1950]. Aucune autre étude chez l'homme étudiant les effets digestifs d'une exposition au cadmium par inhalation n'a été identifiée.

Exposition par ingestion

De nombreuses études ont montré que l'ingestion de quantité importante de cadmium était responsable d'irritations sévères de l'épithélium gastro-intestinal, entraînant nausées, vomissements, hypersalivation, douleurs abdominales et diarrhées [ATSDR, 2008].

En revanche, peu d'études sur les populations exposées de façon environnementale et décrites précédemment ont pris en compte d'éventuels symptômes gastro-intestinaux.

3.2.4.1.5 Effets musculo-squelettiques

Exposition par inhalation

Des études de cas indiquent que des déficits en calcium, des ostéoporoses et ostéomalacies se sont développés chez des ouvriers exposés professionnellement et à long terme à des niveaux élevés de cadmium. Les effets sur l'os surviendraient une fois le dysfonctionnement rénal installé et sont susceptibles d'être consécutifs aux changements résultant des métabolismes du calcium, phosphore, et vitamine D [ATSDR, 2008].

Exposition par ingestion

Les douleurs osseuses, l'ostéoporose, l'ostéomalacie et les fractures spontanées font partie du tableau clinique de la maladie décrite au Japon "Itai-Itai" chez des personnes dont la nourriture a été contaminée par du cadmium [Kagamimori *et al.*, 1986]. Les effets osseux sont également observés dans des populations exposées au voisinage d'industries utilisant du cadmium, avec notamment une diminution de la densité osseuse [ATSDR, 2008]. Ces effets sont une conséquence du dysfonctionnement rénal (anomalies des métabolismes de la vitamine D et du calcium).

3.2.4.1.6 Effets hématologiques.

Exposition par inhalation

L'existence d'effets hématologiques liés à l'exposition par inhalation de cadmium est controversée. Dans certaines études, chez des ouvriers professionnellement exposés au cadmium, une baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite a été observée, souvent non significative. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans toutes les études [ATSDR, 2008]. L'examen de la moelle osseuse d'ouvriers exposés au cadmium et souffrant d'anémie n'a montré aucune anomalie [Friberg, 1950]. Aucune étude récente sur ce thème n'a été identifiée.

Exposition par ingestion

Chez l'Homme, les études visant à mettre en évidence une relation entre une exposition prolongée au cadmium et la survenue d'anémie ont présenté des résultats contradictoires [ATSDR, 2008].

3.2.4.1.7 Effets hépatiques.

Exposition par inhalation

Friberg (1950) a rapporté quelques anomalies de la fonction hépatique (augmentation des γ -globulines en particulier) chez des ouvriers exposés au cadmium pendant 20 ans. Des études, toujours menées chez des ouvriers exposés au cadmium, n'ont pas montré d'effets délétères sur le foie [ATSDR, 2008]. Pourtant le cadmium s'accumule dans le foie au même titre que dans le rein, qui est l'organe cible principal pour la toxicité du cadmium. La résistance du foie aux effets toxiques du cadmium pourrait être liée à une capacité plus élevée du foie à produire des

métallothionéines (MT) qui se lient au cadmium et abaisseraient ainsi les concentrations des ions libres de cadmium [ATSDR, 2008]. Aucune étude récente sur ce thème n'a été identifiée.

Exposition par ingestion

Peu d'effets hépatiques sont décrits dans les populations exposées de façon environnementale. Des femmes japonaises (non fumeuses, ne consommant pas d'alcool), âgées de 19 à 78 ans, exposées par l'alimentation à de hautes teneurs en cadmium (moyenne géométrique de la quantité de cadmium ingérée, 24.7 µg/jour) ne présentent pas de détérioration du foie [Ikeda *et al.*, 2000]. En revanche, le cadmium administré de façon aiguë, s'était avéré hépatotoxique chez l'animal, à des concentrations comprises entre 30 et 138 mg/kg/jour [ATSDR, 2008].

3.2.4.1.8 Effets neurologiques.

Exposition par inhalation

Peu d'études ont recherché ce type d'effets. Une seule étude, menée sur un nombre limité de sujets, a mis en évidence une relation entre l'exposition professionnelle au cadmium et une baisse de l'attention, des vitesses de réaction et de la mémoire [Hart *et al.*, 1989]. Une étude évoque une relation entre exposition professionnelle au cadmium et la survenue de sclérose latérale amyotrophique, mais cela ne concerne qu'un seul cas observé [Bar-Sela *et al.*, 2001].

Les résultats les plus probants portent sur le système olfactif, avec 3 études menées. La première [Rose *et al.*, 1992] montre un déficit de l'odorat chez des ouvriers exposés comparés à un groupe témoin. Les ouvriers avec les niveaux urinaires de cadmium et la protéinurie les plus élevés présentaient un dysfonctionnement olfactif le plus marqué. Dans cette étude, l'exposition à d'autres facteurs de risque ne pouvait pas être éliminée et le tabagisme du groupe témoin était inconnu. Dans l'étude suivante [Sulkowski *et al.*, 2000] comprenant 72% de fumeurs dans les deux groupes, l'odorat était atteint chez 45.2% des exposés et 4.6% des témoins, avec une relation significative entre le dysfonctionnement olfactif et les concentrations de cadmium dans le sang et les urines. L'étude la plus récente [Mascagni *et al.*, 2003] témoigne de troubles de l'odorat chez des ouvriers exposés à de faibles doses de cadmium, y compris chez ceux ne présentant pas de dysfonctionnement rénal (β -2 microglobuline < 300µg/l).

Exposition par ingestion

Quelques études rapportent des associations entre exposition environnementale au cadmium et des troubles du comportement, mais ces études sont difficilement exploitables car elles utilisent comme mesure d'exposition, les concentrations de cadmium dans les cheveux et ne tiennent pas suffisamment compte des autres expositions et facteurs de confusion [ATSDR, 2008].

3.2.4.1.9 Effets cutanés et oculaires

Exposition par inhalation

Par inhalation, le cadmium ne semble pas entraîner de toxicité cutanée. Les études en milieu professionnel n'ont pas spécifiquement examiné ces types d'effet [ATSDR, 2008].

Exposition par ingestion

Il n'existe pas d'études ayant examiné ces effets.

3.2.4.1.10 Effets immunologiques.

Exposition par inhalation

L'existence d'effets immunologiques suite à une exposition par inhalation de cadmium n'est pas démontrée. Seules deux études en milieu professionnel sont citées par l'ATSDR, 2008, montrant des effets (tels l'augmentation des monocytes) dont la signification toxicologique est peu claire [Guillard *et al.*, 1989 ; Karakaya *et al.*, 1994].

Exposition par ingestion

Il n'existe pas d'études ayant examiné ces effets.

3.2.4.1.11 Effets endocriniens

Exposition par inhalation

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

Exposition par ingestion

L'augmentation de la prévalence du diabète de type II dans la population mondiale a conduit à chercher une cause environnementale : le cadmium a été suspecté du fait de son action sur le pancréas. Une étude transversale [Schwartz *et al.* 2003] a été menée sur 8722 adultes aux Etats-Unis âgés de plus de 40 ans, de 1988 à 1994, pour vérifier l'hypothèse d'une association entre cadmium et diabète de type II. Après ajustement sur l'âge, l'appartenance ethnique, le sexe et l'IMC, une augmentation significative du diabète et du syndrome métabolique est associée à une augmentation de la concentration urinaire en cadmium (pour des concentrations urinaires de cadmium allant de 0 à 2 µg/g créatinine et des concentrations supérieures ou égales à 2 µg/g créatinine, les auteurs ont calculé pour le diabète, un OR 1,24, (IC95% :1.06-1.45) et un OR 1,45,

(IC à 95% 1.07-1.97)). Ces résultats, qui restent à confirmer, suggèrent que le cadmium peut intervenir dans la survenue de syndrome métabolique et de diabète chez l'homme.

3.2.4.1.12 *Autres effets systémiques*

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

Exposition par contact cutané

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

3.2.4.2 Chez l'animal

3.2.4.2.1 *Exposition par inhalation*

Des rats exposés à un aérosol d'oxyde de cadmium à raison de 6 heures par jour, 5j/semaine pendant 2 semaines ont montré des infiltrations histiocytiques et inflammations des septums alvéolaires pour tous les rats à partir de 0,088 mg Cd/m³, des nécroses de l'épithélium des conduits alvéolaires pour tous les rats à partir de 0,26 mg Cd/m³, des inflammations des ganglions lymphatiques trachéo-bronchiques et des dégénération de l'épithélium nasal olfactif à partir de 0,88 mg Cd/m³, des inflammations et métaplasie de l'épithélium nasal respiratoire à partir de 2,6 mg Cd/m³ [NTP, 1995]. Le LOAEL de 0,088 mg Cd/m³ a été dérivé par l'ATSDR pour élaborer une VTR aiguë (au sens de l'ATSDR) par inhalation [ATSDR, 2008].

Certains auteurs ont observé une certaine tolérance développée par les animaux avec arrêt du développement des lésions pulmonaires après quelques semaines d'exposition au cadmium, avec parfois une réversibilité des effets. Cette tolérance serait liée à plusieurs facteurs dont la sécrétion de métallothionéines (MT) par les poumons et la multiplication accrue des pneumocytes II. Cela expliquerait la réponse inflammatoire plus élevée chez le rat que chez la souris, à la suite d'une exposition subchronique au cadmium par inhalation. En effet, la souris présente un taux de ventilation plus élevé, mais également un niveau de base plus élevé en MT et peut induire plus facilement une synthèse pulmonaire de MT en présence de cadmium, elle montre ainsi une capacité plus élevée à séquestrer le cadmium, ce qui lui procurerait une protection contre les tumeurs du poumon [ATSDR, 2008].

Des études menées sur le rat ont montré que des expositions répétées à faibles doses provoquaient dans les cellules de l'épithélium alvéolaire le développement de facteurs de résistance : épaissement des septums, agrégation de cellules mononucléaires et leucocytes polymorphonucéaires après 3 semaines, 3 heures/j, 5j/semaines et, pendant 4 semaines d'exposition à 1,6 mg Cd/m³ sous forme d'acétate, augmentation de la MT, glutathion et gamma-glutamylcystéinesynthétase. Ces altérations cytologiques sont réversibles et ne sont plus

observées après 4, 5 et 6 semaines. Cependant, ces facteurs de résistance entraîneraient une diminution de la capacité de ces cellules à réparer l'ADN endommagé et exposeraient donc les organes à un risque accru de formation de tumeurs [Hart *et al.*, 2001].

Seules quelques études d'exposition à long terme ont été réalisées chez les animaux (rats). Le LOAEL le plus bas est de 0,0134 mg Cd/m³ pour l'apparition d'hyperplasie adénomateuse dans la région broncho-alvéolaire par exposition au CdCl₂ pendant 18 mois, 23 h/j, 7 j/semaine [Takenaka *et al.*, 1983].

En dehors des effets respiratoires, les études d'exposition par inhalations répétées de Cd chez l'animal ont montré l'apparition des effets systémiques suivants [ATSDR, 2008] :

- diminutions de poids corporel, avec pour l'exposition intermédiaire au CdCl₂, un NOAEL de 0,394mg Cd/m³ chez le rat Wistar femelle [Prigge *et al.*, 1978 cité par l'ATSDR, 2008] et 0,05 mg Cd/m³ chez le rat Wistar mâle [Takenaka *et al.*, 1983 cité par l'ATSDR, 2008].
- effets hépatiques : augmentation de l'activité de l'alanine aminotransférase sérique, indicateur de lésions hépatiques, chez des rats exposés 30 jours à 0,1 mg Cd/m³ (forme non précisée), augmentation du poids du foie chez les rats exposés à 1,06 mg Cd/m³ de CdCl₂, 6 h/j pendant 62 jours. De manière générale, la modération des effets constatés sur le foie où le cadmium s'accumule pourtant, s'explique par la haute capacité de cet organe à produire des métallothionéines
- effets rénaux : protéinurie chez des lapins exposés 4 mois à 4 mg/m³ de cadmium métal, 3 h/j et 21 j/mois, avec apparition de lésions rénales si l'exposition se prolonge 3 à 4 mois de plus.
- effets immunologiques : augmentation du poids de la rate et hyperplasie des tissus lymphoïdes chez des rats exposés à 1,06 mg Cd/m³ de CdCl₂, 6 h/j pendant 62 jours et chez des rats femelles gestantes exposées à 0,394 mg Cd/m³ 24 h/j pendant les 21 jours de gestation.

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

3.2.4.2.2 Exposition par ingestion orale

Les études d'exposition à doses répétées, de durées intermédiaires (< 1an) ou chroniques (> 1an), au cadmium par voie orale ont principalement montré des effets rénaux, incluant la protéinurie et des effets histopathologiques affectant les tubules rénaux : nécroses focales des cellules épithéliales des tubules, gonflement des tubules, ainsi que des fibroses rénales interstitielles. En exposition chronique, les effets rénaux surviennent à partir de doses voisine de 1,8 mg/kg.j chez le singe et 1,2 mg/kg.j chez le rat. Il semble que la protéinurie apparaisse quand la concentration en cadmium rénal dépasse 200 µg/g [ATSDR, 2008].

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

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

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

En général, les LOAEL des effets rénaux sont inférieurs à ceux des autres effets systémiques [ATSDR, 2008].

3.2.5 Génotoxicité

Trois modes d'action génotoxiques du cadmium sont proposés par l'ATSDR [ATSDR 2008]:

1. action directe sur la chromatine provoquant des ruptures des brins d'ADN,
2. action indirecte par inhibition d'agent antioxydants, provoquant l'augmentation intracellulaire des espèces réactives de l'oxygène telle que H₂O₂
3. interaction sur les sites et liaisons métalliques des protéines impliquées dans la transcription, la réplication ou la réparation de l'ADN.

Ce dernier effet est confirmé par plusieurs études, qui ont montré l'augmentation de la fréquence des mutations liées à l'exposition au cadmium de cellules bactériennes (*S. typhimurium* et *E. coli*) et de cellules animales et humaines (fibroblastes) après action et élimination d'une substance provoquant des ruptures de l'ADN (agents d'alkylation ou UV).

La plupart des études menées ont utilisé le chlorure de cadmium. Des données sur l'acétate de cadmium, l'oxyde de cadmium, le sulfate de cadmium, le nitrate de cadmium et le sulfure de cadmium sont également disponibles (Cf. annexe 1). Le chlorure de cadmium induit des cassures

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Des résultats contradictoires sont reportés pour les effets génétiques du chlorure de cadmium chez la souris. Des micronoyaux et des aberrations chromosomiques ont été observés sur des cellules de moelle osseuse dans certaines des études effectuées. Le chlorure de cadmium n'est

pas aneugène sur des cellules de moelle osseuse ou des spermatoocytes de souris *in vivo* ; mais il est aneugène sur des oocytes de hamster Syrian et de souris. Le chlorure de cadmium ne provoque ni mutation létale dominante chez le rongeur mâle ni transformation sur lignée cellulaire germinale de souris. Le chlorure de cadmium induit un sperme morphologiquement anormal chez la souris. Les divergences de résultats des différentes études ne seraient dues ni à la dose, ni à la fréquence de traitement.

Les effets génotoxiques des composés du cadmium ont été réévalués par l'IARC [IARC monographie 100C, 2011] : la génotoxicité du cadmium s'explique par trois mécanismes :

- une induction du stress oxydant. Le sulfure de cadmium entraîne la formation de peroxyde d'hydrogène dans les leucocytes humains, et le chlorure de cadmium augmente la production de superoxydes dans les phagocytes (homme et rat).
- une inhibition de la réparation de l'ADN. Le cadmium exerce une inhibition sur différents types de mécanismes de réparation de l'ADN, tels que l'excision de bases, l'excision de nucléotides, et l'élimination du précurseur pré-mutagénique (7,8 dihydro-8-oxoguanine).
- une dérégulation de la prolifération cellulaire et une perturbation de la fonction suppresseur de tumeurs. Le cadmium interagit avec de nombreuses voies de transduction de la signalisation cellulaire, parmi lesquelles nombreuses sont associées à la prolifération cellulaire (signalisation mitogène).

En conclusion, le cadmium et ses composés n'entraînent pas de dommages à l'ADN, la génotoxicité du cadmium s'explique par des mécanismes indirects.

3.2.6 Cancérogénicité

3.2.6.1 Chez l'Homme

Les études épidémiologiques sur les risques de cancers associés à une exposition au cadmium sont pour la plupart des études effectuées en milieu professionnel (exposition par inhalation). Dans le milieu professionnel, les travailleurs sont principalement exposés à l'oxyde de cadmium par inhalation. Les travailleurs sont également exposés à d'autres métaux cancérogènes tels le nickel, le chrome et l'arsenic. De plus, le comportement tabagique des travailleurs doit également être pris en compte.

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

Une augmentation de l'incidence de cancers du poumon après exposition au cadmium est reportée dans des cohortes américaines (employés d'usine de récupération de cadmium dans le Colorado) [Thun *et al*, 1985 ; Stayner *et al*, 1992].

Une estimation de la dose associée à une augmentation de cancers du poumon serait nécessaire à l'étude de Thun [OEHHA 2006] pour établir une VTR. Ceci nécessite des connaissances sur le dépôt des particules, la clairance et le taux de cadmium absorbé au niveau pulmonaire mais, ces données ne sont pas disponibles [ATSDR, 1999].

3.2.6.2 Chez l'animal

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

▪ Exposition par voie orale

Les effets d'un régime alimentaire déficient en zinc ont été évalués chez des rats mâles Wistar. Les rats sont exposés au cadmium à 0, 25, 50, 100 et 200 ppm avec un régime alimentaire adéquat (60 ppm) en zinc ou déficient (7 ppm) en zinc pendant 77 semaines. Tous les animaux ont été autopsiés. La survie et la consommation alimentaire n'ont pas été affectées. Il est observé des hyperplasies et des adénomes de la prostate pour les rats exposés à 50 ppm de cadmium ayant un régime alimentaire adéquat (20%) ou déficient en zinc (14%). Les lésions prostatiques sont moins nombreuses chez les rats ayant un régime alimentaire déficient en zinc. Aucune relation dose-réponse n'a pu être établie pour les lésions prolifératives de la prostate. Il est également observé une augmentation de l'incidence des leucémies (régime adéquat ou déficient en zinc). Une augmentation statistiquement significative de l'incidence des leucémies est observée chez les rats ayant un régime adéquat en zinc, exposés à 50 et 100 ppm de cadmium ; et chez les rats ayant un régime déficient en zinc, exposés à 200 ppm de cadmium. Des tumeurs testiculaires (exclusivement des tumeurs interstitielles bénignes) sont statistiquement augmentées pour les rats exposés au cadmium à 200 ppm et ayant un régime alimentaire adéquat en zinc. Dans cette étude, l'exposition orale au cadmium est donc associée à des tumeurs de la prostate, des testicules, et du système hématopoïétique. Le régime alimentaire déficient en zinc inhiberait les effets leucémiques du cadmium par voie orale [Waalkes, 1999 ; Waalkes et Rehm, 1992].

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

▪ Exposition par inhalation

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

Des rats mâles Wistar ont été exposés au chlorure de cadmium en aérosol aux concentrations de 12,5, 25,0, et 50,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pendant 23 heures par jour, 7 jours par semaine, pendant 18 mois. Les animaux ont été observés 13 mois après l'arrêt de l'exposition. La relation entre l'exposition au cadmium et la survenue d'adénocarcinomes, de carcinomes épidermoïdes et mucoépidermoïdes est nettement établie dès la plus faible concentration étudiée. Il est démontré dans cette étude une relation dose-réponse entre une exposition au CdCl_2 et le cancer du poumon [Takenaka, 1983].

Le même protocole expérimental a été réalisé sur des rats Wistar mâles et femelles exposés à 30 ou 90 $\mu\text{g Cd}/\text{m}^3$ de chlorure, de poussières d'oxyde ou de fumées d'oxyde de cadmium ou à 90 $\mu\text{g Cd}/\text{m}^3$ de sulfate ou de sulfure de cadmium. Une augmentation de la survenue d'adénomes bronchio-alvéolaire, d'adénocarcinomes et de cancers épidermoïdes a été observée. L'exposition aux fumées d'oxyde de cadmium induit des effets moins importants [Glase *et al.*, 1990].

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

3.2.7 Reprotoxicité

3.2.7.1 Chez l'Homme

Aucune donnée disponible.

3.2.7.2 Chez l'animal

3.2.7.2.1 *Exposition par ingestion orale*

- Effets sur la fertilité

Les expositions à doses moyennes (autour de 10 mg/kg.j) de rats mâles pendant plusieurs mois ont provoqué divers effets sur l'appareil reproducteur à savoir : atrophie et nécrose de l'épithélium des canalicules séminifères, augmentation du poids des testicules, diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes et hyperplasie de la prostate (exposition chronique) [ATSDR, 2008]. Le mécanisme n'est pas connu.

L'apparition d'effets mesurables sur la reproduction chez la femelle nécessite généralement l'administration de doses plus élevées, voire sublétales. Cependant, chez des vaches laitières

hollandaises paturant sur des sols riches en cadmium, il a été constaté une augmentation significative du nombre des inséminations nécessaires à la procréation par rapport à un groupe de vaches moins exposées (exposition confirmée par la teneur en cadmium des reins) [ATSDR, 2008].

- Effets sur le développement

De nombreuses études d'exposition orale au cadmium de femelles rats et souris en gestation ont montré des effets toxiques sur les fœtus, avec le plus souvent une diminution de poids des fœtus et des jeunes, mais également par des malformations squelettiques [ATSDR, 2008].

Des effets neurotoxiques sur les portées (troubles de la locomotion et des fonctions électrophysiologiques) apparaissent également lors d'exposition des femelles gestantes à de faibles doses (0,02 mg/m³) [Baranski, 1984].

3.2.7.2.2 Exposition par inhalation

- Effets sur la fertilité

L'exposition de rats à 1 mg Cd/m³ sous forme de poussières de CdO, 5 h/jour, 5 j/semaine pendant 20 semaines augmente la durée du cycle œstral. Des rats mâles et femelles exposés à 1 mg Cd/m³ à raison de 6 h/jour, 5 j/semaine pendant 62 jours, puis accouplés, n'ont pas montré de modification du taux de reproduction (mesuré par les embryons viables), mais, chez les mâles, une augmentation du poids des testicules. [Baranski et Sitarek 1987]. Le LOAEL issu de cette étude est de 1,06 mgCd /m³ [ATSDR, 2008].

L'exposition de rats à 0,88 mg Cd/m³ sous forme d'oxyde pendant 13 semaines à raison de 6 h/j et 5j/semaine a provoqué une augmentation du cycle chez les femelles et une diminution significative du nombre de spermatozoïdes chez les mâles [NTP, 1995].

- Effets sur le développement

Les petits de rats exposés par inhalation à des concentrations allant jusqu'à 0,02 mg Cd/m³ sous forme de CdO à raison de 5 h/jour, 5 j/semaine pendant 5 mois, ont montré un retard de l'ossification et des modifications neurocomportementales [Baranski, 1985].

Chez des rats femelles exposées par inhalation à une concentration de 0,2 mg Cd/m³ sous forme de chlorure pendant toute la gestation, il a été observé une réduction du taux d'hémoglobine chez les fœtus ainsi qu'une réduction du poids des fœtus à une concentration de cadmium de 0,05mg Cd/m³ [Prigge, 1978].

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

3.2.7.2.3 *Exposition par contact cutané*

Aucune étude traitant des effets reprotoxiques chez l'animal lié à l'exposition au cadmium par contact cutané n'a été identifiée.

4 Construction de VTR

4.1 VTR cancérogène

D'après le résultat des études de génotoxicité, le cadmium est considéré comme un agent génotoxique indirect. Le groupe de travail a considéré que l'action génotoxique du cadmium passait principalement par l'inhibition d'agents antioxydants, provoquant l'augmentation intracellulaire des espèces réactives de l'oxygène telle que H₂O₂ ainsi que par une interaction sur les sites et liaisons métalliques des protéines impliquées dans la transcription, la réplication ou la réparation de l'ADN.

Le groupe de travail propose donc la présence d'un seuil pour la construction de la VTR.

4.1.1 Choix de l'effet critique et de l'étude clé

L'étude épidémiologique choisie par l'US EPA et l'OEHHA pour la construction de la VTR cancérogène sans seuil est celle de Thun *et al.* (1985). Dans cette étude, la mortalité par cancer du poumon est significativement augmentée chez les travailleurs d'une usine utilisant le cadmium. Une relation dose-réponse statistiquement significative est observée entre la mortalité par cancer du poumon et l'exposition cumulative au cadmium. Il s'agit de salariés d'une usine de fabrication d'oxyde de cadmium, de sulfure de cadmium et d'extraction de cadmium métallique. Les niveaux d'exposition estimés sont de 1,16 mg/m³ avant 1950, 0,50 mg/m³ entre 1950 et 1959, 0,34 mg/m³ entre 1960 et 1964 et 0,26 mg/m³ entre 1965 et 1976 [Smith *et al.*, 1980]. Plusieurs facteurs de confusion ont été considérés (consommation de cigarettes, exposition à l'arsenic.)

D'autre part, les études épidémiologiques en milieu professionnel qui avaient montré les effets cancérigènes du cadmium, sont actuellement remises en cause. Les revues récentes [ATSDR, 2008 ; Veruougstraete *et al.*, 2003] et d'autres études [Järup *et al.*, 1998 ; Sorahan *et al.*, 2004, 2009] attribuent l'augmentation des cancers du poumon observés au tabagisme et/ou à des expositions à d'autres substances cancérigènes connues, comme l'arsenic ou le nickel.

Le groupe de travail a considéré la présence de seuil pour la construction de la VTR, et ne retient donc pas la VTR sans seuil de l'US EPA.

Aussi, le groupe de travail a considéré les études animales comme plus appropriées puisque indépendantes de tout facteur de confusion.

Comme les études sur le rat montrent clairement un effet cancérigène du cadmium, une extrapolation pour l'Homme, notamment pour l'élaboration de VTR, est possible malgré les différences observées entre les espèces animales (rat, souris, hamster par exemple) vis-à-vis de

l'effet cancérigène du cadmium. Ces différences s'expliquant par la capacité de synthèse de métallothionéines, protéines séquestrant le cadmium.

Ainsi, l'étude *in vivo* de cancérogenèse identifiée pour l'élaboration de VTR est celle de **Takenaka et al. (1983)**. L'étude a porté sur l'induction de cancer chez une lignée pure de rats (Wistar) exposés à des aérosols de CdCl₂ de concentrations croissantes. Pendant 18 mois, 3 groupes de 40 rats mâles ont été exposés de manière continue par inhalation à des concentrations respectives de 12,5 - 25,0 et 50,0 µg Cd/m³ (sous forme d'aérosols de CdCl₂). Pendant la même période, un groupe témoin de 41 rats a reçu de l'air filtré. Les rats survivants ont été sacrifiés 13 mois après la fin de l'exposition puis autopsiés. Les examens histopathologiques ont montré une augmentation de l'incidence des carcinomes pulmonaires primitifs de types adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes (malpighiens), combinaison d'adénocarcinomes et carcinomes épidermoïdes et carcinomes mucoépidermoïdes associée à la dose. L'incidence des tumeurs du poumon était de 71,4 % dans le groupe exposé à 50,0 µg/m³, 52,6 % dans le groupe exposé à 25,0 µg/m³, et 15,4 % dans le groupe exposé à 12,5 µg/m³. Aucun animal du groupe témoin n'a développé de carcinomes pulmonaires. A la fin de l'expérience, les concentrations résiduelles de cadmium dans les poumons des rats exposés était relativement élevées, et similaires à celles mesurées dans le foie.

Il est démontré dans cette étude une relation dose-réponse entre une exposition au CdCl₂ et le **cancer du poumon**.

4.1.2 Choix de la dose critique ou POD

L'identification d'une dose critique ou POD (« *point of departure* ») est réalisée à travers une modélisation des données toxicologiques.

L'objectif est de choisir le point de départ de l'extrapolation aux faibles doses, c'est-à-dire un point de la courbe dose-réponse modélisée, peu éloigné des données expérimentales.

Dans cette étude de Takenaka *et al.* (1983), la relation entre l'exposition au cadmium et la survenue d'adénocarcinomes, de carcinomes épidermoïdes et mucoépidermoïdes pulmonaires est nettement établie dès la plus faible concentration étudiée (tableau 3).

Tableau 3 : Relation dose réponse

Lésions	Concentrations de Cadmium ($\mu\text{g.m}^{-3}$)			
	0	12,5	25	50
adénocarcinome pulmonaire	0/38	4/39	15/38	14/35
carcinome épidermoïde pulmonaire	0/38	2/39	4/38	7/35
arcinome mucoépidermoïde pulmonaire	0/38	0/39	0/38	3/35
total carcinome pulmonaire	0/38	6/39	20/38	25/35

Les données disponibles ont été modélisées avec le logiciel BMDS 2.1.1 de l'US EPA : élaboration d'une Benchmark Dose (BMD). Il apparaît dans l'étude clé une relation dose-réponse significative entre l'augmentation des tumeurs pulmonaires et la dose journalière d'exposition au cadmium (test de Kruskal Wallis).

L'objectif de la démarche est d'estimer la dose correspondant à un niveau de réponse défini ou à un pourcentage défini de réponse supplémentaire par rapport au témoin. Ce niveau ou ce pourcentage est appelé BMR pour Benchmark Response level. C'est majoritairement la BMDL, autrement dit la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD, qui est considérée comme dose repère.

Les données expérimentales ont été ajustées par les modèles développés par l'US EPA pour des données dichotomiques (modèles gamma, logistique, multi-étapes, probit, Weibull, ...).

L'identification du modèle le plus adapté passe par la détermination à l'aide du logiciel de deux variables :

- la p-value : lorsque cette dernière est supérieure à 0,1, le modèle utilisé est non significativement différent de la réalité, le modèle est donc adapté aux données,
- l'AIC (Akaike Information Criterion) est un critère permettant de sélectionner le modèle le plus adapté pour la détermination de la BMD ou de la BMC, le modèle présentant l'AIC le plus faible étant retenu.

Une fois le modèle sélectionné, la BMD puis la $BMD_{10\%L_{95\%}}$ sont déterminées à partir des données d'entrées pour le type de tumeurs sélectionné.

Le modèle logProbit a été retenu pour l'estimation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% d'une dose correspondant à une augmentation de 10 % de la réponse par rapport au groupe non exposé (figure 1, tableau 4).

Les BMD_{10%} et BMD_{10%} L_{95%} ont été calculées, car le seuil de 10 % est généralement retenu dans les études de cancérogénicité.

Figure 1 : Courbe dose-réponse (modèle logProbit)

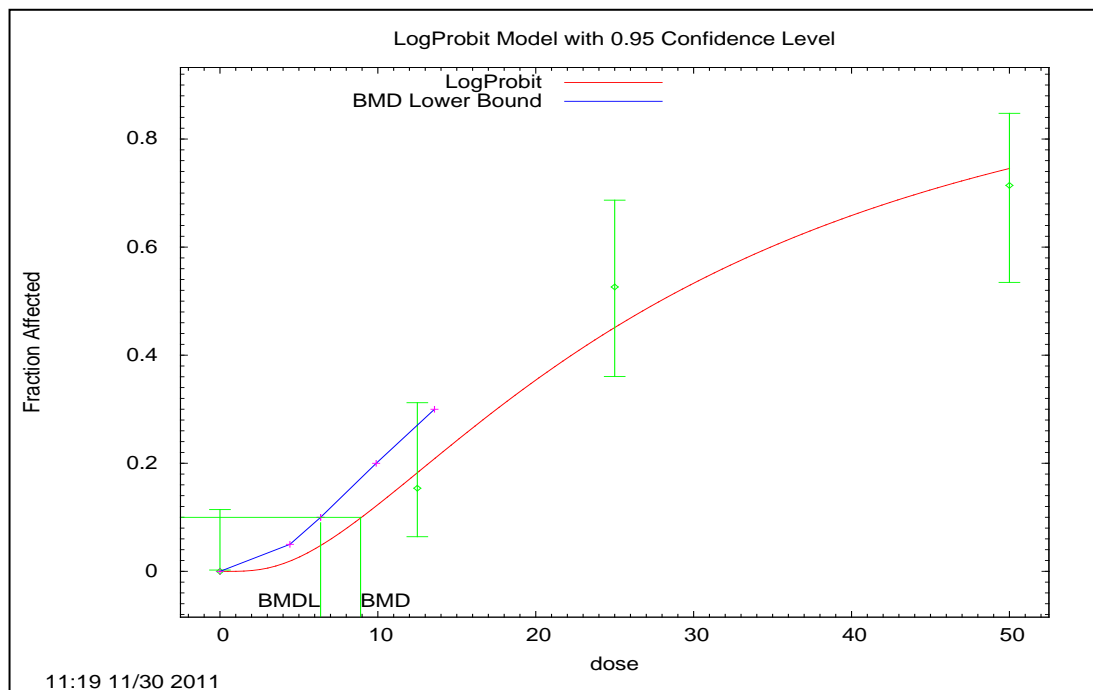


Tableau 4 : Résultats de calcul de BMD et BMDL à partir du logiciel BMDS 2.1.1

Model Name	AIC	Chi-square	DF	P-value	Specified Effect	BMD	BMDL
Gamma	134.005	2.06	2	0.3575	0.1	7.44617	3.72544
Logistic	143.661	9.38	2	0.0092	0.1	11.8637	9.54368
LogLogistic	133.268	1.32	2	0.5156	0.1	8.41713	4.49226
LogProbit	133.192	1.25	2	0.535	0.1	8.90743	6.37282
Multistage	134.665	2.66	2	0.264	0.1	5.70801	3.59694
Probit	142.486	8.71	2	0.0129	0.1	11.3427	9.18186
Weibull	134.231	2.26	2	0.3225	0.1	6.77911	3.67787
Quantal-Linear	133.357	3.16	3	0.3675	0.1	4.39263	3.48793
Dichotomous-Hill	133.94	0	1	1	0.1	10.6337	5.65015

Sur la base des résultats présentés, il est proposé de retenir la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la BMD construite :

- pour l'effet critique choisi : l'ensemble des carcinomes pulmonaires,
- pour un niveau d'effet correspondant à 10 % du niveau d'effet observé dans le groupe témoin (BMR),
- calculée à partir du modèle log probit.

$$\text{BMD}_{10\%} = 8,9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$$

$$\text{BMD}_{10\%} \text{ L}_{95\%} = 6,37 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$$

4.1.3 Ajustements temporels

Il faut rappeler que les animaux ont été exposés pendant 23 heures, 7 jours sur 7, 18 mois sur 24¹.

La $\text{BMD}_{10\%}\text{L}_{95\%}$ ajustée au temps est donc de $6,37 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3} \times 23/24 \times 18/24$ soit **4,58 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$** .

Il est à noter que les $\text{BMD}_{10\%}\text{L}_{95\%}$ calculées à partir de cette étude pour les autres types de cancers pulmonaires sont respectivement égales à $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les adénocarcinomes pulmonaires, $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les carcinomes épidermoïdes.

4.1.4 Ajustements dosimétrique

Pour la voie respiratoire, l'US EPA a développé différents ajustements dosimétriques qui sont réalisés en fonction des propriétés physicochimiques de la substance inhalée (particules ou gaz) et du site où sont observés les effets critiques (respiratoires ou extra respiratoires) conduisant à différentes équations [US EPA, 1994]. L'objectif est de réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce afin de déterminer une concentration ou dose équivalente humaine (CEH ou DEH).

Dans l'étude de Takanaka *et al.* (1983), le chlorure de cadmium est administré sous forme d'aérosol. Les particules générées avaient les caractéristiques suivantes : un diamètre aérodynamique massique médian ou MMAD (mass median aerodynamic diameter) de $0,55 \mu\text{m}$ et une déviation géométrique standard (GSD, geometric standard deviation) de $1,8 \mu\text{m}$.

Pour cet aérosol, ayant une action au niveau du tractus respiratoire, l'équation suivante peut être appliquée :

$$\text{Concentration équivalente humaine} = \text{concentration animale} \times \text{FAD}$$

Avec FAD : Facteur d'Ajustement Dosimétrique. La valeur de ce facteur sera fonction de la localisation au niveau du tractus respiratoire.

Pour la région pulmonaire, l'US EPA utilise l'équation suivante :

$$\text{FAD} = [(V_e / S_{\text{PU}})_{\text{animal}} / (V_e / S_{\text{PU}})_{\text{homme}}] \times \text{DF}_{\text{animal}} / \text{DF}_{\text{homme}}$$

Avec Q_{alv} : ventilation alvéolaire ($\text{cm}^3/\text{minute}$),

¹ La durée d'exposition classique des animaux lors d'une étude cancérogénèse est de 24 mois.

$S_{PU, \text{surface}}$: surface pulmonaire (cm^2),

V_e : volume minute ($\text{cm}^3/\text{minute}$), volume d'air exhalé par minute

DF : fraction déposée au niveau de la région pulmonaire. Il s'agit du ratio entre le nombre ou la masse de particules déposées au niveau pulmonaire par rapport au nombre ou à la masse de particules inhalées.

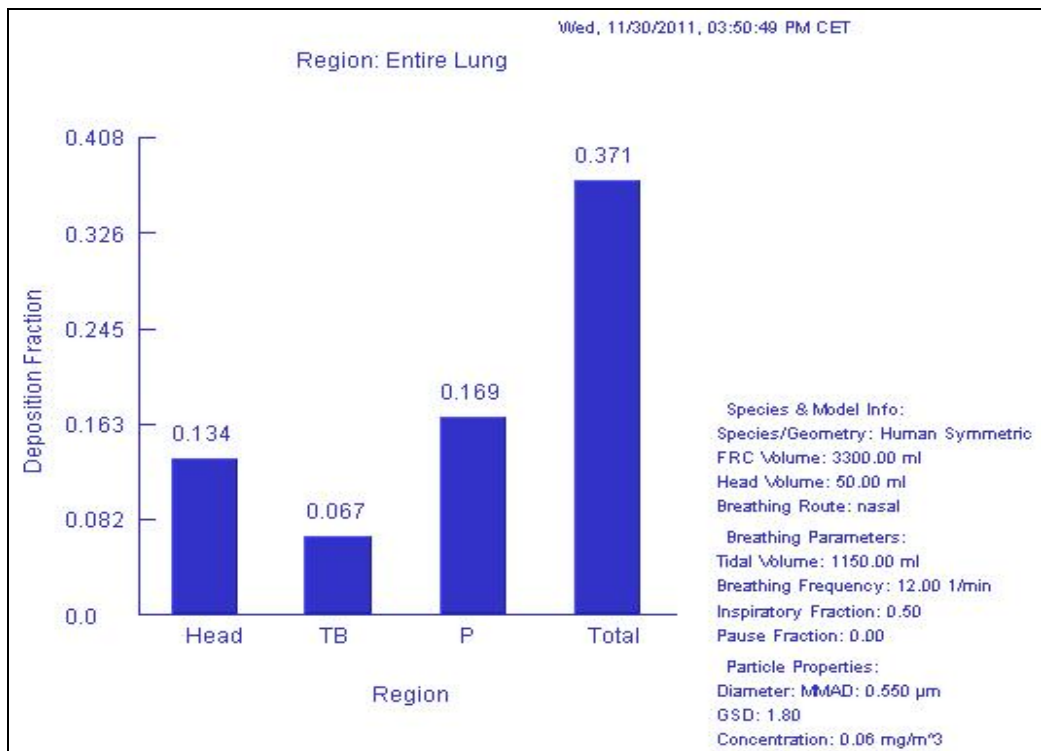
Le calcul des DF a été réalisé au moyen du logiciel MPPD2² (Multiple-Path Particle Dosimetry Model) avec les paramètres suivants :

Homme	Ve	13800	en ml/minute
	SA pu	54	en m^2
Rat	Ve	214	en ml/minute
	SA pu	0,34	en m^2
	MMAD	0,55	en μm
	GSD	1,8	

Ve, volume minute. SA, surface aera

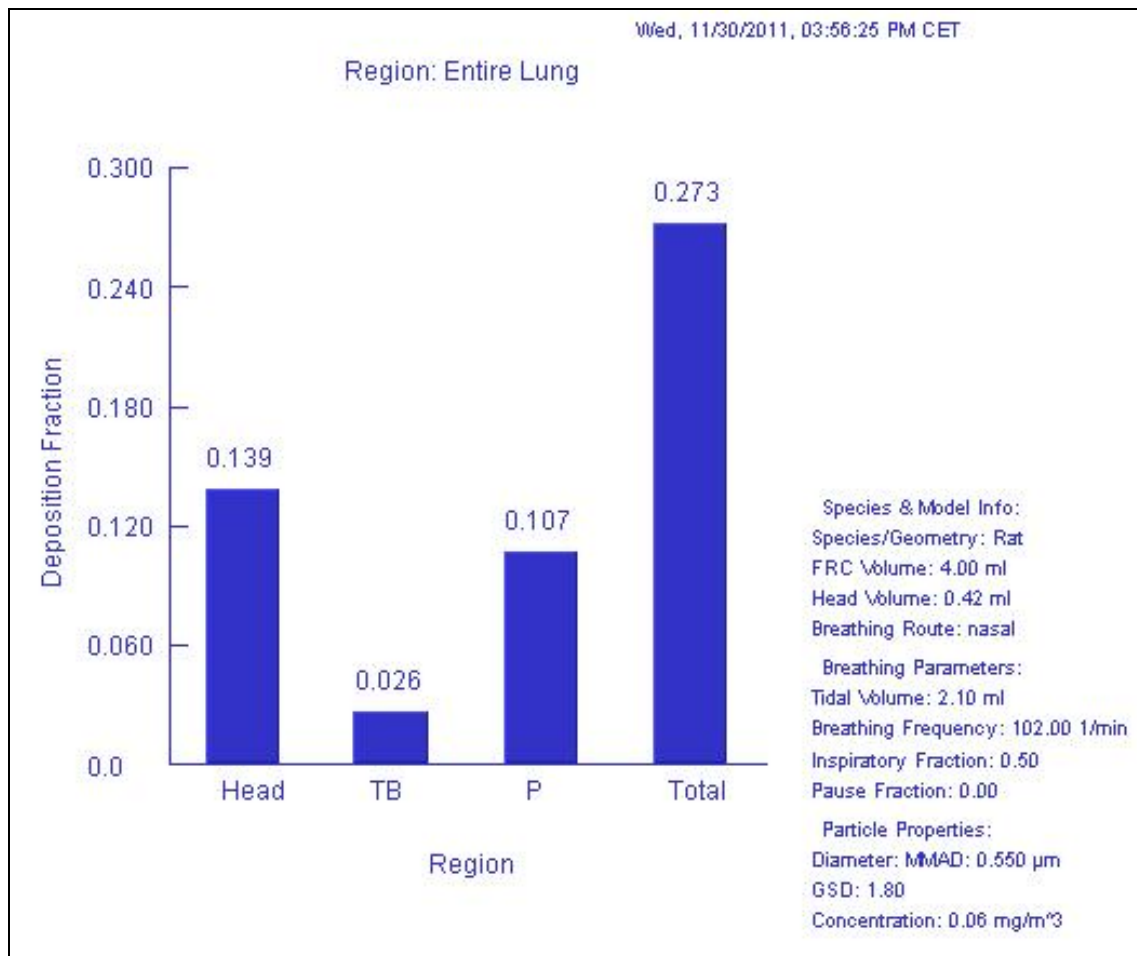
Résultats du calcul de la fraction déposée chez l'homme (DF_{homme})

² The original version of the Multiple-Path Particle Dosimetry Model (MPPD2) was jointly developed by the Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT, currently The Hamner Institutes for Health Sciences) and the Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). The latest version of MPPD2 may be downloaded for free from Applied Research Associates, Inc., 4300 San Mateo Blvd. NE, Suite A-220, Albuquerque, NM 87110; 505-882-8074; <http://www.ara.com/products/MPPD2.htm>. .



Calcul réalisé à partir du logiciel Multiple-Path Particle Dosimetry Model (MPPD2).

Résultats du calcul de la fraction déposée chez le rat (DF_{rat})



Calcul réalisé à partir du logiciel Multiple-Path Particle Dosimetry Model (MPPD2).

Le calcul de la concentration équivalente humaine est donc :

$$FAD = [(Ve/ S_{PU})_{animal} / (Ve/ S_{PU})_{homme}] \times DF_{animal}/DF_{homme}$$

Avec $DF_{animal} = 0,107$ et $DF_{homme} = 0,169$

Le FAD est égal à 1,7.

Soit une **concentration équivalente humaine** de :

$$4,58 (\text{BMD}_{10\%L_{95\%}} \text{ ajustée au temps}) \times 1,7 = 7,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

Tableau 5 : BMD et BMDL calculées à partir de l'incidence combinée des tumeurs pulmonaires

BMR	Modèle le mieux ajusté	BMD _{10%} chez le rat (µg.m ⁻³)	BMD _{10%} L _{95%} aj chez le rat (µg.m ⁻³)	BMD _{10%} L _{95%} aj équivalente chez l'Homme (µg.m ⁻³)
10 %	Log probit	8,9	4,58	7,8

Aj = ajustement temporel. Il faut rappeler que les animaux ont été exposés pendant 23 heures, 7 jours sur 7, 18 mois sur 24.

4.1.5 Choix des facteurs d'incertitude

- **UF_A** : variabilité inter-espèces : Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude de 2,5 a été fixé selon les recommandations du document de référence pour « la construction d'une valeur toxicologique de référence pour les substances cancérigènes » [Afsset, 2007].
- **UF_H** : variabilité inter-individuelle (ou intra-espèce) : Une valeur finale de 10 par défaut a été choisie pour la variabilité intra-espèce [Afsset, 2007].

4.1.6 Valeur de la VTR cancérogène

$$\text{VTR} = \text{BMD}_{10\%} \text{ L}_{95\%} \text{ équivalente chez l'Homme} / (\text{UF}_A (2,5) * \text{UF}_H (10))$$

$$\text{VTR} = 0,31 \mu\text{g.m}^{-3}$$

4.2 VTR basée sur les effets rénaux

4.2.1 Démarche proposée par l'ATSDR

A partir de la version préliminaire de l'ATSDR (2008) relative à l'élaboration d'une VTR chronique pour la voie respiratoire et des études sélectionnées par ce même organisme, une VTR peut être proposée en prenant comme effet critique la néphrotoxicité. Cette VTR, n'a pas la prétention de protéger d'éventuels effets cancérigènes liés au cadmium.

Cette VTR a été établie en deux étapes :

- une méta-analyse a été réalisée à partir des études de Chen *et al.*, 2006a et 2006b ; Järup et Elinder, 1994 et Roels *et al.*, 1993. Cette méta-analyse a permis de définir une relation entre la concentration urinaire de cadmium et l'effet néphrotoxique (mesuré par l'augmentation de la β2-micro globuline),
- un modèle pharmacocinétique a ensuite été utilisé pour déterminer les concentrations atmosphériques correspondantes en cadmium.

Justification de l'effet critique et du biomarqueur

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

Parmi les effets constatés chez les travailleurs, on observe :

- une protéinurie tubulaire (augmentation de l'excrétion de protéines de faibles poids moléculaires),
- une diminution de résorption des autres solutés (se traduisant par une excrétion accrue des enzymes telles que NAG (N-acetyl- β -glucosaminidase), acide aminés, glucose, calcium, phosphate inorganique),
- une augmentation de la perméabilité glomérulaire (augmentation de l'excrétion d'albumine),
- une diminution de la filtration glomérulaire.

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

Plusieurs biomarqueurs des atteintes tubulaires ont été décrits lors d'études portant sur les expositions professionnelles : la β 2-microglobuline, la RBP (Retinol Binding protein, protéine de liaison au rétinol), NAG (N-acetyl- β -glucosaminidase) et l' α 1-microglobuline. Plusieurs études ont permis d'estimer des dépassements considérés comme anormaux en β 2-microglobuline dans les urines de travailleurs à partir des valeurs de référence comprises entre 187 et 380 μ g de protéines/g de créatinine (Chen *et al.*, 2006a; Elinder *et al.*, 1985; Jakubowski *et al.*, 1987; Järup and Elinder 1994). A titre d'exemple, l'augmentation du taux urinaire de β 2-microglobuline anormale était de 10% chez les travailleurs ayant une concentration urinaire en cadmium de 5 μ g /g de créatinine (Järup and Elinder 1994), de 25% chez les travailleurs ayant une concentration urinaire en cadmium comprise entre 2 et 5 μ g /g de créatinine (valeur seuil de 300 μ g/g de créatinine) (Elinder *et al.*, 1985).

Pour l'ATSDR, une augmentation de 10% du taux urinaire de biomarqueurs rénaux (β 2-microglobuline par exemple) est le reflet d'une atteinte rénale chez les populations exposées au cadmium.

Tableau 6 : Interprétation des niveaux de β 2-micro globuline

Niveau de β 2-micro globuline en μ g par g de créatinine urinaire	Signification clinique
<300	Valeur normale
300-1000	Tubulopathie
1000-10000	Protéinurie tubulaire irréversible
>10000-	Diminution de la filtration glomérulaire

Choix de la dose interne

La dose interne critique, c'est à dire la concentration urinaire en cadmium exprimé en μ g par g de créatinine qui correspond à une augmentation de 10% du taux urinaire de β 2-microglobuline, a été estimée à partir d'études dans lesquelles l'exposition était d'origine environnementale et d'études dans lesquelles l'exposition était professionnelle.

Les études « exposition professionnelle » étaient les suivantes:

- Järup et Elinder, 1994 ;
- Chen *et al.*, 2006a et 2006b ;
- Roels *et al.*, 1993

L'augmentation de 10% de la protéinurie était associée à une concentration urinaire de cadmium de 7,5 μ g/g de créatinine pour les cohortes européennes (Järup and Elinder 1994, Roels *et al.*, 1993) et de 4,58 μ g de Cd/g de créatinine pour la cohorte chinoise (Chen *et al.*, 2006a, 2006b). Une diminution d'expression de métallothionéines chez les populations asiatiques par rapport aux populations caucasiennes pourrait expliquer cette plus grande sensibilité des populations asiatiques.

Les études « exposition environnementale » étaient les suivantes :

- Buchet *et al.*, 1990 ;
- Jarup *et al.*, 2000 ;
- Suwazono *et al.*, 2006.

Une augmentation de 10% de la protéinurie était associée à une concentration urinaire de cadmium de 1,34 µg/g de créatinine. De plus, l'ATSDR a choisi de retenir comme dose interne la concentration associée à la limite inférieure de la l'intervalle de confiance à 95%³, c'est à dire 0,5 µgde Cd/g de créatinine⁴.

Détermination de la dose externe ou d'exposition

A partir de la dose interne calculée précédemment, l'ATSDR a estimé les concentrations atmosphériques en cadmium de la manière suivante :

- modélisation du dépôt, de la rétention et de l'absorption des particules de cadmium à travers le tractus respiratoire (ICRP Human Respiratory Tract Model [ICRP 1994] ;
- modélisation du transfert de cadmium du tractus respiratoire vers le sang et les organes cibles au moyen du modèle PBPK développé par Kjellström et Nordberg [Kjellström et Nordberg, 1978].

Ainsi, une concentration urinaire de cadmium de 0,5 µg/g de créatinine correspondrait à une concentration de cadmium dans l'air comprise entre 1,8 et 2,4 µg/m³ pour l'oxyde de cadmium ou entre 1,2 et 1,4 µg/m³ pour le sulfure de cadmium, en supposant que l'air soit la seule source de cadmium.

Choudhury *et al.* (2001) ont estimé que les apports de cadmium via l'alimentation étaient de 0,32 µg/kg/j (pour des hommes et des femmes non fumeurs résidents aux USA).

L'exposition par inhalation a été combinée avec les doses ingérées afin d'estimer une dose interne en termes de cadmium urinaire. Ainsi, une inhalation chronique de cadmium de 0,1 µg/m³ combinée à une ingestion de 0,3 µg/kg/j aurait pour résultat un cadmium urinaire de 0,5 µg/g de créatinine.

Construction de la VTR par l'ATSDR

La dose critique calculée a donc été de 0,1 µg/m³. L'application d'un facteur de sécurité de 3 (afin de tenir compte de la variabilité inter humaine et notamment de la sensibilité des personnes diabétiques) ainsi que l'application supplémentaire d'un facteur de sécurité de 3 (pour tenir compte des incertitudes relatives à la toxicité osseuse dont les effets pourraient être observés à des doses

³ La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (one-sided ou « un coté ») utilisée par l'US EPA est équivalente à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% (two-sided ou « deux coté ») utilisée par le RIVM.

⁴ L'ATSDR a décidé de retenir les valeurs les plus basses, c'est à dire celles issue des données environnementales.

proches de celles entraînant des effets sur le rein) a abouti à une VTR chronique⁵ de 0,01 µg de cadmium/m³ et par jour pour des expositions continues.

Le groupe de travail propose de construire la VTR basée sur la toxicité rénale selon la même démarche que l'ATSDR, mais en choisissant comme dose interne critique la valeur de l'EFSA (méta-analyse).

4.2.2 VTR proposée par l'ANSES

Cette VTR a été établie en deux étapes :

- une méta-analyse réalisée par l'EFSA⁶ a permis de définir une relation entre la concentration urinaire de cadmium et l'effet néphrotoxique (augmentation de 5% de l'atteinte tubulaire dans la population générale, mesuré par l'augmentation de β_2 -microglobuline) (EFSA, 2009) ;
- un modèle pharmacocinétique a ensuite été utilisé pour déterminer les concentrations atmosphériques correspondantes en cadmium.

4.2.2.1 Choix de la dose interne

La dose interne critique, c'est à dire la concentration urinaire en cadmium exprimé en µg par g de créatinine, a été estimée à partir d'études dans lesquelles l'exposition était majoritairement d'origine environnementale et à partir d'une population composée à 93,5 % de sujets d'origine asiatique. Cette méta-analyse qui regroupe 35 études différentes a permis d'identifier en modélisant la relation concentration β_2 -microglobuline et concentration urinaire de cadmium, une concentration cible de cadmium urinaire égale à 4 µg par g de créatinine. L'EFSA a ensuite appliqué un facteur de sécurité calculé de 3,9 pour tenir compte de l'incertitude lié à l'utilisation de données résumées et non individuelles (EFSA, 2009).

La $BMD_{5\%L_{95\%}}$ a été retenue, soit une concentration de cadmium urinaire cible de **1,0 µg/g de créatinine**⁷.

4.2.2.2 Détermination de la dose externe ou d'exposition :

A partir de la dose interne calculée précédemment, les concentrations atmosphériques en cadmium ont été estimées, au moyen des mêmes équations et paramètres utilisés par l'ATSDR.

⁵ Les conditions d'applications d'une VTR chronique selon l'ATSDR, le sont à partir d'une exposition supérieure ou égale à 6 mois.

⁶ *The EFSA Journal (2009) 980, 1-139 Cadmium in food. Scientific Opinion of the Panel on contaminants in the Food Chain*

⁷ Contrairement, à l'ATSDR qui a choisi de retenir comme dose interne, la concentration urinaire en cadmium associée à une augmentation de 10% de la protéinurie.

Cette modélisation comprend la modélisation du transfert de cadmium du tractus respiratoire vers le sang et les organes cibles au moyen du modèle PBPK développé par Kjellström et Nordberg [Kjellström-Nordberg, 1978] (Cf. annexe 2).

Ainsi, une exposition journalière à une concentration de cadmium atmosphérique de $0,45 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour l'oxyde de cadmium entraînerait une concentration urinaire de cadmium de $1 \mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine, en supposant que l'air soit la seule source de cadmium.

Cette valeur a été établie en prenant un volume d'air expiré de 20 m^3 et une concentration urinaire de créatinine de $1,5 \text{ g}/\text{j}$.

4.2.2.3 Facteur d'incertitude

Considérant que la dose critique établie par l'EFSA est basée, d'une part, sur un effet précurseur, et d'autre part, basée sur des valeurs moyennes de 165 groupes tirés de 35 études (soit plus de 30 000 cas), le groupe de travail n'a pas jugé utile d'appliquer un facteur d'incertitude UF_H supplémentaire. Il est à noter que l'origine asiatique majoritaire dans la population d'étude conduit à une valeur protectrice pour les populations caucasiennes moins sensibles.

4.2.2.4 Valeur de la VTR basée sur des effets rénaux

La VTR basée sur les effets rénaux est de $0,45 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

5 Conclusion

Le groupe de travail a construit deux VTRs chroniques pour la voie respiratoire pour le cadmium, l'une basée sur une étude animale de cancérogénicité, l'autre basée sur une toxicité rénale chez l'Homme.

Effet critique	Dose critique	Facteur d'incertitude	VTR
Incidence combinée des tumeurs pulmonaires chez le rat Takenaka <i>et al</i> , 1983	$BMD_{10\%L_{95\%}} = 6,37 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ <u>Ajustement temporel</u> $BMD_{10\%L_{95\% \text{ aj}}} = 4,58 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ <u>Ajustement dosimétrique</u> $BMD_{10\%L_{95\%}}$ équivalente chez l'Homme = $7.8 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	UF = 25 UF _A =2.5 UF _H 10	VTR = 0,31 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

Effet critique	Dose critique	VTR
Augmentation de 5% atteinte tubulaire dans la population générale Efsa, 2009	Cadmium urinaire $BMD_{5\%L_{95\%}}$ = 1 $\mu\text{g/g}$ de créatinine <u>Modélisation PBPK</u> Absence de prise en compte de l'apport de cadmium via l'alimentation	VTR= 0,45 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

Le groupe de travail rappelle que dans l'étude de Takenaka *et al.* (1983), les animaux étaient exposés uniquement au CdCl_2 par inhalation. Pour l'étude de l'Efsa, la source de cadmium n'est pas entièrement identifiée.

Les experts considèrent que les VTR construites peuvent s'appliquer au cadmium et à ses composés.

Les experts rappellent que si l'apport de cadmium via l'alimentation avait été pris en compte dans le calcul, la VTR aurait été de $0,40 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Selon, l'enquête EAT2 (enquête Alimentation total 2),

l'exposition d'un adulte via l'alimentation est de 0,16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, soit une quantité ingérée de 11,2 μg pour un adulte de 70 kg.

6 Bibliographie

Fin de la bibliographie : août 2011

- Arisawa K**, Nakano A, Saito H, Liu XJ, et al. 2001. Mortality and cancer incidence among a population previously exposed to environmental cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 74:255-62.
- Armstrong BG**, Kazantzis G. 1983. The mortality of cadmium workers. *Lancet* 1:1425-7.
- ATSDR** (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) 2008. Toxicological Profile for Cadmium. 512 p.
- Baranski B**. 1985. Effect of exposure of pregnant rats to cadmium on prenatal and postnatal development of the young. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 29:253-262.
- Baranski B**, Sitarek K. 1987. Effect of oral and inhalation exposure to cadmium on the oestrous cycle in rats. *Toxicol Lett* 36:267-273.
- Bar-Sela S**, Reingold S, Richter ED. 2001. Amyotrophic lateral sclerosis in a battery-factory worker exposed to cadmium. *Int J Occup Environ Health* 7: 109-12.
- Bauchinger M**, Schmid E, Einbrodt HJ, Dresp J. 1976. Chromosome aberrations in lymphocytes after occupational exposure to lead and cadmium. *Mutat Res.* 40:57-62.
- Beton DC**, Andrews GS, Davies HJ, Howells L, Smith GF. 1966. Acute cadmium fume poisoning. Five cases with one death from renal necrosis. *Br J Ind Med.* 23:292-301.
- Brzóška MM**, Moniuszko-Jakoniuk J. 2005a. Bone metabolism of male rats chronically exposed to cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol* 207(3):195-211.
- Brzóška MM**, Moniuszko-Jakoniuk J. 2005b. Effect of chronic exposure to cadmium on the mineral status and mechanical properties of lumbar spine of male rats. *Toxicol Lett* 157(2):161-172.
- Buchet JP**, Lauwerys R, Roels H, et al. 1990. Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 336(8717):699-702.
- Buckler HM**, Smith WD, Rees WD. 1986. Self poisoning with oral cadmium chloride. *Br Med J (Clin Res Ed)* 292(6535):1559-60.
- Buckley BJ**, Bassett DJ. 1987b. Pulmonary cadmium oxide toxicity in the rat. *J Toxicol Environ Health* 22:233-250.
- Bui TH**, Lindsten J, Nordberg GF. 1975. Chromosome analysis of lymphocytes from cadmium workers and Itai-itai patients. *Environ Res.* 1975 9(2):187-95.
- Cai S**, Yue L, Jin T, Nordberg G. 1998. Renal dysfunction from cadmium contamination of irrigation water: dose-response analysis in a Chinese population. *Bull World Health Organ.* 76(2):153-9.
- ChemIDplus** (système de recherche sur la structure des composés chimiques, édité par the National Library of Medicine USA). <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?CHEM>
- Choudhury H**, Harvey T, Thayer WC, et al. 2001. Urinary cadmium elimination as a biomarker of exposure for evaluating a cadmium dietary exposure-biokinetics model. *J Toxicol Environ Health A* 63:321-350.
- Chen L**, Jin T, Huang B, et al. 2006a. Plasma metallothionein antibody and cadmium-induced renal dysfunction in an occupational population in China. *Toxicol Sci.* 91(1):104-12.
- Chen L**, Jin T, Huang B, et al. 2006b. Critical exposure level of cadmium for elevated urinary metallothionein: An occupational population study in China. *Toxicol Appl Pharmacol* 215(1):93-99

- Deknudt** G, Leonard A, Ivanov B. 1973. Chromosome aberrations in male workers occupationally exposed to lead. *Environ Physiol Biochem* 3:132-8.
- Deknudt** G, Léonard A. 1975. Cytogenetic investigations on leucocytes of workers from a cadmium plant. *Environ Physiol Biochem*. 5(5):319-27.
- De Kort** WL, Verschoor MA, Wibowo AA, van Hemmen JJ. 1987. Occupational exposure to lead and blood pressure: a study in 105 workers. *Am J Ind Med*. 11(2):145-56.
- Depault** F, Cojocar M, Fortin F, et al. 2006. Genotoxic effects of chromium(VI) and cadmium(II) in human blood lymphocytes using the electron microscopy in situ end-labeling (EM-ISEL) assay. *Toxicol In Vitro* 20(4):513-518.
- ECB** (European Chemical Bureau). 2007. European Union Risk assessment Report. Cadmium metal – Cadmium oxide. Part II: Human Health. 3rd Priority List. Vol. 74/75. 704 p.
- Elinder** C., Kjellströme T, Lind B, Linnman L. 1976. Cadmium concentration in kidney cortex, liver, and pancreas among autopsied Swedes. *Arch. environ. Health*, 31: 292-30
- Edling** C, Elinder CG, Randma E. 1986. Lung function in workers using cadmium containing solders. *Br J Ind Med*. 43(10):657-62.
- Elinder** CG, Edling C, Lindberg E, Kågedal B, Vesterberg O. 1985. Beta 2-Microglobulinuria among workers previously exposed to cadmium: follow-up and dose-response analyses. *Am J Ind Med*. 8(6):553-64.
- Elinder** CG. 1986. Health hazards from environmental or occupational exposure to cadmium. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 59 Suppl 7(): 24-30.
- ESIS** (European Chemical Substances Information System). <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>
- Everett** CJ, Frithsen IL. 2008. Association of urinary cadmium and myocardial infarction. *Environ Res* 106(2):284-286.
- Ezaki** T, Tsukahara T, Moriguchi J, et al. 2003. Analysis for threshold levels of cadmium in urine that induce tubular dysfunction among women in non-polluted areas in Japan. *Arch Occup Environ Health*. 76(3):197-204.
- Falck** FY Jr, Fine LJ, Smith RG, et al. 1983. Occupational cadmium exposure and renal status. *Am J Ind Med*. 4(4):541-9.
- Fernández** MA, Sanz P, Palomar M, Serra J, Gadea E. 1996. Fatal chemical pneumonitis due to cadmium fumes. *Occup Med (Lond)* 46(5):372-4.
- Flanagan** PR, McLellan JS, Haist J, Cherian G, Chamberlain MJ, Valberg LS . 1978. Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology* 74(5 Pt 1):841-6.
- Friberg** L. 1950. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning; a clinical and experimental study. *Acta Med Scand Suppl*. 240:1-124.
- Friberg** L, Piscator M, Nordberg GF, et al. 1974. *Cadmium in the environment*. Boca Raton FL: CRC Press 2nd ed.
- Friberg** L, Elinder C.-G., Kjellström T, Kjellström G.F. 1985. «General Summary and Conclusions and Some Aspects of Diagnosis and Treatment of Chronic Cadmium Poisoning», *Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal, Volume II. Effects and Response*. CRC Press, Boca Raton, FL, chap. 14, pp. 247-255. Nordberg (éd.).
- Fu** JY, Huang XS and Zhu XQ. 1999. Study on peripheral blood lymphocytes chromosome abnormality of people exposed to cadmium in environment. *Biomed. Environ. Sci*. 12, 15-19.
- Gennart** JP, Buchet JP, Roels H, Ghyselen P, Ceulemans E, Lauwerys R. 1992. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol*. 135(11):1208-19.
- Glaser** U, Kloppel H, Hochrainer D. 1986. Bioavailability indicators of inhaled cadmium compounds. *Ecotoxicol Environ Saf* 11:261-271.
- Glaser**, U., D. Hochrainer, F.J. Otto et H. Oldiges. 1990. Carcinogenicity and toxicity of four cadmium compounds inhaled by rats», *Toxicol. Environ. Chem.*, 27: 153-162.
- Guillard** O, Lauwerys R. 1989. In vitro and in vivo effect of mercury, lead and cadmium on the generation of chemiluminescence by human whole blood. *Biochem Pharmacol*. 38(17):2819-23.

- Hart** BA, Potts RJ, Watkin RD. 2001. Cadmium adaptation in the lung – a double-edged sword? *Toxicology* 160(1-3):65-70.
- Hart** RP, Rose CS, Hamer RM. 1989. Neuropsychological effects of occupational exposure to cadmium. *J Clin Exp Neuropsychol.* 11(6):933-43.
- Heinrich** U, Peters L, Ernst H, et al. 1989. Investigation on the carcinogenic effects of various cadmium compounds after inhalation exposure in hamsters and mice. *Exp Pathol* 37:253-258.
- Helström** L, Elinder CG, Dahlberg B, et al. 2007. Cadmium exposure pathways in a population living near a battery plant. *Sci Total Environ* 373(2-3): 447-55.
- Horiguchi** H, Oguma E, Sasaki S, et al. 2004. Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers. *Toxicol Appl Pharmacol* 196:114-123.
- HSDB** (Hazardous Substances Data Bank). Fiches substances consultées en août et septembre 2008 sur le site <http://www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>. Cadmium, elemental ; Cadmium chloride ; Cadmium oxide ; Cadmium sulfate ; Cadmium sulfide. (fiches actualisées en 2005).
- HSDB** (Hazardous Substances Data Bank). 2005 (last update). Cadmium nitrate (consulté en janvier 2009).
- Huel** G, Everson RB, Menger I. 1984. Increased hair cadmium in newborns of women occupationally exposed to heavy metals. *Environ Res.* 35(1):115-21.
- IARC** (International Agency for Research on Cancer). 1993. Summaries and Evaluations. Cadmium and cadmium compounds (group 1). Vol 58. <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol58/mono58-2.html>
- Ikeda** M, Zhang ZW, Moon CS, et al. 2000. Normal liver function in women in the general Japanese population subjected to environmental exposure to cadmium at various levels. *Int Arch Occup Environ Health* 73(2):86-90.
- Inoue** S, Suzumura Y, Takahashi K. 1994 ; A case of interstitial pneumonitis caused by inhalation of cadmium fumes. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* Sep;32(9):861-6. Japanese
- INERIS**. 2005. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Cadmium et dérivés. 60 p.
- INRS**. 1997. Fiche Toxicologique N°60. Cadmium et composés minéraux. 6 p.
- ITER** (International Toxicity Estimates for Risks). Report on Chemical Name : Styrene. <http://iter.ctcnet.net>.
- Jakubowski** M, Abramowska-Guzik A, Szymczak W, Trzcinka-Ochocka M. 2004. Influence of long-term occupational exposure to cadmium on lung function tests results. *Int J Occup Med Environ Health.* 17(3):361-8.
- Jakubowski** M, Trojanowska B, Kowalska G, et al. 1987. Occupational exposure to cadmium and kidney dysfunction. *Int Arch Occup Environ Health* 59:567-577.
- Järup** L, Elinder CG, Spång G. 1988. Cumulative blood-cadmium and tubular proteinuria: a dose-response relationship. *Int Arch Occup Environ Health.* 60(3):223-9.
- Järup** L, Elinder CG. 1993. Incidence of renal stones among cadmium exposed battery workers. *Br J Ind Med* 50:598-602.
- Järup** L, Elinder CG. 1994. Dose-response relations between urinary cadmium and tubular proteinuria in cadmium-exposed workers. *Am J Ind Med* 26(6):759-769
- Järup** L, Carlsson MD, Elinder CG, Hellström L, Persson B, Schütz A. 1995. Enzymuria in a population living near a cadmium battery plant. *Occup Environ Med.* 52(11):770-2.
- Järup** L, Hellstrom L, Alfven T, et al. 2000. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: The OSCAR study. *Occup Environ Med* 57(10):668-672.
- Kagamimori** S, Watanabe M, Nakagawa H, Okumura Y, Kawano S. 1986. Case-control study on cardiovascular function in females with a history of heavy exposure to cadmium. *Environ Contam Toxicol.* 36(4):484-90.
- Karakaya** A, Yücesoy B, Sardas OS. 1994. An immunological study on workers occupationally exposed to cadmium. *Hum Exp Toxicol.* 13(2):73-5.

- Kazantzis G**, Lam TH, Sullivan KR. 1988. Mortality of cadmium-exposed workers. A five-year update. *Scand J Work Environ Health*. 14(4):220-3.
- Kellen E**, Zeegers MP, Hond ED, Buntinx F. 2007. Blood cadmium may be associated with bladder carcinogenesis: the Belgian case-control study on bladder cancer. *Cancer Detect Prev*. 31(1):77-82.
- Kimura M**, Otaki N, Yoshiki S, et al. 1974. The isolation of metallothionein and its protective role in cadmium poisoning. *Arch Biochem Biophys* 165:340-348.
- Kjellström T**, Evrin PE, Rahnster B. 1977. Dose-response analysis of cadmium-induced tubular proteinuria: a study of urinary beta2-microglobulin excretion among workers in a battery factory. *Environ Res*.13(2):303-17.
- Kjellstrom T**, Nordberg GF. 1978. A kinetic model of cadmium metabolism in the human being. *Environ Res* 16:248-269.
- Kjellström T**, Friberg L, Rahnster B. 1979. Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. *Environ Health Perspect*. 28:199-204.
- Kjellström T**, Elinder CG, Friberg L. 1984. Conceptual problems in establishing the critical concentration of cadmium in human kidney cortex. *Environ Res*. 33(2):284-95.
- Klimisch HJ**. 1993. Lung deposition, lung clearance and renal accumulation of inhaled cadmium chloride and cadmium sulphide in rats. *Toxicology* 84:103-124.
- Leduc D**, de Francquen P, Jacobovitz D, Vandeweyer R, Lauwerys R, De Vuyst P. 1993. Association of cadmium exposure with rapidly progressive emphysema in a smoker. *Thorax* 48(5): 570-1.
- Lei LJ**, Chen L, Jin TY, Nordberg M, Chang XL. 2007. Estimation of benchmark dose for pancreatic damage in cadmium-exposed smelters. *Toxicol Sci*. 97(1):189-95.
- Lewis GP**, Jusko WJ, Coughlin LL. 1972. Cadmium accumulation in man: Influence of smoking, occupation, alcoholic habit and disease. *J Chronic Dis* 25:717-726.
- Liu YZ**, Huang JX, Luo CM, Xu BH, Zhang CJ. 1985. Effects of cadmium on cadmium smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 11 Suppl 4:29-32.
- Mascagni P**, Consonni D, Bregante G, Chiappino G, Toffoletto F. 2003. Olfactory function in workers exposed to moderate airborne cadmium levels. *Neurotoxicology* 24(4-5): 717-24.
- Mason HJ**, Davison AG, Wright AL, et al. 1988. Relations between liver cadmium, cumulative exposure, and renal function in cadmium alloy workers. *Br J Ind Med*. 45(12):793-802.
- Mason HJ**. 1990. Occupational cadmium exposure and testicular endocrine function. *Hum Exp Toxicol*. 9(2):91-4.
- The **Merck Index**. 2006. 14th Edition. 1756 p.
- Nakadaira H**, Nishi S. 2003. Effects of low-dose cadmium exposure on biological examinations. *Sci Total Environ*. 308(1-3):49-62.
- Navas-Acien A**, Selvin E, Sharrett AR, Calderon-Aranda E, Silbergeld E, Guallar E. 2004. Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circulation* 109(25):3196-201.
- Navas-Acien A**, Silbergeld EK, Sharrett R, Calderon-Aranda E, Selvin E, Guallar E. 2005. Metals in urine and peripheral arterial disease. *Environ Health Perspect*. 113(2):164-9.
- NIOSH** (National institute for Occupational Safety and Health). 2007. Pocket Guide to chemical hazards, September 2007. <http://www.cdc.gov/niosh/npg/pdfs/2005-149.pdf>
- Nishijo M**, Nakagawa H, Honda R, et al. 2002. Effects of maternal exposure to cadmium on pregnancy outcome and breast milk. *Occup Environ Med* 59(6): 394-397.
- Nishiyama S**, Itoh N, Onosaka S, Okudaira M, Yamamoto H, Tanaka K . 2003. Dietary cadmium inhibits spontaneous hepatocarcinogenesis in C3H/HeN mice and hepatitis in A/J mice, but not in C57BL/6 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 186(1):1-6.
- Noack-Füller, G** , De Beer C , Seibert H. 1992. Cadmium, lead, selenium, and zinc in semen of occupationally unexposed men. *Andrologia* 25(1): 7-12.

- Nogawa K**, Ishizaki A, Kobayashi E. 1979. A comparison between health effects of cadmium and cadmium concentration in urine among inhabitants of the Itai-itai disease endemic district. *Environ Res* 18(2): 397-409.
- Nogawa K**, Honda R, Kido T, et al. 1989. A dose-response analysis of cadmium in the general environment with special reference to total cadmium intake limit. *Environ Res.* 48(1):7-16.
- Noonan CW**, Sarasua SM, Campagna D, Kathman SJ, Lybarger JA, Mueller PW. 2002. Effects of exposure to low levels of environmental cadmium on renal biomarkers. *Environ Health Perspect.* 110(2):151-5.
- Nordberg GF**, Kjellstrom T. 1979. Metabolic model for cadmium in man. *Environ Health Perspective* 28:211-217.
- Nordberg GF**, Kjellström T, Nordberg M. 1985. Kinetics and metabolism. In: Friberg L, Elinder CG, Kjellström T, et al. eds. *Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal. Vol. I. Exposure, dose, and metabolism.* Boca Raton, FL: CRC Press, 103-178.
- Nordberg GF**, Jin T, Kong Q, et al. 1997. Biological monitoring of cadmium exposure and renal effects in a population group residing in a polluted area in China. *Sci Total Environ.* 199(1-2):111-4.
- Nzengue Y.** 2008. Comparaison des mécanismes de toxicité redox du cadmium, du cuivre et du zinc: place des métallothionéines et de p53. Thèse Université Joseph Fourier.
- Oberdorster G.** 1990. Equivalent oral and inhalation exposure to cadmium compounds. In: *Principles of route-to-route extrapolation for risk assessment.* Gerrity and Henry, eds. Elsevier Science Publishing Co., New York, pp. 217-35.
- OEHHA.** 2002. Technical support document for describing available cancer potency factors. Air toxic hot spots program. Risk assessment guidelines. December 2002. 606 p.
- OEHHA.** 2006. Public health goals for chemicals in drinking water. Cadmium. December 2006. 82 p.
- Oldiges, H., D. Hochrainer, Sh. Takenaka, G. Oberdörster et H. König.** 1984. Lung carcinomas in rats after low level cadmium inhalation. *Toxicol. Environ. Chem.*, 9: 41-51.
- Oldiges H, Hochrainer D, Glaser U.** 1989. Long-term inhalation study with Wistar rats and four cadmium compounds. *Toxicol Environ Chem* 19:217-222.
- O'Riordan ML, Hughes EG, Evans HJ.** 1978. Chromosome studies on blood lymphocytes of men occupationally exposed to cadmium. *Mutat Res.* 58(2-3):305-1.
- OSHA.** (Occupational Safety and Health Standards, Toxic and Hazardous Substances). Cadmium. http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=10035
- Palus J, Rydzynski K, Dziubaltowska E, et al.** 2003. Genotoxic effects of occupational exposure to lead and cadmium. *Mutat Res* 540(1):19-28.
- Prigge E.** 1978. Inhalative cadmium effects in pregnant and fetal rats. *Toxicology* 10:297-309.
- RIVM** (Institut National de Santé Publique et de l'Environnement, Pays-Bas). 2001. Re-evaluation of Human-toxicological Maximum-permissible Risk Levels. Report N°711701 025, 297 p.
- Rahola T, Aaran R-K, Miettinen JK.** 1972. Half-time studies of mercury and cadmium by whole-body counting. In: *Assessment of radioactive contamination in man.* IAEA Proceedings Series No. Sm-150/13. International Atomic Energy Agency Unipublishers, New York, pp. 553-562.
- Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Bernard A, Chettle DR, Harvey TC et al.** (1981). In vivo measurement of liver and kidney cadmium in workers exposed to this metal: its significance with respect to cadmium in blood and urine. *Environ Res* 26(1):217-40.
- Roels H, Lauwerys R, Dardenne AN.** 1983. The critical level of cadmium in human renal cortex: a reevaluation. *Toxicol Lett.* 15(4):357-60.
- Roels HA, Lauwerys RR, Bernard AM, et al.** 1991. Assessment of the filtration reserve capacity of the kidney in workers exposed to cadmium. *Br J Ind Med* 48:365-374.
- Roels H, Bernard AM, Cardenas A, et al.** 1993. Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. III. Application to workers exposed to cadmium. *Brit J Ind Med* 50:37-48
- Roels HA, Van Assche FJ, Oversteyns M, De Groof M, Lauwerys RR, Lison D.** 1997. The critical level of cadmium in human renal cortex: a reevaluation. *Am J Ind Med* 31(5): 645-52.

- Rose CS**, Heywood PG, Costanzo RM. 1992. Olfactory impairment after chronic occupational cadmium exposure. *J Occup Med.*34(6):600-5.
- Rusch GM**, O'Grodnick JS, Rinehart WE. 1986. Acute inhalation study in rat of comparative uptake, distribution and excretion of different cadmium containing materials. *Am Ind Hyg Assoc* 47:754-763.
- Saaranen M**, Kantola M, Saarikoski S, Vanha-Perttula T. 1989. Human seminal plasma cadmium: comparison with fertility and smoking habits. *Andrologia* 21(2):140-5.
- Sahmoun AE**, Case LD, Jackson SA, Schwartz GG. 2005. Cadmium and prostate cancer: a critical epidemiologic analysis. *Cancer Invest.* 23(3):256-63.
- Santé Canada**. 1994. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation. Le cadmium et ses composés. 114 p. http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl1-lsp1/cadmium_comp/cadmium_comp-fra.pdf.
- Seidal K**, Jörgensen N, Elinder CG, Sjögren B, Vahter M.1993. Fatal cadmium-induced pneumonitis. *Scand J Work Environ Health.* 1993 Dec;19(6):429-31.
- Schwartz GG**, Il'yasova D, Ivanova A. 2003. Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. *Diabetes Care* 26(2):468-470.
- Smith TJ**, Anderson RJ, Reading JC. 1980. Chronic cadmium exposures associated with kidney function effects. *Am J Ind Med.* 1(3-4):319-37.
- Sorahan T**, Lister A, Gilthorpe MS, Harrington JM. 1995. 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.* 52(12):804-12.
- Sorahan T**, Esmen NA. 2004. Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947-2000. *Occup Environ Med.* 2004 Feb;61(2):108-16.
- Staessen J**, Lauwerys R. 1993. Health effects of environmental exposure to cadmium in a population study. *J Hum Hypertens.* 7(2):195-9.
- Stayner L**, Smith R, Thun M, Schnorr T, Lemen R. 1992. A dose-response analysis and quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *Ann Epidemiol.* 2(3):177-94.
- Sulkowski WJ**, Rydzewski B, Miarzynska M. 2000. Smell impairment in workers occupationally exposed to cadmium. *Acta Otolaryngol.* 120(2): 316-8.
- Suwazono Y**, Sand S, Vahter M, et al. 2006. Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans. *Environ Health Perspect* 114:1072-1076.
- Takenaka S**, Oldiges H, Konig H, et al. 1983. Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in W rats. *J Natl Cancer Inst* 70:367-373.
- Tang XM**, Chen XQ, Zhang JX, et al. 1990. Cytogenetic investigation in lymphocytes of people living in cadmium-polluted areas. *Mutat Res* 241:243-249.
- Tellez-Plaza M**, Navas-Acien A, Crainiceanu CM, et al. 2008. Cadmium exposure and hypertension in the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Environ Health Perspect* 116(1):51-56.
- Thun MJ**, Schnorr TM, Smith AB, Halperin WE, Lemen RA. 1985. Mortality among a cohort of U.S. cadmium production workers - an update. *J Natl Cancer Inst.* 74(2):325-33.
- Thun MJ**, Osorio AM, Schober S, Hannon WH, Lewis B, Halperin W. 1989. Nephropathy in cadmium workers: assessment of risk from airborne occupational exposure to cadmium. *Br J Ind Med.* 46(10):689-97.
- Tsuchiya K**, Sugita M. 1971. A mathematical model for deriving the biological half-life of a chemical. *Nord Hyg Tidskr* 52(2):105-10.
- Tsvetkova RP**. 1970. Materials on the study of the influence of cadmium compounds on the generative function. *Gig Tr Prof Zabol* 14:31-33.
- US-EPA** (United States Environmental Protection Agency). 1986. Drinking Water Health Criteria Document on Cadmium. Office of Drinking Water, Washington, DC.

- US-EPA.** 1987 (last update). In IRIS (Integrated Risk Information System). Cadmium (CASRN 7440-43-9). <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0141.htm>
- Verougstraete V, Lison D, Hotz P.** 2003. Cadmium, lung and prostate cancer: a systematic review of recent epidemiological data. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 6(3): 227-55.
- Vinceti M, Venturelli M, Sighinolfi C, et al.** 2007. Case-control study of toenail cadmium and prostate cancer risk in Italy. *Sci Total Environ.* 373(1):77-81.
- Waalkes MP, Rehm S.** 1992. Carcinogenicity of oral cadmium in the male Wistar (WF/NCr) rat: Effect of chronic dietary zinc deficiency. *Fundam Appl Toxicol* 19:512-520.
- Waalkes MP, Rehm S.** 1994a. Chronic toxic and carcinogenic effects of cadmium chloride in male DBA/2NCr and NFS/NCr mice: Strain dependent association with tumors of the hematopoietic system, injection site, liver, and lung. *Fundam Appl Toxicol* 23:21-31.
- Waalkes MP, Rehm S.** 1994b. Carcinogenic and chronic toxic effects of single and multiple subcutaneous doses of cadmium chloride in male BALB/c mice. *Toxic Subst J* 13:97-111.
- Waalkes MP, Rehm S.** 1998. Lack of carcinogenicity of cadmium chloride in female Syrian hamsters. *Toxicology* 126:173-178.
- Wahlberg JE.** 1977. Routine patch testing with cadmium chloride. *Contact Dermatitis* 3(6):293-6.
- Wester RC, Maibach HI, Sedik L, Melendres J, DiZio S, Wade M (1992).** In vitro percutaneous absorption of cadmium from water and soil into human skin. *Fundam Appl Toxicol* 19(1):1-5.
- Wiśniewska-Knypl J, Jabłońska J, Myślak Z.** 1971. Binding of cadmium on metallothionein in man: an analysis of a fatal poisoning by cadmium iodide. *Arch Toxicol.* 28(1):46-55.
- WHO (World Health Organization).** 2000. Air Quality Guidelines for Europe. 2nd ed. WHO Regional Office for Europe. Regional Publications, European Series, No. 91. 288 p.
- Xu B, Chia SE, Tsakok M, Ong CN.** 1993. Trace elements in blood and seminal plasma and their relationship to sperm quality. *Reprod Toxicol.* 7(6):613-8.

ANNEXES

Annexe 1 : résumé des résultats relatifs à la génotoxicité du cadmium.

Test <i>In Vitro</i>	cible	concentration	résultat	Appréciations	référence
Micronoyaux	HepG2 humain	10, 100 et 1000 nM de CdCl ₂ pendant 6, 9, 12 et 24h.	positif à 1000 nM	BPL. Protocole Natarajan et Darroudi, 1991	Fatur <i>et al.</i> 2002
	Lymphocytes humains	CdCl ₂ : 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ M pdt 30 min	positif	Klimisch 3a	Bercés <i>et al.</i> 1993
	Sang veineux humain	CdCl ₂ -H ₂ O à 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ et 5.10 ⁻³ mol/L pendant 3h	positif à 5.10 ⁻³ mol/L	BPL	Rozgaj <i>et al.</i> 2002
Test des comètes	HepG2 humain	10, 100 et 1000 nM de CdCl ₂ pendant 6, 9, 12 et 24h.	positif (dose dépendant)	BPL. Protocole de Singh <i>et al.</i> , 1988	Fatur <i>et al.</i> 2002
	Lignée de fibroblastes de poumon humain MRC-5	CdCl ₂ à 1,2 et 4 µM 2h à 37°C	positif à 4 µM (présence de queue)	BPL. Protocole de Singh <i>et al.</i> , 1988	Mouron <i>et al.</i> 2001
	Cellules de Leydig. Rats mâles SD	10, 20, 40 µM de CdCl ₂ pendant 24h	positif	BPL. Protocole de Guttierrz <i>et al.</i> , 1998	Yang <i>et al.</i> 2003
	hépatomes de rat (HTC)	20, 40, 60, 80, 100, 200, 500 et 1000 µmol/L de CdCl ₂ pendant 5 à 8h	positif à 200, 500 et 1000 µmol/L de CdCl ₂ pendant 8h	BPL. Protocole de Singh <i>et al.</i> , 1988	Fotakis <i>et al.</i> 2005
	cellules V79	0.01, 0.1, 1, 25, 50, 100 et 200 µmol/L de CdCl ₂ pendant 2h	positif	BPL. Protocole de Singh <i>et al.</i> , 1988	Jianhua <i>et al.</i> 2006
	Sang veineux humain (4 volontaires)	CdCl ₂ -H ₂ O à 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ et 5.10 ⁻³ mol/L pendant 3h	positif sujet 1 positif à 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ mol/L sujet 2 négatif pour les 2 autres	BPL. Protocole de Singh <i>et al.</i> , 1988	Rozgaj <i>et al.</i> 2002
Echange de chromatides sœurs	Lymphocytes humains	CdCl ₂ à 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ M à 37°C pdt 54 et 72h	positif	Klimisch 3b	Saplakoglu <i>et al.</i> 1998
	Sang veineux humain	CdCl ₂ -H ₂ O à 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ et 5.10 ⁻³ mol/L pendant 3h	positif	Klimisch 2	Rozgaj <i>et al.</i> 2002
	cellules de la rate de souris	10, 15 et 20 µg CdCl ₂ /mL	positif	Klimisch 2e	Maha <i>et al.</i> 2000
Test d'AMES	S.typhimurium TA98, TA 102, TA 1535, TA1537	20-120 ppm	positif pour TA102 négatif pour les autres souches	NTP. 1999. Klimisch 2g	Wong. 1988 (
Aberrations chromosomiques	Sang veineux humain	CdCl ₂ -H ₂ O à 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ et 5.10 ⁻³ mol/L pendant 3h	positif	BPL. Klimisch 2	Rozgaj <i>et al.</i> 2002
	cellules de la rate de souris	10, 15 et 20 µg CdCl ₂ /mL	positif à 15 et 20 µg/mL	Klimisch 2e	Maha <i>et al.</i> 2000

Test <i>In Vitro</i> (suite)	cible	concentration	résultat	Appréciations	référence
Test de mutation génique (hprt)	cellules V79	0.01, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 et 16 µmol/L de CdCl ₂	positif	OCDE 476	Jianhua <i>et al</i> , 2006

Test <i>In Vivo</i>	cible	Voie d'exposition	concentration	résultat		référence
Aberrations chromosomiques	cellules germinales. Souris Swiss mâle et femelle	intra-péritonéale	1.9, 5.7 ou 9,5 mg de CdCl ₂ /kg pc	positif à 5,7 et 9,5 mg/kg	OCDE 474	Maha <i>et al</i> , 2000
Echange de chromatides sœurs	cellules de moelle osseuse. Souris Swiss mâle et femelle		1.9, 5.7 ou 7,6 mg de CdCl ₂ /kg pc	positif à 5.7 et 7.6 mg/kg	Klimisch 2e	
	PCE de souris Swiss mâle et femelle		1.9, 5.7 ou 7,6 mg de CdCl ₂ /kg pc	positif	Klimisch 2e. Protocole de Schmid 1976	
Micronoyaux	PCE de souris mâle C57/BL/6J/Han (MO du fémur)		20 mg Cd/ kg bw/ jour	négatif	OCDE 474	Lewińska <i>et al</i> . 2007
	Réticulocytes de rat Wistar	orale	9.5 mg CdCl ₂ /kg pc	positif	Klimisch 2e	Kasuba <i>et al</i> . 2002
		sous-cutanée	0.5 mg Cd/kg pc		Klimisch 2e	
	Sang de rats Wistar non-sevrés	orale	9.5 mg CdCl ₂ /kg pc	positif (longueur de queue) négatif (intensité de la queue)	Klimisch 2e	
		sous-cutanée	0.5 mg Cd/kg pc		BPL	
Test des comètes	Leucocytes de souris Swiss mâle	orale	0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 16.0, 32.0, 64.0 et 128.0 mg CdCl ₂ /kg pc	positif	BPL. Protocole de Singh <i>et al</i> , Klimisch 2e	Devi <i>et al</i> . 2001
	Cerveau, MO, cellules nasales, poumons, leucocytes, testicules foie, reins de souris mâle CD-1	inhalation	CdCl ₂ 0.08 Ug/cc	positif	BPL. Protocole de Tice <i>et al</i> 1992, Klimisch 2e	Valverde <i>et al</i> . 2000
Test de mutation génique (hprt)	lymphocytes de rats mâles Kumin	intra-péritonéale	1, 5 ou 10 mg/kg pc de CdCl ₂	positif	BPL. Klimisch 2e	Jianhua <i>et al</i> , 2006

Annexe 2 relative au modèle PBPK utilisé

Description du modèle :

Le modèle utilisé est celui décrit par Kjellström et Nordberg (1978). Il permet de simuler l'absorption, l'accumulation et l'élimination du cadmium à travers 8 compartiments qui représentent les poumons, le tractus gastro-intestinal, le sang (lui-même divisé en 3 compartiments, le plasma, les érythrocytes et la méthallothionéine), le foie, les reins et « autre tissu » (Figure 1).

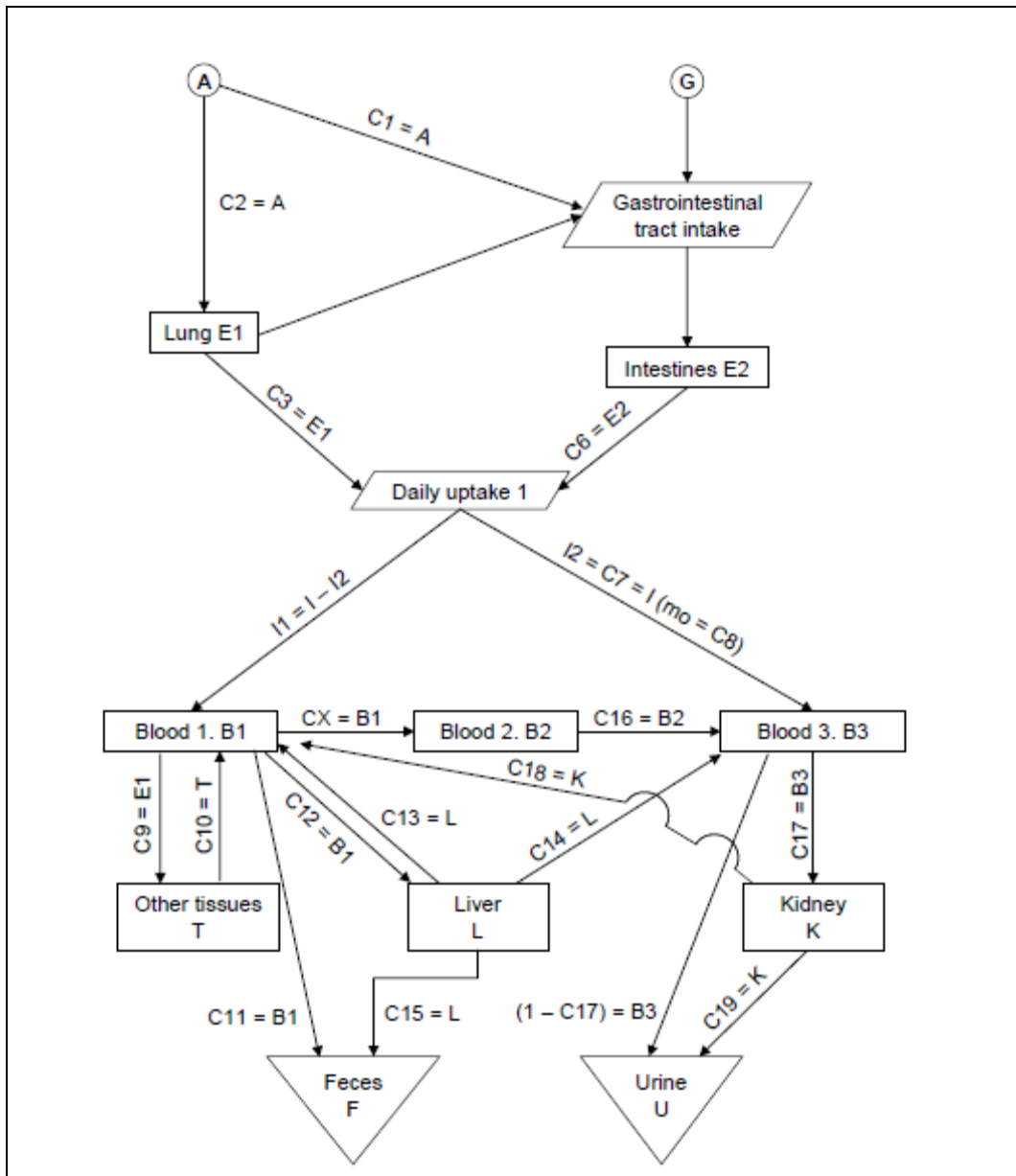


Figure 1 : Représentation graphique du modèle de Kjellström et Nordberg (1978)

D'après ATSDR (1999)

Pour la voie respiratoire, le modèle peut prendre en compte la taille des particules pour le dépôt de cadmium au niveau du tractus respiratoire (nasopharynx, région trachéo-bronchique et alvéole pulmonaire).

Les particules ayant un diamètre médian aérodynamique (MMAD) de 5 μm (par exemple des poussières) se distribuent essentiellement au niveau du nasopharynx (75%), des alvéoles pulmonaire (20%) et de la région trachéo-bronchique (5%).

Les particules ayant un diamètre médian aérodynamique (MMAD) de 0.05 μm (par exemple de la fumée de cigarette) se distribuent essentiellement au niveau des alvéoles pulmonaire (50%) et de la région trachéo-bronchique (10%). Le reste est exhalé.

Pour toutes les particules qui se déposent au niveau du nasopharynx et de la région trachéo-bronchique, une clairance mucociliaire conduit les particules au niveau du tractus gastro-intestinale.

Pour la voie orale, le cadmium entre dans le tractus gastro-intestinal soit via l'alimentation ou l'ingestion d'eau, soit par le mécanisme précédemment décrit. Le cadmium peut ensuite se lier aux protéines plasmatiques (par exemple l'albumine), les érythrocytes et les métallothioneine. A partir de ce compartiment sanguin, le cadmium va se distribuer au niveau hépatique, rénal et autres tissus. L'élimination se fera via les fèces et les urines.

Les paramètres utilisés ont été décrit par l'ATSDR (Toxicological profil for cadmium, 1999) (table 1)

Coefficient or parameter	Assumed range	Unit ^a	Values fitting to empirical data
Model parameters			
C1	0.1–0.2 (cigarette smoke) 0.4–0.9 (factory smoke)		0.1 0.7
C2	0.4–0.6 (cigarette smoke) 0.1–0.3 (factory smoke)		0.4 0.13
C3	0.01–1.0	day ⁻¹	0.05
C4	0.1xC3 = 0.001–0.1	day ⁻¹	0.005
C5	0.03–0.1		0.048
C6	0.05	day ⁻¹	0.05
C7	0.2–0.4		0.25
C8	0.5–5.0	µg	1
C9	0.4–0.8		0.44
C10	0.00004–0.0002	day ⁻¹	0.00014
C11	0.05–0.5		0.27
C12	0.1–0.4		0.25
C13	0–0.0001	day ⁻¹	0.00003
C14	0.0001–0.0003	day ⁻¹	0.00016
C15	0–0.0001	day ⁻¹	0.00005
C16	0.004–0.015	day ⁻¹	0.012
C17	0.8–0.98		0.95
C18	0–0.0001	day ⁻¹	0.00001
C19	0.00002–0.0002	day ⁻¹	0.00014
CX	0.01–0.05		0.04
C20	0.05–0.5		0.1
C21	0–0.000002	day ⁻¹	0.0000011
Physiologic parameters			
Average liver weight	1,500	gram	
Average blood volume	70	mL/kg	
Average blood specific gravity	1.06		
Average daily urine excretion (adult)	1.0	L	
Average daily urine excretion (aged)	0.9	L	
Average daily urine excretion (child)	0.5	L	
^a Blanks indicate a unitless value			
Source: Kjellström and Nordberg 1978; Nordberg and Kjellström 1979			

Table 1 : paramètres physicochimiques et physiologiques utilisés pour le modèle

D'après ATSDR (1999)

Equation

Ce modèle a été codé en langage Advanced Continuous simulation language (ACSL), les équations ainsi que les paramètres sont présentés ci-dessous :

!-----

INITIAL

CONSTANT TSTOP =25550 !time for run termination [day]

CONSTANT POINTS =100 !points per run

CINT = TSTOP/POINTS !communication interval [day]

!Kjellstrom and Nordberg (1978) PARAMETERS

CONSTANT AIR = 3 !Cd intake (ug/day)

CONSTANT SMOK = 1 !Defaulted inhalation exposure (switch)

CONSTANT ENDSM = 9855 !Stop inhalation exposure (day)

CONSTANT G = 16 !Cd intake from diet and water (ug/day)

CONSTANT C1 = 0.1 !cigarette smoke, or factory dust =0.7

CONSTANT C2 = 0.4 !cigarette smoke, or factory dust =0.13

CONSTANT C3 = 0.05 !rate constant (1/day)

CONSTANT C4 = 0.005 !rate constant (1/day)

CONSTANT C5 = 0.048 !ratio

CONSTANT C6 = 0.05 !rate constant (1/day)

CONSTANT C7 = 0.25 !ratio

CONSTANT C8 = 1 !microgram

CONSTANT C9 = 0.44 !ratio

CONSTANT C10 = 0.00014 !rate constant (1/day)

CONSTANT C11 = 0.27 !ratio

CONSTANT C12 = 0.25 !ratio

CONSTANT C13 = 0.00003 !rate constant (1/day)

CONSTANT C14 = 0.00016 !rate constant (1/day)

CONSTANT C15 = 0.00005 !rate constant (1/day)

CONSTANT C16 = 0.012 !rate constant (1/day)
CONSTANT C17 = 0.95 !decreases from age 30 to 80 by 33%
CONSTANT C18 = 0.00001 !rate constant (1/day)
CONSTANT C19 = 0.00014 !rate constant (1/day) increases from

!age 30 with C21 each year
CONSTANT CX = 0.04 !ratio
CONSTANT C20 = 0.1 !ratio
CONSTANT C21 = 0.0000011 !rate constant (1/day)
CONSTANT CORTX = 1.51 !Ratio of kidney/cortex concentration
CONSTANT ALW = 1500 !Average liver weight (g)
CONSTANT AKW = 281 !Average kidney weight (g)
CONSTANT ABV = 70 !Average blood volume (ml/kg)
CONSTANT ABSG = 1.06 !Average blood specific gravity (g/ml)
CONSTANT ADUA = 1.0 !Average daily urine excretion adult(L)
CONSTANT ADUO = 0.9 !Average daily urine excretion old (L)
CONSTANT ADUC = 0.5 !Average daily urine excretion child(L)
CONSTANT BW = 70 !Body weight (kg)
CONSTANT ATW = 67467 !Weight of other tissues (g)
Asmz = AIR * SMOK !Smoking/nonsmoking switch

!Methode de calcul de Gear

ALGORITHM IALG = 2

END !end of initial

DYNAMIC

DERIVATIVE

PROCEDURAL

IF (T.LE.10950) C17t = C17

IF (T.GT.10950) C17t = C17*(1.198 - t*(1.8E-05))
 IF (T.LT.1) AIR = 0 !no smoking at age < 0 y
 IF (T.GE.1) AIR = Asmz !start smoking at age 0 y
 IF (T.GT.ENDSM) AIR =0. !stop smoking at age ENDSM/365 >=y
 IF (T.LE.3650) ADU = ADUC
 IF (T.GT.3650) ADU = ADUA
 IF (T.GE.21900)ADU = ADUO
 IF (I2t.GE.C8) I2t = C8
 IF (T.LT.10950.) n = 0
 IF (T.GE.10950.) n = (t - 10950)/365
 IF (CKBW.GT.0) URCO=Ut/CKBW !ratio urinary Cd/cortex Cd

END !END OF PROCEDURAL

!MODEL FOR CADMIUM

! Derivative

!LUNG

E1 = C2*AIR !rate exposing the lung (ug/day)

E1t = E1 -C3*AE1t -C4*AE1t !rate of loading (ug/day)

AE1t= INTEG(E1t,0.) !amount remaining in the lung (ug)

AAt = INTEG(E1,0.) !amount introduced (ug)

Rgo= AE1t*(C3+C4) !rate of absorption (ug/day)

Gone=Integ(Rgo,0.) !amount gone (ug)

E1bal = AAt - AE1t - Gone !check of mass conservation: E1bal=0

!INTESTINE

E2 = C5*(G + C1*AIR +C4*AE1t) !rate loading GI tract (ug/day)

E2t= E2 - C6*AE2t !rate of change GI tract (ug/day)

AE2t = INTEG(E2t,0.) !amount remaining in the GI (ug)

$G_t = \text{INTEG}(G,0.)$!amount introduced with diet (ug)

!DAILY ABSORBED AMOUNTS OF Cd

$I = C_3 \cdot AE_{1t} + C_6 \cdot AE_{2t}$!rate of internal uptake (ug/day)

$AI_t = \text{INTEG}(I,0.)$!internal I amount received (ug)

!Daily absorbed amounts at steady state in a long term exposure

!(ug/day)

$I_{ssAG} = AIR \cdot C_2 \cdot C_3 / (C_3 + C_4) + G \cdot C_5 + (AIR \cdot C_1 + AIR \cdot C_2 \cdot C_4 / (C_3 + C_4)) \cdot C_5$!A & G

$I_{ssA} = AIR \cdot (C_2 \cdot 0.91 + C_5 \cdot C_1 + C_5 \cdot 0.09)$!by inhalation only (ug/day)

$I_{2t} = C_7 \cdot I$!rate loading MTN for values

$I_{1t} = I - I_{2t}$!rate unloading to plasma (ug/day)

!BLOOD COMPARTMENT 1 PLASMA

$B_1 = I_{1t} + C_{10} \cdot AT_t + C_{13} \cdot AL_t + C_{18} \cdot AK_t$!rate loading plasma (ug/day)

$B_{1t} = B_1 - AB_{1t} \cdot (C_9 + C_{11} + C_{12} + CX)$!rate of change in 1 (ug/day)

$AB_{1t} = \text{INTEG}(B_{1t},0)$!amount in plasma (ug)

!Blood Compartment 2 including ERYTHROCYTES

$B_2 = B_{1t} \cdot (1 - C_9 - C_{11} - C_{12})$!rate loading blood 2 (ug/day)

$B_{2t} = B_2 - C_{16} \cdot AB_{2t}$!rate of change in blood 2 (ug/day)

$AB_{2t} = \text{INTEG}(B_{2t},0.)$!amount in blood 2 (ug)

$BLDCd = AB_{2t} / 5000$!estimate of Cd blood conc. (ug/ml)

!BLOOD COMPARTMENT 3 METALLOTHIONEIN

$B_3 = I_{2t} + C_{16} \cdot AB_{2t} + C_{14} \cdot AL_t$!rate loading MT (ug/day)

$B_{3t} = B_3 - (C_{17t} \cdot AB_{3t} + (1 - C_{17t}) \cdot AB_{3t})$! rate of change

$AB_{3t} = \text{INTEG}(B_{3t},0.)$!amount bound to MT (ug)

!AMOUNT IN WHOLE BLOOD (ug)

$AB_{4t} = AB_{1t} + AB_{3t}$

$!B_{4t} = B_{2t} + C_{20} \cdot (B_{1t} + B_{3t})$!rate of change in blood (ug/day)

!AB4t= INTEG(B4t,0.) !amount in whole blood (ug)

CBt = AB4t/(ABV*BW) !Conc in whole blood (ug/L)

!OTHER TISSUES

OT = C9*B1t !rate loading other tissues (ug/day)

Tt = OT- ATt*C10 !rate of change in other tissues (ug/day)

ATt = INTEG(Tt,0) !amount in other tissue (ug)

ATBW= ATt/ATW !concentration in other tissue (ug/g)

!LIVER

L = C12*B1t !rate loading liver (ug/day)

Lt = L -ALt*(C13+C14+C15) !rate of change in liver (ug/day)

ALt = INTEG(Lt,0) !amount in liver (ug)

ALBW= ALt/ALW !concentration in liver (ug/g)

! KIDNEY

C19t= C19 + C21*n

K = C17t*AB3t !rate loading kidney (ug/day)

Kt = K - AKt*(C18+C19t) !rate of change in kidney (ug/day)

AKt = INTEG(Kt,0) !amount in kidney (ug)

KBW= AKt/AKW !concentration in kidney (ug/g)

CKBW= KBW*CORTX !concentration in kidney cortex (ug/g)

!WHOLE BODY

Wt = B4t +Lt +Kt +Tt +E1t +E2t !amount in whole body (ug/day)

WBW= Wt/BW !concentration (ug/kg)

!FECES EXCRETION

Ft = C11*B1t + C15*ALt !rate of excretion (ug/day)

$A_{Ft} = \text{INTEG}(F_t, 0)$!amount excreted (ug)

!URINARY EXCRETION

$U_t = B_3 t^*(1-C_1 7t) + A K t^* C_1 9$!rate of urinary excret.(ug/day)

$A U_t = \text{INTEG}(U_t, 0)$!cumulated amount in urine (ug)

$C U_t = U_t / A D U A$!conc. in daily urine (ug/L)

TERMT(T.GE.TSTOP)

END !end of derivative

END !end of dynamic

END !end of program

Validation du modèle

Ce modèle a été validé pour chaque voie d'exposition, à partir de plusieurs données expérimentales issues d'étude suédoise et japonaises.

A titre d'exemple, d'après l'étude de Friberg *et al.* 1974, une exposition via la fumée de cigarette (à partir de 20 ans) soit 4 µg/jour associée une exposition via l'alimentation de 16 µg/jour conduit à une concentration de cadmium urinaire mesurée comprise entre 0.56 et 0.8 µg/ 24 heures. La concentration prédite par le modèle était de 0.84 µg/ 24 heures (à l'âge de 50 ans)

Analyse de sensibilité

L'objectif principal est de déterminer les paramètres qui influencent le plus les sorties, c'est-à-dire ceux pour lesquels il est important d'avoir des valeurs précises si l'on veut augmenter la fiabilité des prédictions du modèle. Cela revient à déterminer les effets de l'erreur expérimentale sur le modèle, pour savoir si les paramètres peuvent être connus avec suffisamment de précision étant donnée la sensibilité du modèle

L'analyse de sensibilité a été réalisée au moyen du même logiciel (ACSLX).

Les résultats s'expriment sous la forme de coefficient normalisés de sensibilité, et mesurent le pourcentage de modification de la concentration urinaire de cadmium en réponse à une augmentation d'un paramètre d'entrée. Ils sont obtenus en divisant le pourcentage d'augmentation de la concentration urinaire de cadmium par le pourcentage d'augmentation du paramètre d'entrée. Leur valeur est comprise entre -1 et +1 ; plus leur valeur est proche de 1 en valeur absolue, plus le paramètre a d'influence sur la valeur de la concentration urinaire de cadmium.

Les figures 2 et 3 rassemblent les analyses de sensibilité globale en fonction de la voie d'exposition.

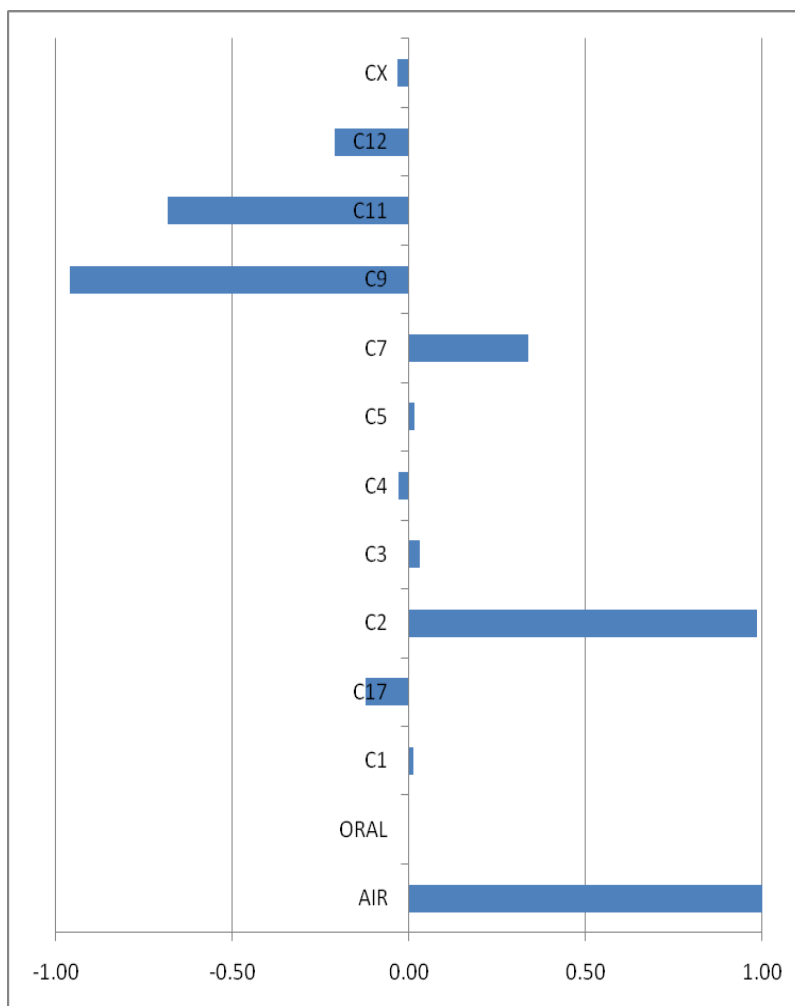


Figure 2: analyse de sensibilité globale en tenant compte des conditions suivantes : Apport alimentaire = 0 g, Apport atmosphérique = 6 µg par jour, pour atteindre une concentration de cadmium urinaire de 1.0 µg par jour.

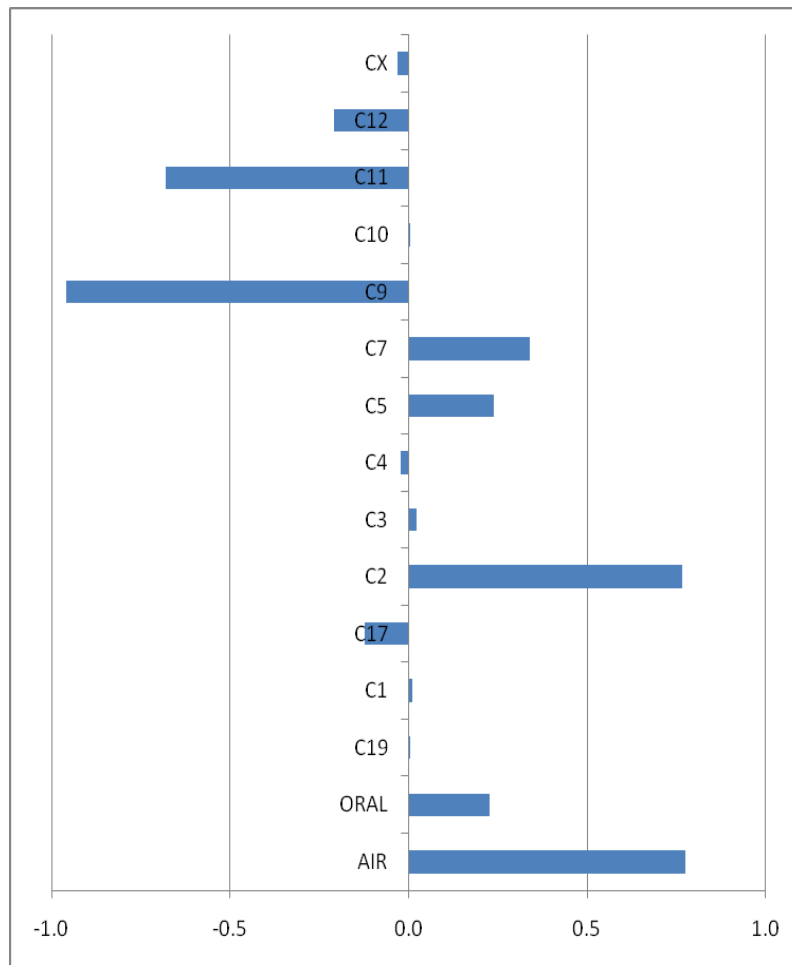


Figure 3 : analyse de sensibilité globale en tenant compte des conditions suivantes : Apport alimentaire = 11.2 g, Apport atmosphérique = 5 µg par jour, pour atteindre une concentration de cadmium urinaire de 1.076 µg par jour

Référence :

acsLX software used for prediction of Physiologically-based pharmacokinetic model.
<http://www.aegistg.com/>

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 1999. Draft Toxicological Profile for Cadmium. 319 p.

Friberg, L., M. Piscator, G.F. Nordberg and T. Kjellström. 1974. Cadmium in the Environment. CRC Press, Cleveland, OH. p. 79-89.

Kjellstrom T, Nordberg GF. 1978. A kinetic model of cadmium metabolism in the human being. Environ Res 16:248-269.

Annexe 3 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts

Cette partie présente les liens déclarés par les experts dans le cadre de leur déclaration publique d'intérêt et précise d'une part comment ces liens ont été analysés par rapport au domaine sur lequel porte la saisine et d'autre part la manière dont ils ont été gérés, eu égard à un risque potentiel de conflit d'intérêts.

Les déclarations publiques d'intérêts sont mises à jour par les experts à chaque changement de situation.

Au cours des expertises, les liens d'intérêts sont réexaminés au vu de l'ordre du jour au début de chaque réunion.

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

IF	Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise
IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
LD	Liens durables ou permanents
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération (relatifs à un parent)
SR-A	Autres liens sans rémunération)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

POUR LE COMITE D'EXPERT SPECIALISE

NOM	Prénom	Date de déclaration des intérêts
	<i>Rubrique de la DPI</i>	

Analyse Anses :	Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	
------------------------	---	--

BELZUNCES	Luc	28 janvier 2011
LD		
Université d'Avignon : Enseignements (depuis 1998) (Vacations)		
Université d'Angers : Enseignements (depuis 2004) (Vacations)		
Université Aix-Marseille 3 : Enseignements (depuis 2000) (Vacations)		
Centre Agronomique de Chania, Crête : Enseignements (01/11/2005 au 10/11/2010) (Salaire)		
IP		
ADAPi (Association pour le Développement de l'Apiculture Provençale) : Conférences (2000-2006) (Rémunération personnelle)		
UNAF (Union nationale de l'apiculture française) : Conférences (2000-2006) (Rémunération personnelle) et consultance (2011) (Rémunération ponctuelle personnelle)		
ADARA : Conférences (2000-2006) (Rémunération personnelle)		
GIE Apiculture Pays de Loire : Formation toxicologie abeille (02/02/2011) (Rémunération personnelle)		
Organisations apicoles : Conférences régulières (Permanent) (Rémunération personnelle)		
VB		
Bayer : Effets de l'imidaclopride chez l'abeille donnant lieu à versement à l'INRA (50 % du budget du laboratoire où l'expert est Directeur de recherche) (contrat clos en 2001)		
Aventis-BASF : Action des sécrétions de tournesol chez l'abeille donnant lieu à versement à l'INRA (50 % du budget du laboratoire) (2002)		
Aventis : Mode d'action de l'acétamipride donnant lieu		

	à versement à l'INRA (50 % du budget du laboratoire) (2001-2003)	
	SR BASF : enfant stagiaire (2007)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
BONVALLOT	Nathalie	25 janvier 2011
	LD EHESP : CDD (oct. 2008-oct. 2011)	Démission en mars 2011
	IP PBE + (performance Bretagne environnement), association d'entreprises bretonnes de tous secteurs : Journées PBE +, Toxicologie (avril 2008) (Aucune rémunération) EDF GDF : Formation EQRS (juin chaque année) (Aucune rémunération)	
	SR OBERTHUR : Conjoint responsable Hygiène, sécurité et environnement	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
BOURGEOIS	Damien	24 janvier 2011
	IF Rhodia : Plan d'épargne en entreprise, quelques actions	
	SR Maintenance Service Environnement : Conjoint ingénieur (depuis 01/12/2010)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
CASSIER-CHAUVAT	Corinne	01 février 2011
	LD	

	<p>CNRS CEA : chercheur CNRS dans unité mixte CEA CNRS (depuis 1983)</p> <p>SR</p> <p>CEA : Conjoint Chercheur Chef de laboratoire (depuis 1985)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
EMPEREUR-BISSONNET	<p>Pascal</p> <p>SR</p> <p>Institut de recherche international SERVIER : Épouse Directeur Support Opérationnel (1990-2011)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	26 janvier 2011
ENRIQUEZ	<p>Brigitte</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	02 février 2011
GUENOT	<p>Dominique</p> <p>IP</p> <p>2ème édition de la manifestation « A votre santé ! » Le Mois de la santé et de la recherche médicale en Alsace : Intervention/débat suite à projection de film (1 journée en mars 2010) (Aucune rémunération)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	02 février 2011
GUERBET	<p>Michel</p> <p>IP</p> <p>AFSSAPS : expert au sein du groupe préclinique (2006-2012) et au sein de la commission d'AMM des médicaments (2010-2013) (Aucune rémunération)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	02 février 2011
HUYNH	<p>Cong Khanh</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la</p>	28 janvier 2011

thématique de la saisine		
KRISHNAN	Kannan <i>IP</i> Regulatory checkbook : Invited speaker and panelist, Naphthalene: State of the Science Symposium and Workshop (3 jours en 2006) (Vacation, frais de déplacement) <i>VB</i> ExxonMobil conjointement avec le conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada : Subvention de recherche pour « An integrated fugacity-pharmacokinetic model » donnant lieu à versement à l'Université de Montréal, Trent University et Université du Québec à Montréal (< 10 % du budget) (2007-2010) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	02 mars 2011
Analyse Anses :		
LAFON	Dominique <i>LD</i> Archives des maladies professionnelles : droits d'auteur (depuis 1995) Dassault Falcon service : Médecin du travail en CDI (depuis 1995) <i>IP</i> AFSSA : CES MCDA (2000-2006) (Vacations) AFSSAPS : Commission cosmétologie (2010) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	25 janvier 2011
Analyse Anses :		
LAGADIC-GOSSMANN	Dominique Aucun lien déclaré Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	30 janvier 2011
Analyse Anses :		
LAUDET	Annie Aucun lien déclaré	17 mars 2011

Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine		
MÉNÉTRIER	Florence <i>IP</i> ANR : Appel à projets Santé-environnement/santé-travail (juin 2006-août 2006) (Aucune rémunération)	26 janvier 2011
Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine		
PRAT	Odette Aucun lien déclaré	30 janvier 2011
Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine		
SCHROEDER	Henri <i>IF</i> Air France, Rexel, BNP : actions Fonds de placement LCL Protection : Produits financiers <i>VB</i> Industries agro-alimentaires : Contrat sur aliments fonctionnels donnant lieu à versement à l'université Henri Poincaré (50 % du laboratoire où l'expert est Enseignant-chercheur, responsable des études réalisées) (2001-2006) ANSES : Veille bibliographique (auteur des notes de veille) donnant lieu à versement à l'université Henri Poincaré (15 % du budget du laboratoire) (2009-2011) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	28 janvier 2011
Analyse Anses :		
LAUBY-SECRETAN	Béatrice <i>LD</i> CIRC : Salariée (depuis 2001) <i>IP</i> Encyclopedia of Cancer (Springer Verlag) : Article sur	03 février 2011

<p>"UV radiation (déc. 2007 à fév. 2008) (Aucune rémunération)</p> <p>AFTIM (Association française des techniciens et ingénieurs de sécurité et des médecins du travail) : Journée AFTIM-ADHYS, Paris (2004) (Aucune rémunération)</p> <p>ADHYS (Association pour le développement de l'hygiène et de la sécurité dans les établissements de recherche ou d'enseignement supérieur) : 22ème journées de l'ADHYS (2005) (Aucune rémunération)</p> <p>BTP : 28èmes journées Nationales du BTP (2005) (Aucune rémunération)</p> <p>DRASS : Journée d'échange de pratiques professionnelles sur les CMR (2005) (Aucune rémunération)</p> <p>TSR (Télévision Suisse romande) : Emission "A bon entendeur" sur le benzène dans les boissons de table (2006) (Aucune rémunération)</p> <p>AFSSET : Substitution: un enjeu pour les CMR (2007) (Aucune rémunération)</p> <p>Université de Grenoble : Journée FMC Quoi de neuf en Cancérologie (2008) (Aucune rémunération)</p> <p>Université Claude Bernard Lyon 1er : Journée de formation de la Société de SMST Lyon: Les cancers professionnels (2010) (Aucune rémunération)</p> <p>Université de Grenoble : Enseignement (1 journée en 2006, 2007, 2010) (Aucune rémunération)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>		
TISSOT	<p>Sylvie</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>27 janvier 2011</p> <p>Démission en mars 2011</p>

POUR LE GROUPE DE TRAVAIL

NOM	Prénom	Date de déclaration des intérêts
<p>Rubrique de la DPI</p> <p>Description de l'intérêt</p> <p>Analyse Anses :</p>		
BOIZE	Magali	17 avril 2008 17 juillet 2008 25 novembre 2008 26 février 2009
	LD	Démission en mars 2011
	Pharmacien évaluateur de risques sanitaires au sein d'EDF-SEM (Service des études médicales)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
CHAKROUN	Radhouane	28 mai 2008
	Aucun lien déclaré	
Analyse Anses :	/	
CHEVALIER	Dany	11 avril 2008 05 novembre 2008 21 novembre 2008 29 janvier 2009
	Aucun lien déclaré	
Analyse Anses :	/	
DOR	Frédéric	29 mai 2008
	IP-AC	
	Membre du Conseil scientifique d'ADP (Aéroports de Paris) depuis 2006	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	

EL GHISSASSI	Fatiha	18 avril 2008
Aucun lien déclaré		
Analyse Anses : /		
FALCY	Michel (membre du CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »)	15 avril 2008
Aucun lien déclaré		
Analyse Anses : /		
GIRAULT	Sébastien	05 mai 2008
LD		
Chef du Service de Toxicologie de Cephalon France		
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
KAIRO	Cécile	03 mai 2008
LD		
Évaluateur de risques sanitaires au sein d'ICF Environnement jusqu'en 2004		
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LA ROCCA	Bénédicte	14 avril 2008
Démission en mars 2011		
LD		
Ingénieur toxicologue à l'INERIS		
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LAFON	Dominique (membre du CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques »)	14 avril 2008
LD		
Médecin du travail pour Dassault Falcon Service		
Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la		

thématique de la saisine	
Analyse Anses :	
MAXIMILIEN Rémi	14 avril 2008 22 septembre 2008
Aucun lien déclaré	
Analyse Anses : /	
MEEK Bette	14 mai 2008
Aucun lien déclaré	
Analyse Anses : /	
MULLOT Jean-Ulrich	05 avril 2008 07 janvier 2009
Aucun lien déclaré	
Analyse Anses : /	
OULD-ELHKIM Mostafa	26 mai 2008 26 septembre 2008
Aucun lien déclaré	
Analyse Anses : /	
ROUDOT Alain-Claude (membre du CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques »)	26 mars 2008
Aucun lien déclaré	
Analyse Anses : /	
TISSOT Sylvie	05 mai 2008
LD	
Responsable de l'unité expertise collective des substances chimiques à l'INERIS	
Analyse Anses :	
Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
VIAN Laurence	14 avril 2008

Aucun lien déclaré

Analyse Anses : /

Notes



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr