

SANTÉ
ENVIRONNEMENT
TRAVAIL

JUILLET 2021

ÉTUDES ET ENQUÊTES
IMPRÉGNATION
DE LA POPULATION FRANÇAISE
PAR LE CADMIUM

Programme national de biosurveillance,
Esteban 2014-2016

Résumé

Imprégnation de la population française par le cadmium

Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016

Le cadmium est un toxique cumulatif dont le risque d'apparition d'effets délétères est lié à la dose cumulée dans le temps. Il est fortement présent dans notre environnement (sols, air, eaux) du fait de sa présence dans la croûte terrestre et des apports anthropiques liés aux activités industrielles et agricoles. Le cadmium a été classé par le Circ en 2012, cancérigène de groupe 1. Il est également cancérigène de catégorie 1B, mutagène sur les cellules germinales de catégorie 2, toxique pour la reproduction de catégorie 2 selon le règlement européen CLP.

En France, l'étude nationale nutrition santé (ENNS) avait permis d'estimer pour la première fois les niveaux d'imprégnation par le cadmium chez les adultes vivant en France continentale en 2006 et 2007 et le volet périnatal du programme national de biosurveillance en 2011 avait permis de connaître les niveaux d'imprégnation par le cadmium chez les femmes enceintes françaises. Toutefois, aucune étude jusqu'à présent n'avait mesuré le cadmium dans la population des enfants hormis dans certaines situations locales de sites et sols pollués. Depuis, l'étude transversale Esteban (Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) a permis de mesurer les niveaux d'imprégnation par le cadmium de la population française continentale âgée de 6 à 74 ans entre avril 2014 et mars 2016. L'objet de cette note est de présenter les résultats de l'imprégnation au cadmium et d'analyser les déterminants de l'exposition. Les taux de quantification étaient de 100 % aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Les moyennes géométriques en cadmiurie étaient, respectivement de $0,28 \mu\text{g L}^{-1}$ ($0,27 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) et $0,43 \mu\text{g L}^{-1}$ ($0,57 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) chez les enfants et les adultes. La recherche des déterminants de l'exposition a confirmé les facteurs déjà connus dans la littérature. Chez les enfants la consommation des céréales au petit déjeuner augmentait les niveaux d'imprégnation par le cadmium. Chez les adultes, les facteurs d'exposition retrouvés étaient la consommation de tabac entraînant une augmentation de plus de 50% chez les fumeurs et la consommation de coquillages et de crustacés.

Une sur-imprégnation était observée dans la population de l'étude Esteban par rapport aux autres pays européens, et nord-américains. Les niveaux d'imprégnation par le cadmium en France en 2014-2016 en population générale chez les adultes étaient plus élevés par rapport aux niveaux en 2006-2007. Les résultats de l'étude Esteban permettent de suivre l'évolution de l'imprégnation par le cadmium de la population française, de mettre à jour la liste des déterminants de cette exposition en France entre 2014 et 2016 et d'établir de nouvelles valeurs de référence d'exposition (VRE). Ces résultats pourraient aussi être utilisés pour objectiver les décisions de santé publique en vue de la poursuite des efforts de réduction des expositions.

MOTS CLÉS : BIOSURVEILLANCE ; ESTEBAN ; IMPRÉGNATION ; EXPOSITION ;
SUBSTANCES CHIMIQUES ; ENVIRONNEMENT ;
POPULATION GÉNÉRALE ; CADMIUM URINAIRE ; URINES, MÉTAUX ;
DÉTERMINANTS ; ENFANTS, BIOMARQUEURS,
VALEURS DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION (VRE).

Citation suggérée : Oleko A, Fillol C, Saoudi A, Zeghnoun A, Bidondo ML, Gane J, Balicco A. *Imprégnation de la population française par le cadmium. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.* Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 43 p. Disponible à partir de l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr>

ISSN : 2609-2174 - ISBN-NET : 979-10-289-0663-4 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE — DÉPÔT LÉGAL : JUILLET 2021

Abstract

Impregnation of the french population by cadmium

National Biomonitoring Program, Esteban 2014-2016

Cadmium is a metal whose human toxicity is related to the cumulative dose over time. It is strongly present in our environment (soil, air, water) due to its presence in the earth's crust and the anthropogenic inputs related to industrial and agricultural activities. Cadmium was classified by the IARC in 2012 as a group 1 carcinogen. It is also a category 1B carcinogen, mutagenic on category 2 germ cell, toxic for reproduction category 2 according to the European CLP regulation.

In France, the National Nutrition Health Study (ENNS) for the first time made it possible to estimate the levels of cadmium impregnation in adults living in continental France in 2006 and 2007, and the perinatal component of the national biomonitoring program in 2011 had made it possible to know the levels of cadmium impregnation in French pregnant women. However, no studies to date have measured cadmium in children's except in some local situations dealing with polluted sites and soils. Since then, the cross-sectional Esteban study (Health Study on the Environment, Biomonitoring, Physical Activity and Nutrition) has made it possible to measure the levels of impregnation by cadmium of the continental French population aged 6 to 74 years between April 2014 and March 2016. The quantification rates were 100% for both children and adults. The geometric mean in cadmiuria was 0.28 µg/L (0.27 µg/g creatinine) and 0.43 µg/L (0.57 µg/g creatinine), respectively, in children and adults. The investigation of the determinants of exposure confirmed the factors already known in the literature. In children, consumption of breakfast cereals increased the levels of impregnation by cadmium. In adults, the exposure factors found were tobacco use causing an increase of more than 50% in smokers and shellfish consumption (crustaceans and molluscs).

An over-impregnation was observed in Esteban compared to other European and North American countries. Cadmium impregnation levels in France in 2014-2016 in the general population in adults were higher compared to levels in 2006-2007. Indeed, the results of the Esteban study allow us to follow the evolution of the cadmium impregnation of the French population, to update the list of determinants of this exposure in France between 2014 and 2016 and to establish new exposure reference values (ERVs). These results could also be used to objective public health decisions for continued efforts to reduce exposures.

KEY WORDS:BIOMONITORING; ESTEBAN; IMPREGNATION; EXPOSURE; CHEMICALS; ENVIRONMENT; GENERAL POPULATION; URINARY CADMIUM; METALS; DETERMINANTS; CHILDREN, URINES, BIOMARKERS, EXPOSURE REFERENCE VALUE

Auteurs

Amivi Oleko, Clémence Fillol, Abdessattar Saoudi, Abdelkrim Zeghnoun, Marie-Laure Bidondo, Jessica Gane, Alexis Balicco

Santé publique France, Direction santé environnement travail, Saint-Maurice, France

L'étude a été réalisée avec la participation des ministères des solidarités et de la santé et de la transition écologique et solidaire, des centres d'examens de santé de l'Assurance maladie et du Cetaf (Centre technique d'appui et de formation des centres d'examen de santé).

Sommaire

1. GÉNÉRALITÉS SUR LE CADMIUM	8
1.1 Utilisations et réglementations.....	8
1.2 Exposition de la population.....	9
1.2.1 Les expositions alimentaires.....	9
1.2.2 Les expositions environnementales.....	10
1.2.3 Les expositions professionnelles.....	10
1.2.4 Les autres sources d'exposition.....	10
1.3 Devenir dans l'organisme.....	10
1.3.1 Absorption et distribution.....	10
1.3.2 Élimination - Excrétion.....	11
1.4 Effets sanitaires.....	11
1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques de cadmium.....	12
2. MATÉRIEL ET MÉTHODES	14
2.1 Contexte du programme national de biosurveillance et de l'étude Esteban.....	14
2.2 Les Objectifs.....	14
2.3 Population.....	14
2.4 Recueil des données.....	15
2.5 Collecte et traitement des échantillons biologiques d'urines.....	15
2.6 Dosage de cadmium et de la créatinine urinaire.....	16
2.6.1 Dosage du cadmium urinaire.....	16
2.6.2 Dosage de la créatinine urinaire.....	17
2.7 Analyses statistiques.....	17
2.7.1 Plan de sondage et pondérations.....	17
2.7.2 Traitement des données manquantes et censurées à gauche.....	17
2.7.3 Prise en compte de la dilution urinaire.....	18
2.7.4 Description des niveaux d'imprégnation.....	18
2.7.5 Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation.....	18
2.7.6 Logiciels utilisés.....	18
3. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES DE L'IMPRÉGNATION PAR LE CADMIUM CHEZ LES ENFANTS	19
3.1 Résultats du dosage chez les enfants.....	19
3.1.1 Niveaux de cadmiurie chez les enfants.....	19
3.1.2 Niveaux élevés : comparaisons des valeurs seuils.....	20
3.2 Niveaux de cadmiurie mesurés dans les études antérieures chez les enfants.....	20
3.2.1 Études conduites en France.....	20
3.2.2 Études conduites à l'étranger.....	21
4. RECHERCHE DES DÉTERMINANTS DES CONCENTRATIONS EN CADMIUM DANS LES URINES CHEZ LES ENFANTS	23
5. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES CHEZ LES ADULTES	24
5.1 Résultats du dosage chez les adultes.....	24
5.1.1 Niveaux de cadmiurie chez les adultes.....	24
5.1.2 Niveaux élevés : comparaisons des valeurs seuils chez les adultes.....	25
5.2 Niveaux de cadmiurie mesurés dans les études antérieures chez les adultes.....	26
5.2.1 Études conduites en France.....	26
5.2.2 Études conduites à l'étranger.....	27

6. RECHERCHE DES DÉTERMINANTS DES CONCENTRATIONS EN CADMIUM DANS LES URINES CHEZ LES ADULTES	29
7. DISCUSSION	31
8. VALEURS DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION (VRE) EN CADMIUM À PARTIR DES RÉSULTATS DE CADMIURIE DE L'ÉTUDE ESTEBAN	34
9. CONCLUSION	36
Références bibliographiques	37
ANNEXE - Liste des variables testées dans les modèles chez les enfants et les adultes	43

Introduction

Le cadmium (CAS n°7440-43-9) et ses composés sont classés dans la catégorie des agents cancérigènes chez l'homme (groupe 1) d'après le CIRC depuis 2012. Il est également classé cancérigène de catégorie 1B, mutagène sur les cellules germinales de catégorie 2 et toxique pour la reproduction de catégorie 2 selon le règlement européen CLP¹. Son absorption après une exposition alimentaire chez l'homme est relativement faible mais le cadmium est efficacement retenu dans les reins et le foie, avec une très longue demi-vie biologique allant de 10 à 30 ans. Le cadmium est principalement toxique pour les reins, en particulier où son accumulation peut provoquer une altération de la fonction rénale. Il peut également provoquer des effets osseux de type déminéralisation osseuse, entraînant un risque augmenté de fractures. Après une exposition prolongée et/ou importante, il peut apparaître une diminution du débit de filtration glomérulaire, susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale. Le cadmium entraîne également des effets reprotoxiques. Plusieurs études récentes menées chez des femmes enceintes [1-4] rapportent une diminution du périmètre crânien chez les nouveau-nés, en lien avec une exposition de la mère au cadmium. Des études menées chez les adultes mettent en évidence un lien entre l'exposition au cadmium et le développement de l'athérosclérose et une augmentation de la prévalence des maladies vasculaires en lien avec l'athérosclérose. La population générale est exposée via l'alimentation, l'eau de boisson et le tabac chez les fumeurs.

Il est présent dans l'environnement (sols, air, eaux) du fait de sa présence dans la croûte terrestre et des apports anthropiques liés aux activités industrielles et agricoles (engrais minéraux phosphatés, fertilisants et amendements organiques).

L'étude transversale Esteban a permis pour la première fois de disposer d'une distribution du cadmium urinaire sur un échantillon représentatif national d'enfants âgés de 6 à 17 ans et d'adultes âgés de 18 à 74 ans et d'effectuer une comparaison avec les niveaux d'imprégnation de l'Étude ENNS conduite par Santé publique France en 2006-2007 [5].

Après un rappel des généralités sur le cadmium, ses principales sources d'exposition et les effets de cette exposition sur la santé (1), ce document présente la méthode mise en œuvre pour la collecte des données et leur analyse (2), puis les résultats descriptifs des niveaux d'imprégnation par le cadmium observé dans le cadre de l'étude Esteban (3) et enfin les résultats de la recherche des déterminants de l'exposition au cadmium dans les deux populations cibles : enfants et adultes (4).

¹ Le règlement CLP (Classification, Labelling, Packaging) désigne le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et des mélanges.

1. GÉNÉRALITÉS SUR LE CADMIUM

1.1 Utilisations et réglementations

Le cadmium est un élément trace métallique ubiquitaire, présent dans les différents compartiments de l'environnement du fait de sa présence à l'état naturel de la croûte terrestre. Il est présent dans certains minerais (zinc, cuivre et plomb) sous forme d'impuretés, combiné à d'autres éléments pour former des oxydes, des chlorures et sulfures de cadmium. C'est un métal blanc argenté, mou et malléable, largement utilisé depuis le XIXe siècle en raison de ses propriétés physiques proches de celles du zinc.

Le cadmium a été abondamment utilisé pour protéger l'acier contre la corrosion (cadmiage).

Il est utilisé dans les accumulateurs électriques rechargeables, les pigments pour peintures, comme stabilisant dans les plastiques de type PVC, les encres, les émaux, les bijoux de fantaisie, matériels électriques comme les batteries au nickel-cadmium, les cellules solaires ou photoélectriques, les semi-conducteurs, les revêtements anticorrosion, comme constituant de nombreux alliages. Il est utilisé dans les secteurs où son utilisation reste techniquement indispensables : aéronautique, aérospatiale, exploitation minière, nucléaire, défense, et fabrication de contacts électriques. Souvent présent sous forme d'impuretés dans les tuyaux en acier galvanisé et sous forme de composante des brasures utilisées en plomberie et dans les systèmes de distribution, le cadmium peut pénétrer dans l'eau potable après relargage dans l'environnement [6].

Il se retrouve dans les différents compartiments de l'environnement, du fait de l'érosion des sols, des activités industrielles humaines (sous-produits de l'industrie des métaux non ferreux, effluents de nombreux processus de combustion tels que l'incinération des déchets) et des pratiques agricoles (engrais phosphatés, épandage de boues d'épuration). L'utilisation non intentionnelle dans les engrais semble se heurter à des difficultés plus économiques que techniques pour retirer le cadmium des engrais phosphatés avant leur mise sur le marché [7]. Le cadmium se retrouve ainsi largement dispersé dans l'environnement et est donc ubiquitaire.

Le cadmium fait partie des substances réglementées dans certaines denrées alimentaires et pour lesquelles on dispose d'une VTR nationale.

Le cadmium est une substance de la DCE classée dangereuse prioritaire, et qui fait également partie de la liste des mesures prioritaires OSPAR.

Plusieurs voies d'intervention réglementaires ont été utilisées ces dernières années en France et en Europe pour tenter de réduire l'utilisation et les rejets de cadmium dans l'environnement notamment [7, 8] :

- la directive-cadre sur l'eau (DCE) 2000/60/CE, vise à fournir un moyen harmonisé de protéger toutes les masses d'eau de surface et souterraines, a classé le cadmium comme substance prioritaire dangereuse dans les eaux de surface et eaux souterraines ;
- la directive 2000/76/CE relative à l'incinération de déchets vise à prévenir ou à limiter la pollution résultant de l'incinération et de la co-incinération de déchets ;
- les conditions d'emploi ou de recyclage du cadmium (modifications des directives suivantes : directives 91/157/CEE relative aux piles et accumulateurs contenant certaines matières dangereuses ; directive 2000/53/CE relative aux véhicules hors d'usage ; directive ROHS 2002/95/CE) ;
- le règlement (CE) n°552/2009 de la Commission du 22 juin modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses ;

- Le règlement (UE) n°494/2011 de la Commission du 22 mai modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables au cadmium et à ses composés ;
- Le règlement (EU) n°834/2012 de la Commission du 18 septembre modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) n°1907/2006 (REACH) relative aux restriction applicables au cadmium et ses composés, restreignent l'emploi du cadmium pour la coloration des matières plastiques et des peintures, pour la stabilisation des polymères et copolymères du chlorure de vinyle, pour le cadmiage des métaux, pour la fabrication des bijoux et des métaux d'apport pour le brassage fort ;
- la directive 2013/56/UE, le Parlement européen a modifié la directive batterie (2006/66/CE) afin d'interdire l'inclusion de batteries NiCd dans les outils électriques sans fil à compter du 31 décembre 2016. Toutefois, les batteries nickel-cadmium peuvent être utilisées que dans les systèmes d'urgence et équipement médical dans l'UE. Le cadmium et l'oxyde de cadmium sont ajoutés à la liste des substances extrêmement préoccupantes du règlement REACH ;
- En 2014, le fluorure, le chlorure, le sulfure et le sulfate de cadmium sont ajoutés à la liste des substances extrêmement préoccupantes du règlement REACH.

1.2 Exposition de la population

1.2.1 Les expositions alimentaires

Pour la population générale, pour les enfants et les adultes non-fumeurs, la principale source d'exposition au cadmium est l'alimentation [9]. D'après l'Anses, l'exposition alimentaire des personnes en France au cadmium dans la deuxième étude de l'alimentation totale (EAT2) est en augmentation par rapport à la précédente EAT1 parue en 2004. Plus récemment en 2016, l'étude de l'alimentation totale infantile auprès des 0-3 ans (EATi) fait le même constat que l'EAT2, à savoir que le risque sanitaire lié au cadmium ne peut être écarté pour les enfants de moins de 3 ans [10, 11]. En effet, pour 0,6% des adultes et 14,9% des enfants, l'Anses considérait par rapport aux résultats de l'EAT2 que le risque toxicologique ne peut être écarté pour le cadmium. L'Anses a souligné la nécessité de mener des études complémentaires pour identifier l'origine de l'augmentation des contaminations par le cadmium.

Le cadmium pénètre dans les végétaux essentiellement par le bois des racines et il entre ainsi dans la chaîne alimentaire. Dans la mesure où il est bien assimilé par les végétaux et qu'il se concentre dans les abats et les produits de la mer, on le retrouve en particulier dans ces aliments (légumes, coquillages, crustacés, céréales, poissons et abats) et certains autres aliments d'origine animale.

Dans l'étude de l'alimentation totale française (EAT2) réalisée entre 2006 et 2010, les plus fortes teneurs moyennes en cadmium dans les aliments étaient retrouvées dans les crustacés et mollusques, les abats, dans les biscuits sucrés, salés ou barres céréalières et le chocolat. Chez les adultes comme chez les enfants, les contributeurs alimentaires majoritaires à l'exposition au cadmium sont les pains et produits de panification sèche (22% et 13% respectivement) ainsi que les pommes de terre et apparentés (12% et 14% respectivement). Par ailleurs, en 2011, suite à l'abaissement de la VTR d'un facteur 3 par l'EFSA [12], une révision des teneurs maximales en cadmium dans les denrées alimentaires a été initiée au niveau européen.

Dans EATi, Étude de l'alimentation totale infantile, chez les 13-36 mois par exemple, les aliments courants contribuent de façon majeure à l'exposition à savoir les pommes de terre (24%), les légumes (18 %) et les pâtes (10%) [11].

1.2.2 Les expositions environnementales

Le cadmium rejeté dans l'air provient de sources naturelles et anthropiques. Il peut être dispersé dans l'air par l'entraînement de particules provenant du sol et par les éruptions volcaniques. Cependant, les activités industrielles telles que le raffinage des métaux non ferreux, la combustion des centrales électriques alimentées au charbon et des produits pétroliers, les incinérateurs d'ordures ménagères et la métallurgie de l'acier constituent les principales sources de rejet atmosphérique. Dans l'eau, le cadmium provient de l'érosion naturelle, du lessivage des sols ainsi que des décharges industrielles et du traitement des effluents industriels et des mines.

L'action 24 du Plan national santé environnement 2015-2019 (PNSE3) prévoit d'évaluer la pertinence et la faisabilité d'actions de dépistage ou de surveillance des imprégnations des populations exposées aux métaux tels que le cadmium sur les sites concernés prioritaires, de les mettre en œuvre le cas échéant et de diffuser des informations de prévention en fonction des résultats.

1.2.3 Les expositions professionnelles

La voie respiratoire est la principale voie d'exposition professionnelle au cadmium. Certains travailleurs peuvent être exposés au cadmium, principalement par inhalation de fumée ou de poussières de cadmium au cours de la fonte et de l'affinage des métaux ou lors de la fabrication de produits contenant du cadmium tels que les piles électriques, les revêtements, ou les plastiques. Les travailleurs peuvent également être exposés au cours du brasage ou du soudage de métaux contenant du cadmium.

1.2.4 Les autres sources d'exposition

L'inhalation de fumée de cigarettes représente une source d'exposition importante au cadmium chez les fumeurs [13]. Une cigarette contient environ 2 µg de cadmium. L'exposition se fait sous forme de fines particules d'oxyde de cadmium qui peuvent se déposer dans les alvéoles pulmonaires.

1.3 Devenir dans l'organisme

1.3.1 Absorption et distribution

Le cadmium est absorbé par inhalation et par ingestion. L'absorption percutanée est toujours très faible alors que l'absorption pulmonaire est proche de 100 % pour les composés les plus solubles (chlorure et oxyde de cadmium) et 10 % pour les moins solubles (sulfure de cadmium). Le taux d'absorption gastro-intestinale du cadmium ingéré est de l'ordre de 5% chez les hommes et supérieure à 10% chez les femmes. L'alimentation étant la source principale d'exposition, hors exposition professionnelle, la voie digestive constitue néanmoins la principale voie d'entrée du cadmium dans l'organisme. L'absorption du cadmium alimentaire dans la circulation sanguine dépend de l'état nutritionnel de la personne et de la teneur de son alimentation en certains éléments comme le fer, le calcium et les protéines. Ainsi, les régimes carencés en protéines, en calcium, en fer, en cuivre ou en zinc facilitent l'absorption digestive du cadmium ; les régimes riches en fibre la diminuent. La carence martiale est donc un facteur de risque notable.

Dans le sang, le cadmium est principalement érythrocytaire. Le cadmium plasmatique est en grande partie fixé aux protéines. Il est rapidement distribué dans le foie, où il induit la synthèse de métallothionéine, une protéine de faible poids moléculaire, riche en groupements sulfhydryles, pour laquelle il a une grande affinité et qui neutralise la toxicité du cadmium.

C'est dans le rein que se concentre principalement le cadmium (environ 30 à 50% de la charge corporelle en cadmium s'y trouve). Les autres tissus en contenant une part importante sont le foie et le muscle. Le cadmium n'est pas métabolisé. Dans l'exposition à long terme, il y a une libération lente du complexe cadmium-métallothionéine du foie vers le sang [14].

1.3.2 Élimination - Excrétion

Le cadmium absorbé s'élimine par les voies urinaire, intestinale et par les phanères. Le cadmium est excrété principalement dans les fèces. Une faible fraction est éliminée par les urines. C'est un toxique qui s'accumule dans l'organisme au cours du temps. La décroissance des concentrations sanguines et urinaires en cadmium est biphasique à l'arrêt de l'exposition. La demi-vie de la phase rapide est d'environ 100 jours, celle de la phase tardive est d'environ 20-30 ans. Elle est diminuée en cas d'atteinte tubulaire rénale. En raison de cette pharmacocinétique complexe, le cadmium urinaire est le reflet de l'exposition des 10 - 15 ans précédant le prélèvement.

1.4 Effets sanitaires

L'exposition par voie orale à de fortes doses de cadmium peut provoquer une grave irritation gastro-intestinale et d'importants effets sur les reins. L'exposition chronique par inhalation a été associée à des effets sur les poumons, notamment l'emphysème, ainsi que sur les reins. Les reins constituent l'organe critique qui montre les premiers effets néfastes après une exposition par voie orale ou par inhalation.

Le cadmium peut provoquer des atteintes de la fonction rénale caractérisées par une dégénérescence des tubules proximaux et une fuite urinaire de protéines de faibles poids moléculaires (bêta-2-microglobuline, retinol-binding protein, alpha-1-microglobuline...) à laquelle peuvent s'associer d'autres signes d'atteinte tubulaires proximale : enzymurie, aminoacidurie, glycosurie, hypercalciurie, hyperphosphaturie. À un stade ultérieur, l'atteinte tubulaire s'étend au tubule distal, ce qui se traduit par des troubles de l'acidification et de la concentration des urines. Une atteinte glomérulaire peut également être observée. Elle se traduit par une fuite urinaire de protéines de poids moléculaires élevés (albumine, transferrine...). Dans les cas d'intoxications sévères, les lésions induites peuvent conduire à une insuffisance rénale. Habituellement, pour la population générale, les concentrations critiques dans le cortex rénal (dose interne induisant des altérations rénales) ne peuvent être atteintes qu'après des expositions au cadmium importantes et cumulées sur plusieurs dizaines d'années.

Le cadmium peut également causer une atteinte osseuse. Elle se traduit par une ostéomalacie avec une déminéralisation prédominant au niveau du bassin qui est le siège de fissurations osseuses (strie de Looser-Milkman) et de fractures spontanées. C'est cette ostéopathie douloureuse qui est à l'origine de la dénomination japonaise (maladie *Itai-Itai*). Le cadmium peut aussi provoquer une ostéoporose diffuse. Il accélère la déminéralisation osseuse liée à l'âge.

Le cadmium s'accumule en particulier dans le pancréas et est suspecté de jouer un rôle dans l'accroissement majeur et extrêmement préoccupant de l'incidence du cancer du pancréas [15-17].

Dans l'Union européenne, certains dérivés inorganiques du cadmium sont classés en catégorie 1B des agents (probablement) toxiques pour la fertilité humaine et pour le développement fœtal (chlorure, fluorure, sulfate), d'autres (cadmium élémentaire, oxyde, sulfure) en catégorie 2 (effet possible sur la fertilité humaine et sur le développement fœtal). En effet, plusieurs études épidémiologiques suggèrent de possibles effets neuro développementaux liés à des expositions faibles au cadmium durant les périodes fœtales et la petite enfance [18-20], et également chez

des enfants âgés de 6 à 15 ans [21]. Un lien entre cadmiurie et troubles du métabolisme osseux est également décrit chez les adolescents [22].

1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques de cadmium

Les niveaux de cadmium dans l'**urine** sont largement considérés comme mesure de la charge corporelle et de la quantité cumulée dans les reins. Les concentrations en cadmium dans l'urine reflètent donc mieux l'exposition cumulative ainsi que la concentration en cadmium dans les reins, bien qu'elles puissent être marginalement influencées par les récentes expositions [9, 12, 23]. L'imprégnation par le cadmium urinaire reflète bien les effets rénaux aussi bien en population générale que chez les travailleurs exposés.

Les concentrations dans le **sang** reflètent les expositions plus récentes [24]. Les concentrations en cadmium dans le sang sont environ deux fois supérieures chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs et peuvent également augmenter après une exposition professionnelle.

Le dosage du cadmium est également possible dans les **cheveux** et la **salive**. Il n'est alors pas influencé par la consommation de tabac. Toutefois, les concentrations retrouvées sont faibles.

Dans l'Étude nationale nutrition santé (ENNS 2006-2007), des valeurs de référence d'exposition ont été proposées pour les non-fumeurs âgés de 18 à 74 ans. Du fait de la forte influence de l'âge et du sexe sur la cadmiurie, il était plus approprié de fixer une valeur de référence différente selon l'âge et le sexe. Ainsi, la valeur de référence proposée pour les personnes adultes de moins de 40 ans était de 0,5 µg/g de créatinine. Elle était de 0,7 µg/g de créatinine chez les hommes et 1,2 µg/g de créatinine chez les femmes, pour les personnes de plus de 40 ans [5].

La présence d'une quantité mesurable de cadmium dans le sang ou l'urine est un indicateur d'une exposition au cadmium, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs sur la santé.

L'Anses a été saisie en 2015 (saisine n°2015-SA-0140) par plusieurs directions générales (DGS, DGT, DGAI, DGCCRF et DGPR) pour donner un avis sur la problématique suivante : exposition au cadmium, proposition de VTR par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques et de niveaux en cadmium dans les matières fertilisantes et les supports de culture permettant de maîtriser la pollution des sols agricoles et la contamination des productions végétales [25, 26]. L'effet critique du cadmium sur la santé retenu ciblait les **effets osseux** notamment une baisse de la densité osseuse avec risque d'ostéoporose ou de fractures osseuses (col du fémur, rachis lombaire) d'après une étude chez des femmes suédoises [27, 28]. Une étude récente vient démontrer cette même association chez les hommes [29]. L'avis rendu en 2019 indiquait que la concentration en cadmium urinaire ou **cadmiurie de 0,5 µg g⁻¹ de créatinine** était retenue **comme concentration critique dans les milieux biologiques** à ne pas dépasser à **60 ans**, en supposant que l'ingestion soit la seule source d'exposition au cadmium. Une autre conclusion de cet avis était la suivante : considérant la cadmiurie de 0,5 µg g⁻¹ de créatinine et après modélisation, la VTR chronique par voie orale dérivée pour le cadmium était la Dose Journalière Tolérable (DJT) de 0,35 µg cadmium.kg pc⁻¹.j⁻¹. Cette VTR chronique par ingestion équivalait à une Dose Hebdomadaire Tolérable (DHT) de 2,45 µg cadmium.kg pc⁻¹.sem⁻¹ en supposant que l'ingestion soit la seule source d'exposition.

Par ailleurs, dans son avis de 2012, l'Anses a élaboré une VTR chronique par voie respiratoire, basée sur la toxicité rénale chez l'Homme (atteinte tubulaire dans la population générale). Elle est de 0,45 µg.m⁻³ correspondant à une dose critique de cadmium urinaire de 1 µg.g⁻¹ de créatinine [30].

En France, l'arrêté du 14 mai 2019 ²fixant une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) indicative pour un agent chimique a fixé une valeur limite d'exposition professionnelle pour le cadmium et ses composés inorganiques (fraction inhalable ou alvéolaire) de 0,004 mg/ m³ au poste 8 heures si une surveillance biologique organisée par le médecin du travail permet de s'assurer du respect d'une valeur biologique maximale de 2 µg de cadmium par gramme de créatinine dans les urines. L'union européenne dans sa directive (UE) 2019/983 du 5 juin 2019 a fixé une VLEP à 0,001 mg/m³ avec l'utilisation d'une VLEP transitoire de 0,004 mg/m³ jusqu'en 2027³.

La commission allemande de biosurveillance en 2011 avait établi des valeurs toxicologiques de référence HBM I et HBM II⁴ pour le cadmium urinaire. La valeur HBM I chez les enfants, et les adolescents était de 0,5 µg.L⁻¹ et de 1 µg.L⁻¹ chez les adultes. La valeur HBM II chez les enfants et les adolescents était de 2 µg.L⁻¹ et de 4 µg.L⁻¹chez les adultes [31]. L'Allemagne avait fixé des valeurs de référence d'exposition chez les non-fumeurs sur des données de biosurveillance anciennes. Chez les enfants âgés de 3 – 14 ans (2003-2006), cette valeur était de 0,2 µg.L⁻¹ et chez les adultes âgés de 18 à 69 ans ; elle était égale à 0,8 µg.L⁻¹ [31].

2 <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2019/5/14/MTRT1912627A/jo/texte>

3 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32019L0983>

4 La valeur HBM-I représente la concentration d'un biomarqueur d'exposition en dessous de laquelle (selon les connaissances du moment) il n'y a aucun risque d'effets défavorables sur la santé et, par conséquent, aucun besoin d'action. Pour des concentrations de biomarqueur comprises entre les valeurs d'HBM-I et d'HBM-II, le résultat du dosage doit être vérifié. S'il est confirmé, une démarche doit être entreprise pour identifier les sources potentielles d'exposition. L'exposition à la nuisance chimique correspondante devrait être éliminée ou réduite. La valeur HBM-I doit être considérée ainsi comme une valeur de vérification, de contrôle.

La valeur HBM-II représente la concentration d'un biomarqueur d'exposition au-dessus de laquelle il y a un risque accru d'effets défavorables sur la santé chez les individus sensibles de la population générale et, par conséquent, un besoin aigu de mesures de réduction d'exposition et le recours à des soins ou conseils sanitaires. La valeur HBM-II doit donc être considérée comme un niveau d'intervention ou d'action.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 Contexte du programme national de biosurveillance et de l'étude Esteban

En France, la loi du Grenelle de l'environnement (n° 2009-967 du 3 août 2009) a conduit à l'élaboration d'un programme national de biosurveillance de la population française. Ce programme a été inscrit dans le plan national santé environnement (PNSE) 2 puis 3. Ce programme, préparé entre mai 2009 et mars 2010 par un Comité de pilotage mis en place et animé par Santé publique France⁵, reposait sur la mise en place de deux études :

- **Le volet périnatal** mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance, 2011). L'objectif était d'estimer l'exposition des femmes enceintes et de leurs enfants in utero à certains polluants présents dans l'environnement et les déterminants de ces niveaux d'imprégnation [32, 33]. Ce volet a fourni pour la première fois en France des indicateurs nationaux fiables et pertinents sur l'imprégnation aux polluants environnementaux des femmes enceintes dont le cadmium urinaire.
- L'étude nationale transversale en population générale nommée **Esteban** (Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition), dont un des volets a été conçu pour estimer l'imprégnation de la population générale âgée de 6 à 74 ans à diverses substances de l'environnement et pour améliorer la compréhension des déterminants de l'exposition. La phase de collecte des données de l'étude Esteban a eu lieu d'avril 2014 à mars 2016.

2.2 Les Objectifs

Les objectifs principaux du volet surveillance biologique des expositions de l'étude Esteban concernant le cadmium urinaire étaient les suivants :

- décrire les niveaux de cadmium urinaire de la population française continentale, mesurés à partir du prélèvement des premières urines du matin recueilli et établir de nouvelles valeurs de référence d'exposition ;
- étudier les variations temporelles et géographiques des niveaux d'imprégnation par le cadmium urinaire par une comparaison avec les résultats d'études antérieures menées en France et à l'étranger ;
- analyser les déterminants des niveaux d'imprégnation de la population.

2.3 Population

La population cible de l'étude Esteban était constituée de l'ensemble des personnes résidant en France continentale âgées de 6 à 74 ans et vivant dans un ménage ordinaire sur la période d'étude.

Les inclusions des participants se sont déroulées entre avril 2014 et mars 2016, au cours de quatre vagues successives, de durées égales, afin d'équilibrer les inclusions en fonction de la saisonnalité des expositions environnementales et de l'alimentation. La population cible de l'étude Esteban était constituée de l'ensemble des personnes résidant en France continentale âgées de 6 à 74 ans et vivant dans un ménage ordinaire sur la période d'étude.

⁵ Réunissant la Direction générale de la santé, la Direction générale de la prévention des risques, la Direction générale du travail, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail aujourd'hui regroupées au sein de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Pour être éligibles, les individus devaient résider au moins quatre jours par semaine dans leur résidence habituelle, maîtriser suffisamment la langue française, ne pas déménager en dehors des zones géographiques couvertes au cours de la période d'étude et ne pas souffrir d'une pathologie rendant impossible la réalisation de l'étude (alimentation artificielle entérale ou parentérale, contre-indication à un prélèvement sanguin). Le dosage du cadmium dans les urines a été réalisé sur l'ensemble des participants enfants et adultes ayant réalisé un examen de santé et dont on disposait de quantité suffisante d'urines pour le dosage des métaux soit 1052 enfants et 2419 adultes.

2.4 Recueil des données

Les données relatives aux trois grandes thématiques étudiées dans Esteban ont principalement été recueillies par questionnaires (renseignés en face à face avec un enquêteur se rendant au domicile des participants et par auto-questionnaires papiers ou via internet selon le choix des participants).

Des données démographiques, socio-économiques, sur l'alimentation, l'activité physique, la sédentarité, l'environnement résidentiel et professionnel, la santé générale et la consommation de soins ont été recueillies à travers la passation de différents questionnaires. D'autre part, l'ensemble des mesures et des prélèvements biologiques (sang veineux, urines, mèche de cheveux) a été effectué dans le cadre d'un examen de santé. Pour se faire, Santé publique France s'est appuyé sur le réseau des centres d'examens de santé de l'Assurance maladie (CES). Pour les enfants, et les adultes qui en avaient exprimé le choix, l'examen de santé était effectué à domicile, avec la venue d'un infirmier diplômé d'état (IDE). Les traitements immédiats des prélèvements biologiques ont été réalisés dans les laboratoires d'analyses rattachés aux CES.

Des informations plus détaillées sur l'ensemble des données recueillies et sur les aspects opérationnels de la réalisation de l'étude Esteban sont disponibles dans un article spécifique décrivant le protocole de l'étude [34].

2.5 Collecte et traitement des échantillons biologiques d'urines

Le **recueil urinaire** était effectué au réveil afin de collecter les premières urines du matin. Les participants devaient remplir par miction directe, un pot en polypropylène (PP) de haute densité d'une contenance de 250 mL, remis par les enquêteurs lors de visites préalables au domicile des participants. Un volume de 200 mL était souhaité même s'il était attendu que la quantité prélevée chez les enfants soit moins importante (notamment chez les 6-10 ans). Le pot contenant les urines était ensuite placé dans un sachet opaque, puis remis aux infirmiers lors de l'examen de santé, conservé au frais entre +4°C et +10°C et à l'abri de la lumière avant le transport vers les laboratoires.

À l'arrivée des prélèvements urinaires dans les laboratoires, aucun traitement n'était nécessaire hormis leur homogénéisation. Les échantillons ont ensuite été aliquotés en petits volumes (1 mL, 2 mL, 5 mL et 10 mL) à l'aide de pipettes en verre afin d'éviter de potentielles contaminations ou adsorption pouvant impacter les dosages de certains biomarqueurs urinaires comme les bisphénols par exemple. Les cryotubes de cryoconservation sont en polypropylène (PP) de haute densité également.

L'ensemble des échantillons biologiques en provenance des laboratoires ont été transportés par camion réfrigéré au Centre de ressources biologiques (CRB) de l'hôpital Bretonneau au CHU de Tours afin d'y être conservés dans des congélateurs à -80°C pour les échantillons urines et à température ambiante pour les prélèvements de cheveux. Le transport des échantillons des laboratoires vers la biothèque était organisé de façon régulière tout au long de la phase de collecte. Une fiche de suivi et de traçabilité des prélèvements renseignée aux différentes étapes avait permis de connaître les conditions de réalisation, de traitement et de

stockage des prélèvements de chaque participant et de prendre en compte les écarts ou anomalies observés.

Les échantillons urinaires ont été transportés congelés entre -80°C et -60°C sous carboglace et sonde de température, vers le laboratoire de dosage. Le temps de transport des échantillons de la bibliothèque vers le laboratoire en charge du dosage des métaux était inférieur à 24 heures. Les échantillons ont été conservés au sein du laboratoire à l'abri de la lumière et à une température de -20 °C. Le laboratoire ChemTox a respecté les procédures décrivant les conditions de mise en œuvre pour assurer la conservation des échantillons selon les directives reconnues au plan international et, également, en cas de panne (alarmes, groupe de secours, etc.).

2.6 Dosage de cadmium et de la créatinine urinaire

2.6.1 Dosage du cadmium urinaire

Le laboratoire **ChemTox** (France, 67) disposait d'un volume de 10 mL pour réaliser l'analyse de tous les métaux urinaires d'Esteban dont le cadmium. Les échantillons d'urine étaient conditionnés en tubes en polypropylène de 5 mL et 10 mL. Afin de limiter au maximum la manipulation des échantillons pour éviter d'éventuelles contaminations lors de pools de tubes, l'analyse a été préférentiellement réalisée sur les tubes de 10 mL lorsqu'ils étaient disponibles.

Le laboratoire a développé une méthode analytique permettant le dosage de 27 éléments métalliques par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) après calibration externe et dilution de l'échantillon au 1/10 dans l'acide nitrique. (Standard interne ^{103}Rh et isotope ^{202}Hg).

La limite de quantification (LOQ) a été calculée sur la base de 3 fois l'intensité moyenne du bruit de fond déterminé sur le signal le moins sensible suite à la réalisation de mesures répétées ($n=10$), à un niveau de concentration estimé proche de cette valeur. La limite de détection (LOD) du cadmium était de $0,002 \mu\text{g L}^{-1}$ et la limite de quantification (LOQ) était de $0,005 \mu\text{g L}^{-1}$. Une LOQ maximale définie comme la valeur maximale quantifiable par la méthode en conditions standard a été déterminée à $20 \mu\text{g L}^{-1}$.

Le laboratoire a réalisé un étalonnage complet tous les 100 échantillons à l'aide de 5 niveaux de concentration et vérifié l'étalonnage proche de la LOQ tous les 20 échantillons. Un « blanc méthode » a été analysé tous les 10 échantillons pour garantir le circuit analytique ainsi que des contrôles de qualité internes (CQI) au cours des séries analytiques sur plusieurs niveaux de concentration, pour établir des cartes de contrôle et satisfaire aux critères de Westgard. Le laboratoire a utilisé des matériaux de référence urine Seronorm pour vérifier la justesse de sa méthode et a participé à des contrôles de qualité externes organisés par le centre de toxicologie du Québec.

Les calculs de justesse, fidélité intermédiaire et d'incertitude ($k=2$) ont été réalisés sur 3 niveaux de concentrations (proche LOQ, moyen et élevé). Les biais de justesse et les coefficients de variabilité (CV) associés à la fidélité intermédiaire étaient inférieurs à 30 % selon les niveaux de concentration.

Six échantillons dits « témoins » (ampoule d'eau ultrapure en verre) ont été envoyés au laboratoire pour être dosés dans les mêmes conditions que les échantillons de l'étude. Aucun des échantillons témoins ne présentait de concentration en cadmium urinaire à un niveau quantifiable montrant ainsi l'absence d'une éventuelle contamination par l'environnement de préparation des échantillons ou liée au matériel de collecte et de cryoconservation.

Afin d'apprécier la fidélité intermédiaire des analyses, des répliqués ont été introduits à l'aveugle dans les séries analytiques, c'est-à-dire que deux cryotubes d'urines appartenant au même

participant ont fait l'objet d'un dosage, avec des identifiants différents. Six couples de réplicats ont été analysés, avec des résultats concordants.

Ainsi, 2419 échantillons « adultes » et 1052 échantillons « enfants » ont été analysés pour le cadmium urinaire.

2.6.2 Dosage de la créatinine urinaire

Le laboratoire **ChemTox** (France, 67) disposait d'un volume de 0,5 mL d'urine pour réaliser le dosage de la créatinine urinaire, facteur d'ajustement des résultats de métaux urinaire.

L'analyse était réalisée par spectrophotométrie à 546 nm selon la méthode de Jaffé qui consiste à mesurer l'intensité de la coloration du complexe rouge-orangé formé par la créatinine et l'acide picrique en milieu basique. La mesure était effectuée en cinétique : la vitesse de formation de la coloration étant proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon. Le domaine de mesure s'étendait de 0,1 à 54 mmol.L⁻¹. Les coefficients de variabilité (CV) de répétabilité et de fidélité intermédiaire étaient inférieurs à 2%. L'incertitude (k=2) était inférieure à 3% et les biais de justesse inférieurs à 4%.

2.7 Analyses statistiques

2.7.1 Plan de sondage et pondérations

Le plan de sondage de l'étude Esteban est stratifié à trois degrés. Au premier degré, un échantillon stratifié d'unités primaires (communes ou regroupements de communes) a été tiré au sort. Au deuxième degré, dans chaque unité primaire, des ménages ont été tirés au sort par échantillonnage téléphonique. Au troisième degré, un seul individu (adulte ou enfant) a été tiré au sort parmi les membres éligibles du ménage (méthode Kish). La stratification a été réalisée en fonction de deux variables : la région (8 zones géographiques) et le degré d'urbanisation (5 strates : rural ; < 20 000 habitants ; 20 000-100 000 habitants ; > 100 000 habitants, Paris). Le plan d'échantillonnage est décrit de façon détaillée dans l'article précédemment publié sur le protocole de l'étude Esteban [34].

Le dosage du cadmium urinaire a été réalisé sur l'ensemble des individus enfants et adultes qui avaient participé au volet examen de santé de l'étude et pour lesquels on disposait d'un volume suffisant d'urines (10 mL pour l'ensemble des métaux) en biothèque pour permettre de réaliser ce dosage.

Le processus de calcul des pondérations a été effectué en trois étapes. La première étape a consisté à calculer des pondérations initiales dues au plan de sondage. En second lieu, les poids de sondage ont été ajustés par rapport à la non-réponse totale. Cette étape a été réalisée en utilisant la méthode des scores [35], méthode basée sur le principe des groupes de réponse homogènes et faisant appel à des informations disponibles à la fois pour les répondants et les non-répondants. Enfin, un calage a été effectué en utilisant les marges issues du recensement permettant à la population d'étude d'être comparable avec la population source selon certains critères (âge, sexe, niveau de diplôme, vit seul ou en couple...).

2.7.2 Traitement des données manquantes et censurées à gauche

Les données manquantes des variables issues des différents questionnaires et les valeurs censurées à gauche des biomarqueurs (niveaux biologiques inférieurs à la LOD ou LOQ) ont été imputées en utilisant la méthode d'imputation multiple par équations chaînées. Cette méthode est très flexible permettant à la fois d'imputer des variables quantitatives, qualitatives et censurées. Elle est implémentée dans le package ICE de Stata [36]. Les valeurs imputées ne pouvant pas être traitées comme des données réelles mesurées, le processus d'imputation a été répété une dizaine de fois afin d'obtenir des jeux de données complets. Ces derniers ont été

analysés séparément et les résultats ont été combinés afin de tenir compte de l'incertitude liée aux données imputées [37].

2.7.3 Prise en compte de la dilution urinaire

Pour les analyses descriptives, des tableaux séparés sont présentés pour la concentration de cadmium exprimée par volume d'urine et la concentration du cadmium exprimée par gramme de créatinine urinaire. La créatinine étant liée à différents facteurs, nous avons opté pour la solution proposée par Barr [38] qui consiste à séparer la concentration de biomarqueur et la créatinine dans le modèle). Les concentrations en créatinine après transformation logarithmique ont été introduites dans le modèle multivarié comme variable d'ajustement. Dans cette étude, les individus présentant des concentrations en créatinine $< 0,3 \text{ g L}^{-1}$ et $> 3 \text{ g L}^{-1}$ ont été incluses dans les différentes analyses.

2.7.4 Description des niveaux d'imprégnation

La distribution des niveaux d'imprégnation est décrite sous forme de percentiles (10, 25, 50, 75, 90, 95) et d'une moyenne géométrique (MG) avec les intervalles de confiance à 95% (IC95%) pour la moyenne géométrique et le percentile 95. Les résultats sont présentés chez les enfants et les adultes par tranche d'âges et par sexe, et en fonction du statut tabagique pour les adultes. L'ensemble des analyses prend en compte le plan de sondage de l'étude. La distribution de niveaux d'imprégnation est présentée pour le cadmium urinaire à la fois en $\mu\text{g L}^{-1}$ et en $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine.

2.7.5 Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation

L'étude des facteurs de risques liés aux niveaux d'imprégnation par le cadmium mesurés dans les urines a été réalisée à partir d'un modèle linéaire généralisé (GLM) prenant en compte le plan de sondage de l'étude. Les concentrations de cadmium ont été log-transformées afin de favoriser la normalité des résidus du modèle.

Certains facteurs de risque et d'ajustement ont été sélectionnés *a priori* au vu de la littérature sur les facteurs influençant les niveaux d'imprégnation par le cadmium. D'autres facteurs d'exposition ont été sélectionnés lors de la modélisation en se basant sur le critère d'information d'Akaike (AIC). La forme de la relation entre les niveaux d'imprégnation par le cadmium et les facteurs de risque et d'ajustement quantitatifs a été ajustée en utilisant des fonctions splines. La colinéarité entre les facteurs inclus dans le modèle, l'homoscédasticité et la normalité des résidus ont été examinées. Pour étudier la robustesse des résultats, en particulier l'effet des valeurs extrêmes des niveaux d'imprégnation par le cadmium, une analyse de sensibilité a été effectuée en excluant de l'analyse les individus ayant des valeurs extrêmes (99^e percentile) de cadmium.

Les résultats sont présentés sous forme de pourcentage de variation des concentrations en cadmium :

- associé à une augmentation interquartile des facteurs d'exposition quantitatifs ;
- par rapport à une référence pour les facteurs d'exposition qualitatifs.

Les facteurs de risque des niveaux d'imprégnation par le cadmium testés dans les modèles construits pour les adultes et les enfants sont listés en annexe.

2.7.6 Logiciels utilisés

L'imputation des données manquantes ou censurées a été réalisée avec le module ICE de la version 14 de Stata [39]. Les analyses statistiques (descriptives et multivariées) ont été réalisées avec le package Survey [40] du logiciel R [41].

3. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES DE L'IMPRÉGNATION PAR LE CADMIUM CHEZ LES ENFANTS

Parmi les 1 104 enfants âgés de 6 à 17 ans inclus dans l'étude et ayant réalisé les prélèvements biologiques, 1 052 disposaient d'un échantillon de 10 mL d'urines pour la mise en œuvre du dosage des métaux urinaires y compris la cadmiurie. L'ensemble des analyses statistiques pour le cadmium ont été réalisées sans exclure les participants ayant une concentration en créatinine inférieure à 0,3 g L⁻¹ ou > 3 g L⁻¹ ainsi que les participants ayant déclaré avoir fumé dans les 2 heures précédant le prélèvement urinaire.

3.1 Résultats du dosage chez les enfants

3.1.1 Niveaux de cadmiurie chez les enfants

Les résultats d'imprégnation par le cadmium sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

Tous les enfants présentaient des concentrations quantifiables en cadmium urinaire supérieures à la LOQ de 0,005 µg L⁻¹.

La moyenne géométrique était égale à 0,28 µg L⁻¹, soit 0,27 µg g⁻¹ de créatinine.

Le 95^e percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation par le cadmium urinaire était égal à 0,84 µg L⁻¹ et à 1,0 µg g⁻¹ de créatinine.

I TABLEAU 1 I

Distribution des niveaux de cadmium urinaire (µg L⁻¹) des enfants âgés de 6 à 17 ans en France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC à 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC à 95% P95
Total	1052	0,28	[0,26 ; 0,30]	0,12	0,18	0,28	0,41	0,66	0,84	[0,76 ; 0,97]
Âge (ans)										
[6-10]	477	0,25	[0,22 ; 0,28]	0,10	0,16	0,25	0,37	0,61	0,87	[0,66 ; 1,18]
[11-14]	389	0,30	[0,27 ; 0,33]	0,13	0,20	0,30	0,44	0,65	0,82	[0,70 ; 1,09]
[15-17]	186	0,30	[0,26 ; 0,33]	0,12	0,19	0,30	0,46	0,71	0,84	[0,73 ; 0,92]
Sexe										
Garçon	535	0,29	[0,26 ; 0,31]	0,13	0,18	0,29	0,41	0,65	0,86	[0,71 ; 1,15]
Fille	517	0,27	[0,24 ; 0,29]	0,11	0,16	0,27	0,41	0,65	0,83	[0,72 ; 0,99]

LOD = 0,002 µg L⁻¹ % > LOD = 100
LOQ = 0,005 µg L⁻¹ % > LOQ = 100

I TABLEAU 2 I

Distribution des niveaux de cadmium urinaire ($\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) des enfants âgés de 6 à 17 ans en France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC à 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC à 95% P95
Total	1052	0,27	[0,25 ; 0,29]	0,11	0,16	0,25	0,43	0,68	1,01	[0,82 ; 1,22]
Âge (ans)										
[6-10]	477	0,31	[0,28 ; 0,35]	0,13	0,19	0,28	0,52	0,80	1,25	[0,94 ; 1,93]
[11-14]	389	0,26	[0,24 ; 0,29]	0,11	0,16	0,24	0,40	0,66	0,91	[0,72 ; 1,12]
[15-17]	186	0,21	[0,19 ; 0,24]	0,09	0,13	0,21	0,33	0,50	0,67	[0,51 ; 0,10]
Sexe										
Garçon	535	0,28	[0,25 ; 0,31]	0,11	0,16	0,25	0,45	0,71	1,09	[0,82 ; 1,37]
Fille	517	0,26	[0,24 ; 0,29]	0,11	0,16	0,25	0,41	0,67	0,89	[0,73 ; 1,15]

3.1.2 Niveaux élevés : comparaisons des valeurs seuils

Parmi les 1052 enfants étudiés, 11 enfants âgés de 6 à 16 ans, dont 6 garçons, avaient leur concentration en cadmium urinaire supérieure à $1,53 \mu\text{g L}^{-1}$.

La valeur maximale de cadmiurie chez les enfants était de $5,1 \mu\text{g L}^{-1}$ et concernait une fille appartenant à la classe d'âge des enfants de 15 à 17 ans. Sa consommation de pain et des produits de la panification était de $38,6 \text{ g/j}$, celle des biscuits, des gâteaux et des viennoiseries était de $58,9 \text{ g/j}$, celle des céréales du petit déjeuner était de $61,6 \text{ g/j}$ ($P75=19,6 \text{ g/j}$), celle des pommes de terre était à $68,3 \text{ g/j}$ ($P75=59,9 \text{ g/j}$) et celle du riz, des pâtes et de la semoule de blé était de $100,4 \text{ g/j}$ ($P50=94,5 \text{ g/j}$). Sa consommation de légumes racines correspondait à la valeur la plus élevée ($36,2 \text{ g/j}$) des 11 enfants. Elle n'avait déclaré aucune activité de loisirs ni une exposition au tabac pouvant l'exposer au cadmium. Elle consommait à la fois de l'eau de robinet et de l'eau embouteillée.

Seuil HBM I : Sur les 1052 enfants, 183 soit une prévalence en population de **18,14%** [$14,22\%$; $22,06\%$] avaient des concentrations en cadmium urinaire supérieures à **$0,5 \mu\text{g L}^{-1}$** , seuil HBM I. Ce seuil représente la concentration en cadmium urinaire en dessous de laquelle, il n'y a aucun risque d'effets défavorables sur la santé selon les connaissances du moment.

Seuil HBM II : Sur les 1052 enfants, 3 avaient des concentrations en cadmium urinaire supérieures à **$2 \mu\text{g L}^{-1}$** (HBM II). La valeur HBM-II représente la concentration en cadmium au-dessus de laquelle il y a un risque accru d'effets défavorables sur la santé chez les individus sensibles de la population générale et, par conséquent, un besoin aigu de mesures de réduction d'exposition et le recours à des soins ou conseils sanitaires.

3.2 Niveaux de cadmiurie mesurés dans les études antérieures chez les enfants

3.2.1 Études conduites en France

Les résultats de cadmiurie de l'étude Esteban constituent les premières données d'imprégnation par le cadmium chez les enfants âgés de 6 à 17 ans de la population française. Aucune comparaison n'est possible chez les enfants au niveau national.

3.2.2 Études conduites à l'étranger

Les concentrations en cadmium mesurées dans le programme national français de biosurveillance (Esteban) chez les enfants âgés de 6 à 17 ans étaient supérieures à celles mesurées dans des études similaires réalisées en **Europe, au Canada ou aux États-Unis**, (à l'exception de l'étude Coréenne KorEHS-C) sur la même période d'étude ou même que des études plus anciennes comme GerES IV en Allemagne.

En **Allemagne**, l'enquête de biosurveillance environnementale **GerES IV**, the **German Environmental Surveys**, réalisée en 2003-2006 [42], auprès d'enfants de 3 à 14 ans a permis de connaître le niveau d'imprégnation par le cadmium de la population. Ce niveau est beaucoup plus faible que celui observé dans l'étude Esteban malgré l'ancienneté de cette étude. La moyenne géométrique des concentrations en cadmium urinaire dans GerES IV chez les enfants était de $0,07 \mu\text{g L}^{-1}$ quand en France il avait été observé une moyenne géométrique à $0,28 \mu\text{g L}^{-1}$.

En **Belgique** dans FLEHS conduite entre 2008-2011, [43] auprès de 533 adolescents âgés de 13 à 17 ans, il avait été observé une MG à $0,21 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine et un P95 à $0,71 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine, soit des niveaux similaires à ceux observés dans Esteban en France.

Au Mexique, les niveaux d'imprégnation par le cadmium en 2010 auprès de 242 enfants âgés de 8 à 14 ans au sein de la cohorte ELEMENT non présentés dans le tableau (*Early Life Exposure in Mexico to Environmental Toxicants project*) [44] étaient 2 fois plus faibles que dans Esteban, la moyenne géométrique était de $0,14 \mu\text{g L}^{-1}$. La LOQ était de $0,04 \mu\text{g L}^{-1}$, 98% des mesures étaient supérieures à la LOQ.

En Espagne, la médiane était égale à $0,29 \mu\text{g L}^{-1}$ ($0,85 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) pour l'étude de biosurveillance réalisée en 2012, auprès d'enfants vivant près de zones minières et industrielles [45]. Les enfants ayant des concentrations en créatinine inférieures à 0,3 et supérieures à $3 \mu\text{g L}^{-1}$ étaient exclus.

I TABLEAU 3 I

Niveaux de cadmium urinaire observés dans les études antérieures en France et à l'étranger ($\mu\text{g L}^{-1}$ ou $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine)

Pays	Années d'étude	Étude	n	Âge (ans)	MG $\mu\text{g L}^{-1}$ ($\mu\text{g g}^{-1}$ creat.)	P95 $\mu\text{g L}^{-1}$ ($\mu\text{g g}^{-1}$ creat.)	LOD/LOQ ($\mu\text{g L}^{-1}$)	> LOQ %
France	2014-2016	Esteban	1052	6-17	0,28 (0,27)	0,84 (1,0)	LOD=0,002 ; LOQ=0,005	100,0%
France ⁽¹⁾	2014-2016	Esteban	1013	6-17	0,28 (0,26)	0,85 (0,89)	LOD=0,002 ; LOQ=0,005	100,0%
Allemagne	2003-2006	GerES IV [42]	1734	3-14	0,07	0,22	LOQ=0,05	70%
Allemagne	2011-2012	Democophes [46]	119	6-11	0,05	ND	LOQ=0,05	61%
Belgique	2011-2012	Democophes [47]	125	6-11	0,04	ND	LOQ=0,01	86%
Espagne	2012	[45]	261	6-9	0,22 (0,74)	0,71 (4,8)	LOD=0,03	91,6 (>LOD)
Espagne *	2010	[48]	120	6-11	0,18 (0,18)	(0,43)	LOQ=0,012	100%
Danemark	2011-2012	Democophes [49]	142	6-11	0,02	ND	LOD=0,004	32,6 (>LOD)
Europe ⁽²⁾	2011-2012	Democophes [50, 51]	1689	5-12	(0,07)	(0,23)	LOQ=0,001 à 0,2	70%
Japon	2008-2009	[52]	229	9-10	0,21 (0,34)	ND	LOQ=0,2	67%
Corée	2012-2014	KorEHS-C [53]	2379	3-19	0,40 (Med)	1,07	LOD=0,031 à 0,071	100%
Canada	2016-2017	ECMS 5 [54]	538	6-11	NC (P50 <LOD)	0,19 (0,22 $\mu\text{g/g}$)	LOD=0,066	27,4% (>LOD)
Canada	2016-2017	ECMS 5 [54]	534	12-19	NC (P50 <LOD)	0,26 (0,16 $\mu\text{g/g}$)	LOD=0,066	41,4% (>LOD)
États-Unis	2015-2016	NHANES [55]	379	6-11	NC (P50 <LOD)	0,13 (0,16 $\mu\text{g/g}$)	LOD=0,036	ND
États-Unis	2015-2016	NHANES [55]	402	12-19	0,06	0,25 (0,15 $\mu\text{g/g}$)	LOD=0,036	ND

NC= non calculé, % dosage en dessous de la LOD trop important (>40%)

Med=Médiane

⁽¹⁾ Créatinine comprise entre 0,3 et 3 g L^{-1}

* Région de Valence

⁽²⁾ Allemagne, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Grande-Bretagne, Hongrie, Irlande, Luxembourg, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse

4. RECHERCHE DES DÉTERMINANTS DES CONCENTRATIONS EN CADMIUM DANS LES URINES CHEZ LES ENFANTS

Les facteurs de risque sont étudiés après ajustement sur les facteurs de confusion (l'indice de masse corporelle (IMC) de l'enfant, son âge et son sexe, le ressenti sur l'état financier du foyer, l'état matrimonial du référent (en couple ou pas)).

Parmi les facteurs de risques qui déterminaient le niveau de cadmium dans les urines chez les enfants de l'étude Esteban, seule la consommation **des céréales du petit déjeuner** ressortait comme facteur de risque. En effet, une association positive a été observée entre le cadmium mesuré dans les urines des enfants et la consommation des céréales du petit déjeuner. Les enfants qui consommaient presque 20 grammes par jour (19,56 g/j) de céréales du petit déjeuner ont une imprégnation par le cadmium augmentée de 8,63% [1,37% ; 16,40%] par rapport aux enfants qui en consomment très peu (4,07 g/j).

Les résultats sont détaillés dans les deux tableaux ci-dessous.

I TABLEAU 4 I

Déterminants des concentrations de cadmium mesurées dans les urines chez les enfants de 6 à 17 ans (variables qualitatives)

Variables qualitatives	Effectif n (%) **	% de variation	IC95% du % de variation
Sexe enfants (6-17 ans)*			
Fille	517 (50,43)	Référence	
Garçon	535 (49,57)	5,72	[-6,74 ; 19,84]
État matrimonial du référent (en couple)*			
Oui	936 (81,52)	Référence	
Non	116 (18,48)	-6,84	[-22,57 ; 12,08]
Ressenti sur l'état financier du foyer*			
Vous êtes à l'aise	221 (16,27)	Référence	
Ça va	394 (34,28)	6,17	[-7,4 ; 21,72]
C'est juste	103 (9,93)	4,12	[-12,5 ; 23,9]
Il faut faire attention/arrive difficilement/avec des dettes	330 (39,52)	4,47	[-8,65 ; 19,48]

*variables d'ajustement forcées dans le modèle

** n = effectif dans l'échantillon ; % dans la population

I TABLEAU 5 I

Déterminants des concentrations de cadmium mesurées dans les urines chez les enfants de 6 à 17 ans (variables quantitatives)

Variables quantitatives	P50 [P25 – P75]	Variation entre P25 et P75	
		% de variation	IC95% du % de variation
Créatinine en µg L ⁻¹	1,06 [0,74 ; 1,54]	32,56	[23,56 ; 42,21]
Âge de l'enfant (années)*	11 [8 ; 14]	-2,52	[-13,19 ; 9,47]
Consommation de céréales du petit déjeuner en g/j	8,49 [4,07 ; 19,56]	8,63	[1,37 ; 16,40]

*Variable d'ajustement forcée dans le modèle

5. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES CHEZ LES ADULTES

Parmi les 2503 adultes âgés de 18 à 74 ans inclus dans l'étude et ayant réalisé les prélèvements biologiques, 2419 disposaient d'un échantillon de 10 mL d'urines pour la mise en œuvre du dosage des métaux urinaires y compris la cadmiurie. L'ensemble des analyses statistiques pour le cadmium ont été réalisées sans exclure les participants adultes ayant une concentration en créatinine inférieure à 0,3 g L⁻¹ ou > 3 g L⁻¹ ainsi que ceux ayant déclaré avoir fumé dans les 2 heures précédant le prélèvement urinaire.

5.1 Résultats du dosage chez les adultes

5.1.1 Niveaux de cadmiurie chez les adultes

Les résultats d'imprégnation par le cadmium sont présentés dans les tableaux 6 et 7.

Tous les adultes présentaient des concentrations quantifiables en cadmium urinaire supérieures à la LOQ de 0,005 µg L⁻¹.

La moyenne géométrique était égale à 0,43 µg L⁻¹ et 0,57 µg g⁻¹ de créatinine. Le 95^{ème} percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation par le cadmium urinaire était égal à 1,46 µg L⁻¹ (2,15 µg g⁻¹ de créatinine).

La moyenne géométrique chez les hommes et les femmes était identique quand celles-ci était exprimé en µg L⁻¹ à savoir 0,43 µg L⁻¹. En prenant en compte l'excrétion urinaire de la créatinine, la moyenne géométrique passait chez les hommes à 0,47 µg g⁻¹ de créatinine et chez les femmes à 0,68 µg g⁻¹ de créatinine. Nous essayerons d'apporter quelques éléments de réflexion dans la prise en compte de la dilution urinaire dans la discussion (paragraphe 7).

Le niveau d'imprégnation moyen chez les fumeurs était de 0,54 µg L⁻¹, de 0,45 µg L⁻¹ chez les ex-fumeurs et de 0,37 µg L⁻¹ chez les non-fumeurs (exposés ou non au tabagisme passif).

I TABLEAU 6 I

Distribution des niveaux de cadmium urinaire (µg L⁻¹) des adultes âgés de 18 à 74 ans en France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC à 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC à 95% P95
Total	2419	0,43	[0,40 ; 0,45]	0,17	0,26	0,42	0,67	1,12	1,46	[1,35 ; 1,58]
Âge (ans)										
[18-29]	161	0,31	[0,27 ; 0,36]	0,13	0,19	0,31	0,48	0,74	1,02	[0,74 ; 1,24]
[30-44]	609	0,41	[0,38 ; 0,45]	0,17	0,25	0,42	0,63	1,05	1,36	[1,21 ; 1,56]
[45-59]	893	0,48	[0,45 ; 0,51]	0,20	0,30	0,48	0,71	1,29	1,57	[1,39 ; 1,77]
[60-74]	756	0,47	[0,44 ; 0,51]	0,19	0,29	0,46	0,79	1,16	1,60	[1,36 ; 1,96]
Sexe										
Homme	1060	0,43	[0,40 ; 0,46]	0,17	0,26	0,42	0,69	1,17	1,42	[1,32 ; 1,58]
Femme	1359	0,43	[0,40 ; 0,46]	0,17	0,26	0,43	0,66	1,06	1,48	[1,33 ; 1,63]
Statut tabagique										
Fumeurs	508	0,54	[0,50 ; 0,60]	0,22	0,32	0,54	0,86	1,38	1,73	[1,46 ; 2,21]
Ex fumeurs	636	0,45	[0,42 ; 0,49]	0,18	0,27	0,46	0,70	1,16	1,49	[1,32 ; 1,68]
Non-fumeurs exposés ou non au tabagisme passif	1275	0,37	[0,35 ; 0,50]	0,15	0,23	0,38	0,58	0,91	1,22	[1,11 ; 1,34]

LOD = 0,002 µg L⁻¹ % > LOD = 100

LOQ = 0,005 µg L⁻¹ % > LOQ = 100

I TABLEAU 7 I

Distribution des niveaux de cadmium urinaire ($\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) des adultes âgés de 18 à 74 ans en France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC à 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC à 95% P95
Total	2419	0,57	[0,54 ; 0,60]	0,20	0,33	0,55	0,99	1,65	2,15	[2,04 ; 2,29]
Âge (ans)										
[18-29]	161	0,31	[0,26 ; 0,36]	0,12	0,16	0,31	0,44	0,73	1,20	[0,73 ; 1,79]
[30-44]	609	0,47	[0,43 ; 0,51]	0,18	0,27	0,45	0,72	1,25	1,82	[1,44 ; 2,13]
[45-59]	893	0,68	[0,63 ; 0,73]	0,27	0,41	0,66	1,09	1,74	2,24	[1,96 ; 2,73]
[60-74]	756	0,88	[0,82 ; 0,94]	0,36	0,54	0,87	1,39	2,15	2,76	[2,36 ; 3,19]
Sexe										
Homme	1060	0,47	[0,44 ; 0,50]	0,17	0,27	0,45	0,79	1,33	1,96	[1,63 ; 2,14]
Femme	1359	0,68	[0,63 ; 0,74]	0,25	0,40	0,65	1,13	1,86	2,39	[2,11 ; 3,00]
Statut tabagique										
Fumeurs	508	0,65	[0,58 ; 0,73]	0,24	0,37	0,59	1,12	2,05	2,95	[2,19 ; 4,10]
Ex fumeurs	636	0,64	[0,58 ; 0,70]	0,23	0,39	0,63	1,05	1,71	2,27	[1,95 ; 3,11]
Non-fumeurs exposés ou non au tabagisme passif	1275	0,50	[0,47 ; 0,54]	0,17	0,29	0,50	0,90	1,50	1,88	[1,77 ; 2,06]

5.1.2 Niveaux élevés : comparaisons des valeurs seuils chez les adultes

La présence d'une quantité mesurable de cadmium dans les urines est un indicateur d'une exposition cumulée au cadmium mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs sur la santé.

Parmi les 2419 adultes étudiés, 25 adultes âgés de 25 à 68 ans (âge moyen = 56,9 ans), dont 14 hommes, avaient leur concentration en cadmium urinaire supérieure au 99^e percentile ($2,30 \mu\text{g L}^{-1}$). Parmi ceux-ci, 10 étaient des fumeurs et 6 des ex-fumeurs. Aucun n'avait déclaré un domaine d'activité ou réalisé des activités de loisirs pouvant l'exposer au cadmium.

La valeur maximale de cadmiurie chez les adultes était de $5,24 \mu\text{g L}^{-1}$ et concernait un homme, fumeur, appartenant à la classe d'âge des adultes âgés de 60 à 74 ans. Sa consommation de pain et des produits de la panification était de $106,8 \text{ g/j}$, celle de poissons et des produits de la mer était de $50,0 \text{ g/j}$, celle du riz, des pâtes et de la semoule de blé était de $113,8 \text{ g/j}$. Ces consommations étaient dans les valeurs les plus élevées.

Seuil HBM I : Sur les 2419 adultes, 269 soit une prévalence en population de **12,15%** [10,15% ; 14,16%] avaient des concentrations en cadmium urinaire supérieures à **$1 \mu\text{g L}^{-1}$** , seuil HBM I. Celui-ci représente la concentration de cadmium urinaire en dessous de laquelle, il n'y a aucun risque d'effets défavorables sur la santé selon les connaissances du moment.

Seuil HBM II : Sur les 2419 adultes, 2 individus avaient des concentrations en cadmium urinaire supérieures à **$4 \mu\text{g L}^{-1}$** (HBM II). La valeur HBM-II représente la concentration de cadmium au-dessus de laquelle il y a un risque accru d'effets défavorables sur la santé chez les individus sensibles de la population générale et, par conséquent, un besoin aigu de mesures de réduction d'exposition et le recours à des soins ou conseils sanitaires.

L'Anses dans son avis de 2019 relatif à l'exposition au cadmium [25] a proposé des valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques en fonction de l'âge. La **concentration critique de cadmium** urinaire retenue par l'Anses dans son avis était de **$0,5 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine à ne pas dépasser à 60 ans** en supposant que l'**ingestion** soit la source d'exposition de cadmium.

Cette valeur biologique est basée sur des études épidémiologiques [27-29], ciblant les **effets osseux** notamment la déminéralisation osseuse, avec pour objectif notamment de permettre la construction d'une VTR par voie orale. Ces publications récentes ont permis de retenir les effets osseux comme effet critique pour la construction d'une VTR chronique par voie orale, en remplacement des effets rénaux dont les marqueurs ont servi à l'établissement des valeurs de référence jusqu'en 2011.

Lorsque l'on considère la population adulte d'Esteban âgée de 18 à 60 ans (N=1716), 47,63% [43,84% ; 51,41%] soit un peu moins de la moitié de la population adulte française avait une cadmiurie supérieure à $0,5 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine. Cette prévalence pourrait s'expliquer par la prise en compte de toutes les voies d'exposition au cadmium dans la détermination des niveaux d'imprégnation au cadmium de la population Esteban et aussi par le fait que l'imprégnation par le cadmium de la population française est généralement plus élevée par rapport à d'autres pays européens ou nord-atlantiques (Tableau 8).

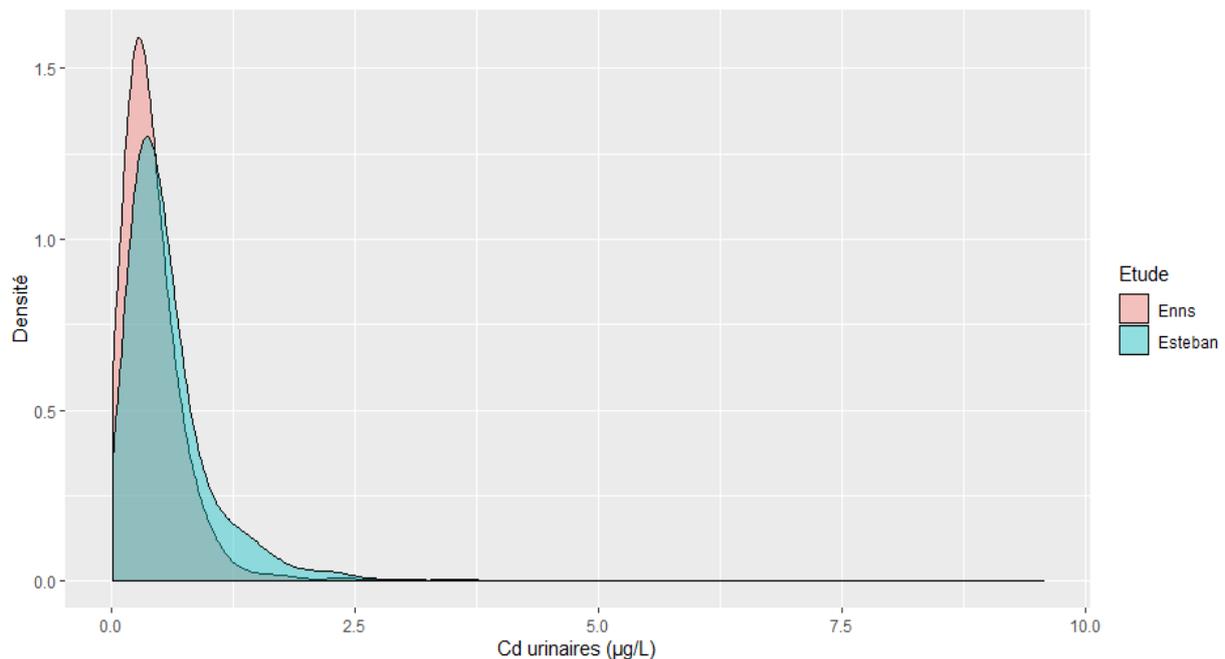
5.2 Niveaux de cadmiurie mesurés dans les études antérieures chez les adultes

5.2.1 Études conduites en France

L'Étude nationale nutrition santé ENNS conduite par Santé publique France en 2006-2007 avait permis d'estimer les niveaux de cadmiurie dans la population adulte âgée de 18 à 74 ans [5]. Dans ENNS, la concentration urinaire moyenne en cadmium (moyenne géométrique) était égale à $0,32 \mu\text{g L}^{-1}$ [0,31 ; 0,33] soit $0,29 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine [0,28 ; 0,31] dans la population générale adulte ayant une concentration de créatinine comprise entre 0,3 et 3 g L^{-1} . La moyenne géométrique de cadmium observée dans le cadre de l'étude Esteban après exclusion des créatinuries trop faibles ou trop concentrées, pour une population similaire à celle d'ENNS était de $0,45 \mu\text{g L}^{-1}$ [0,43 ; 0,48] soit $0,51 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine [0,48 ; 0,55], plus élevée que dans l'étude ENNS. La concentration moyenne en cadmiurie était de $0,29 \mu\text{g L}^{-1}$ chez les non-fumeurs, $0,33 \mu\text{g L}^{-1}$ chez les ex-fumeurs et $0,38 \mu\text{g L}^{-1}$ chez les fumeurs dans ENNS. Dans Esteban la concentration moyenne en cadmiurie était de $0,37 \mu\text{g L}^{-1}$ chez les non-fumeurs, $0,45 \mu\text{g L}^{-1}$ chez les ex-fumeurs et $0,54 \mu\text{g L}^{-1}$ chez les fumeurs.

I FIGURE 1 I

Distribution des concentrations en cadmium urinaire de la population adulte française en 2006-2007 (ENNS) et en 2014-2016 (Esteban)



L'étude **IMEPOGE**, une étude d'imprégnation aux métaux et métalloïdes en population générale du Nord-Pas-de-Calais auprès de la population adulte âgée de 20 à 59 ans en 2008-2010 avait permis d'estimer les niveaux de cadmium dans le sang et dans l'urine dans cette région de la France [56]. Pour ce qui est du cadmium, le tabagisme se présentait comme la principale source chronique au métal : la cadmiurie moyenne de cette population avec une créatinurie comprise entre 0,3 et 3 g L⁻¹, était de **0,37 µg L⁻¹** (0,33 µg g⁻¹ de créatinine) et passait de 0,33 µg L⁻¹ (0,29 µg g⁻¹ créatinine) chez les non-fumeurs à 0,46 µg L⁻¹ (0,37 µg g⁻¹ créatinine) chez les fumeurs. Dans l'étude Esteban, la concentration moyenne (moyenne géométrique) était de 0,45 µg L⁻¹, elle passait de 0,37 µg L⁻¹ chez les non-fumeurs à 0,54 µg L⁻¹ chez les fumeurs. Les résultats de cadmiurie d'Esteban sont similaires à ceux observés dans Imepoge.

Le volet périnatal du programme national de biosurveillance française, supporté par la **cohorte Elfe**, cité ici à titre indicatif, avait permis d'estimer les niveaux d'imprégnation par le cadmium urinaire chez les femmes enceintes ayant accouché en 2011 [32]. La concentration moyenne était de 0,12 µg L⁻¹ et le percentile 95 à 0,49 µg L⁻¹ soit des niveaux beaucoup plus bas que ceux observés dans l'étude Esteban chez les femmes.

L'étude d'imprégnation par le cadmium des populations vivant à proximité d'usines d'incinération d'ordures ménagères [57] réalisée par Santé publique France en 2005 montrait des niveaux d'imprégnation plus faibles que ceux d'Esteban.

5.2.2 Études conduites à l'étranger

Les concentrations en cadmium mesurées dans le programme national de biosurveillance (Esteban) chez les adultes âgés de 18 à 74 ans étaient supérieures à celles mesurées dans la plupart des études similaires réalisées en **Europe, au Canada ou aux États-Unis**

Les niveaux moyens de cadmiurie dans la population américaine étaient de 2 à 3 fois inférieurs à ceux de la population française.

En **Italie**, l'étude **SIVR Study** en population générale réalisée en 2012-2015 avait exclu les fumeurs et les personnes professionnellement exposées aux métaux [58]. Les niveaux moyens de cadmiurie dans cette étude sont inférieurs à ceux observés en France.

En **Belgique**, l'étude de biosurveillance [59] réalisée en 2010-2011 auprès de 1022 adultes âgés de 18 à 80 ans avait permis d'estimer un niveau moyen de cadmiurie (MG) à 0,23 $\mu\text{g L}^{-1}$ (0,23 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) et un P95 à 1,06 $\mu\text{g L}^{-1}$ (0,83 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) sans exclusion des concentrations de créatinine < 0,3 ou >3 $\mu\text{g L}^{-1}$, soit des niveaux plus bas que ceux observés dans Esteban en France.

Les études Democophes n'étant réalisées que chez les femmes et Elfe uniquement auprès des femmes enceintes, ces deux études sont citées à titre indicatif et non à des fins de comparaisons.

I TABLEAU 8 I

Niveaux de cadmium urinaire observés dans les études antérieures en France et à l'étranger chez les adultes ($\mu\text{g L}^{-1}$ ou $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine)

Pays	Années d'étude	Étude	n	Âge (ans)	MG $\mu\text{g L}^{-1}$ ($\mu\text{g g}^{-1}$ créat.)	P95 $\mu\text{g L}^{-1}$ ($\mu\text{g g}^{-1}$ créat.)	LOD/LOQ ($\mu\text{g L}^{-1}$)	> LOQ %
France	2014-2016	Esteban	2419	18-74	0,43 (0,57)	1,46 (2,15)	LOD=0,002 ; LOQ=0,005	100,0%
France ⁽¹⁾	2014-2016	Esteban	2102	18-74	0,45 (0,51)	1,50 (1,94)	LOD=0,002 ; LOQ=0,005	100,0%
France	2008-2010	IMEPOGE [56]	1910	20-59	0,37 (0,33)	1,33 (1,10)	LOD=0,0017	98,7% (>LOD)
France ⁽¹⁾	2006-2007	ENNS [5]	1939	18-74	0,32 (0,29)	0,95 (0,91)	LOD=0,004 ; LOQ=0,013	100,0%
France	2005	UIOM [57]	1033	30-65	0,30 (0,27)	(0,95)	LOD=0,05 ; LOQ=0,15	89% (>LOD)
France	2011	Elfe * [32]	990	18-47	0,12 (0,17)	0,49 (0,44)	LOD=0,02 ; LOQ=0,05	87,8%
Angleterre	2014**	[60]	123	18-66	0,13 (Med)	0,52	LOQ=0,08	68%
Allemagne	1998	GerES III [61]	4740	18-69	0,23 (0,18)	0,96 (0,73)	LOQ=0,05	96,8%
Danemark	2011-2012	Democophes [49]	142	31-52	0,12 (0,12)	ND	LOD=0,04	91,6 (>LOD)
Belgique	2011-2012	Democophes [47]	125	27-45	0,21	0,3 (P75)	LOQ=0,01	99%
Belgique	2010-2011	[59]	1022	18-80	0,23 (0,23)	1,06 (0,83)	LOD=0,009 ; LOQ=0,026	96% (>LOD)
Belgique Flandres	2012-2015	FLEHS III [62]	207	49-65	(0,40)	ND	LOD=0,019	100 (>LOD)
Europe ⁽²⁾	2011-2012	Democophes [50]	1685	24-52	0,22	0,6 (P90)	LOQ=0,001 à 0,2	94%
Europe ⁽²⁾	2011-2012	Democophes [51]	360	24-52 fumeuses	(0,24)	(0,76)	LOQ=0,001 à 0,07	ND
Europe ⁽²⁾	2011-2012	Democophes [51]	1272	24-52 non fumeuses	(0,18)	(0,54)	LOQ=0,001 à 0,07	ND
Italie	2012-2015	SIVR Study [58]	260	18-60	0,26 (0,26)	0,90 (0,88)	LOQ=0,02	100%
Slovénie	2008-2014	First National HBM [63]	1001	18-49	0,19 (0,20)	0,7 (0,6)	LOD=0,03	98,6% (>LOD)
Corée	2012-2014	[64]	6469	>19	0,38	1,36	ND	100% (>LOD)
Canada	2016-2017	ECMS 5 [54]	375	20-39	0,13 (0,12)	0,84 (0,59)	LOD=0,066	68% (>LOD)
Canada	2016-2017	ECMS 5 [54]	360	40-59	0,25 (0,23)	1,5 (1,2)	LOD=0,066	88% (>LOD)
Canada	2016-2017	ECMS 5 [54]	355	60-79	0,36 (0,42)	2,2 (1,8)	LOD=0,066	92% (>LOD)
États-Unis	2015-2016	NHANES [55]	1794	>=20	0,17 (0,19)	1,08 (0,9)	LOD=0,036	ND

* Femmes enceintes

** Année de publication

NC=non calculé, % dosage en dessous de la LOD trop important (>40%)

ND=non disponible

⁽¹⁾ Créatinine comprise entre 0,3 et 3 g L^{-1}

⁽²⁾ Allemagne, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Grande-Bretagne, Hongrie, Irlande, Luxembourg, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse

6. RECHERCHE DES DÉTERMINANTS DES CONCENTRATIONS EN CADMIUM DANS LES URINES CHEZ LES ADULTES

Les facteurs de risque de la cadmiurie retrouvés chez les adultes de l'étude Esteban sont ceux généralement observés dans les études antérieures.

Les facteurs de risque sont étudiés après ajustement sur les facteurs de confusion (l'indice de masse corporelle (IMC) de l'adulte, son âge et son sexe, son diplôme et la présence d'au moins un enfant dans le ménage).

Le tabagisme a été retrouvé comme facteur de risque favorisant une augmentation de la cadmiurie. Des facteurs alimentaires ont également été observés : la consommation de crustacés, mollusques et coquillages :

- **le statut tabagique** : par rapport aux adultes non-fumeurs (exposés ou non au tabagisme passif), l'imprégnation était augmentée de 53,64 % chez les adultes fumeurs. Cette augmentation était de 16,27% chez les ex-fumeurs par rapport aux non-fumeurs.
- la consommation de **crustacés, mollusques et coquillages** : une augmentation de 2,5 % de la cadmiurie était observée chez ceux qui consommaient 5,2 g/j de ces produits de la mer par rapport à ceux qui en consommaient 2,0 g/j.

Les résultats sont détaillés dans les deux tableaux ci-dessous pour l'ensemble des facteurs testés.

I TABLEAU 9 I

Déterminants des concentrations en cadmium mesurées dans les urines chez les adultes de 18 à 74 ans (variables qualitatives)

Variables qualitatives	Effectif n (%)**	% de variation	IC95% du % de variation
Sexe du participant *			
Femme	1359 (52,09)	Référence	
Homme	1060 (47,91)	-20,36	[-25,39 ; -15]
Présence d'enfant(s) dans le foyer*			
Pas d'enfant de moins de 18 ans	1622 (65,02)	Référence	
Au moins un enfant de moins de 18 ans	797 (34,98)	1,25	[-7,47 ; 10,79]
Diplôme du participant *			
Aucun, CEP, BEP, BEPC, CAP, Brevet élémentaire, Brevet de compagnon	678 (47,95)	Référence	
Baccalauréat (Général, Technologique)	462 (20,27)	-6,69	[-15,27 ; 2,77]
1 ^{er} cycle	601 (15,14)	-11,07	[-19,29 ; -2,02]
2 ^e cycle	678 (16,64)	-8,21	[-17,04 ; 1,56]
Statut tabagique *			
Non-fumeurs exposés ou non au tabagisme passif	1275 (51,56)	Référence	
Ex fumeurs	636 (24,07)	16,27	[6,73 ; 26,65]
Fumeurs	508 (24,37)	53,64	[39,66 ; 69,01]

*Variables d'ajustements forcées dans le modèle

** n = effectif dans l'échantillon ; % dans la population

I TABLEAU 10 I

Déterminants des concentrations en cadmium mesurées dans les urines chez les adultes de 18 à 74 ans (variables quantitatives)

Variables quantitatives	Variation entre P25 et P75		
	P50 [P25 – P75]	% de variation	IC95% du % de variation
Âge du participant (années)*	48 [35 ; 59]	51,37	[40,03 ; 63,63]
Consommation de coquillages et de crustacées en g/j*	2,05 [2,09 ; 5,15]	2,47	[0,54 ; 4,44]
créatinine ($\mu\text{g L}^{-1}$)	0,79 [0,47 ; 1,28]	65,55	[55,91 ; 75,78]

*Variables d'ajustements forcées dans le modèle

7. DISCUSSION

L'expression de la concentration d'une substance chimique par gramme de créatinine permet de tenir compte des effets de la dilution urinaire ainsi que de certaines différences physiologiques : fonction rénale, masse maigre de l'organisme [38]. Cependant, l'excrétion de la créatinine peut varier selon plusieurs facteurs comme l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'activité physique, la quantité d'eau ou de liquide consommée, les régimes alimentaires, l'état de santé,.... Il n'est pas conseillé de comparer les concentrations corrigées en fonction de la créatinine de différents groupes démographiques ou ethniques (ex : adultes/enfants, hommes/femmes,...). La revue de littérature réalisée par Truchon [65] au Canada sur la surveillance biologique de l'exposition professionnelle avait permis de mettre en évidence que les concentrations urinaires des indicateurs biologiques corrigées par la densité spécifique qui permet d'évaluer la capacité du rein à concentrer les urines sont moins influencées par l'âge, le sexe et la masse musculaire des individus que les résultats corrigés par la créatinine. Or la difficulté à ce jour est que plusieurs valeurs de référence ou valeurs guides disponibles sont exprimées en fonction de la créatinine.

Par ailleurs, des études ont mis en évidence que l'excrétion du cadmium urinaire est influencée par le débit urinaire [66].

Le guide de l'OMS de 1996 : « *Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace* » (population adulte exposée professionnellement) [67] recommande d'exclure les individus ayant des concentrations en créatinine $< 0,3 \text{ g L}^{-1}$ ou $> 3 \text{ g L}^{-1}$ des analyses statistiques dans les études de biosurveillance. La justification de l'OMS était le risque de ne pas détecter des analytes présents à de faibles concentrations dans des échantillons d'urine très dilués alors que des échantillons très concentrés peuvent impliquer des changements dans les mécanismes d'excrétion rénale avec le risque que les analytes mesurés ne reflètent pas fidèlement l'exposition. Or selon Barr [38], les urines très diluées ne devraient plus être rejetées puisque l'on dispose maintenant de méthodes analytiques présentant des limites de détection très basses.

Il existe la même recommandation de la part de la commission allemande de biosurveillance humaine (*Standardisation of Substance Concentrations in Urine – Creatinine, 2005*). Cet intervalle convient principalement comme critère d'évaluation pour une population active dans le cadre de l'évaluation de l'exposition professionnelle. L'excrétion de la créatinine peut s'avérer significativement plus faible, en particulier chez les enfants et les personnes âgées. De ce fait, en population générale, on peut retrouver une fréquence plus importante d'échantillons d'urines dont les concentrations en créatinine sont inférieures à $0,3 \text{ g L}^{-1}$.

Santé Canada observe de grandes variations en créatinine à la hausse ou à la baisse, dépendant du cycle d'ECMS. Selon le programme américain NHANES, il semble que ces variations soient attendues. Santé Canada n'a pas appliqué la recommandation de l'OMS et de la commission allemande d'exclure ces individus. Ces données sont donc présentées dans les résultats de leurs rapports.

L'équipe de Nhanes n'a exclu aucun résultat, non plus, basé sur les concentrations en créatinine inférieures à $0,3 \text{ g L}^{-1}$ ou supérieures à 3 g L^{-1} dans les tableaux descriptifs de leurs rapports. D'un autre côté, dans les analyses statistiques utilisées pour étudier les associations entre exposition et effets sur la santé et en fonction de la variable étudiée, elle suit les recommandations de l'OMS.

Au vu de nombre important de sujets Esteban potentiellement concernés par l'exclusion, il a été décidé dans le cadre du programme national de biosurveillance français comme les programmes étrangers nord-américains et canadiens de ne pas exclure les participants adultes ayant une concentration en créatinine inférieure à $0,3 \text{ g L}^{-1}$ ou supérieure à 3 g L^{-1} dans les analyses statistiques sachant que ces individus sont plutôt des femmes plus âgées mais sans

autre caractéristique particulière. Concernant les enfants, étant donné la faible proportion d'individus avec une créatinine anormale et en l'absence de recommandations internationales, il est proposé de les conserver pour la réalisation des analyses. Toutefois, les résultats Esteban sont systématiquement ajustés sur les concentrations en créatinine dans les modèles multivariés. C'est pour cela que nous avons préféré comparer les résultats exprimés en $\mu\text{g L}^{-1}$ avec les études internationales. Par ailleurs, concernant le cadmium urinaire, la correction par la créatinine n'est pas conseillée car le cadmium est filtré puis réabsorbé au niveau rénal et donc éliminé selon un mécanisme différent de celui de la créatinine.

Dans l'étude Esteban, le cadmium était quantifié à 100 % aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Les niveaux moyens de cadmium observés dans le cadre de l'étude Esteban en 2014-2016 (MG=0,45 $\mu\text{g L}^{-1}$; P95=1,50 $\mu\text{g L}^{-1}$) étaient plus élevés que ceux mesurés en population générale adulte (18-74 ans) précédemment en France dans l'Étude nationale nutrition santé ENNS en 2006-2007 (0,32 $\mu\text{g L}^{-1}$; P95=0,95 $\mu\text{g L}^{-1}$) après exclusion des concentrations de créatinine < 0,3 et >3 g L^{-1} des deux études [5]. La variation de l'imprégnation entre ENNS et Esteban en pourcentage représente une augmentation de 40,6 %. Les résultats de l'EAT2 montraient également que l'exposition alimentaire est supérieure à celle de l'EAT1 pour le cadmium. Dans EAT2, les plus fortes teneurs étaient retrouvées dans les crustacés et mollusques, les abats, les biscuits sucrés, salés ou barres céréalières et le chocolat. Pour presque tous les groupes d'aliments d'EAT2, les concentrations moyennes en cadmium sont supérieures à celles présentées dans l'EAT1, d'un facteur 20 (plats composés, biscuits...), 30 (viennoiseries, sandwiches et casse-croûtes...), voire 80 (chocolat).

Par ailleurs, les niveaux urinaires mesurés dans Esteban étaient bien supérieurs à ceux observés dans la plus part des pays d'Europe et en Amérique du Nord aussi bien chez les enfants que chez les adultes.

Concernant le niveau élevé d'imprégnation de la population française en 2014-2016 par rapport à il y a 10 ans, MG=0,45 $\mu\text{g L}^{-1}$, IC [0,43 ; 0,48] dans Esteban et 0,32 $\mu\text{g L}^{-1}$ IC [0,31 ; 0,33] dans ENNS, d'autres pays comme la Norvège ont fait le même constat. En effet, les concentrations de plomb ont diminué aussi bien en France qu'en Norvège depuis les années 1990 tandis que les concentrations de cadmium sont restées essentiellement inchangées pendant toute la période de 24 ans en Norvège. D'après l'étude norvégienne, ces niveaux élevés pourraient s'expliquer par la difficulté de réduire la présence du cadmium dans les denrées alimentaires [68].

Cependant, dans l'étude Nhanes aux États-Unis, dans la population adulte entre 1988 et 2008, le pourcentage de diminution de la moyenne géométrique de cadmiurie était de 34,3 % [29,9, 38,4]. Cette diminution s'expliquait par la baisse des taux de tabagisme et de l'exposition à la fumée de tabac [69]. Aussi, en Flandres en Belgique, les niveaux de cadmium urinaire ont baissé entre l'étude FLEHS I (*Flemish Environment and Health Study*) en 2002-2006 et FLEHS III en 2012-2015 [62]. La MG est passée de 0,62 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine en FLEHS I (n=1535) à 0,40 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine en FLEHS III. Dans l'étude coréenne KoNEHS, les niveaux de cadmium (MG) chez les adultes avaient également baissé de 0,58 $\mu\text{g L}^{-1}$ (KoNEHS I) à 0,38 $\mu\text{g L}^{-1}$ (KoNEHS II) [64].

L'étude Esteban a permis pour la première fois, de décrire la distribution des niveaux de cadmium urinaire chez les enfants âgés de 6 à 17 ans dans la population générale infantile, par conséquent, il n'est pas possible de comparer ces cadmiuries avec des études en population générale infantile antérieures en France.

Dans l'étude Esteban, conformément à la littérature, une augmentation des concentrations en cadmium avec l'âge [5, 51, 70] a été observée chez les adultes. En effet, les concentrations de cadmium urinaire reflètent une exposition cumulative en lien avec une demi-vie longue.

Une différence de niveaux d'imprégnation par le cadmium selon le **sexe** a été retrouvée chez les adultes. Concernant la différence selon le **sexe**, les femmes ont des niveaux d'imprégnation

par le cadmium exprimés en $\mu\text{g g}^{-1}$ plus élevés que les hommes. Dans le cadre d'Esteban, la différence de niveaux d'imprégnation moyens (MG) était observée uniquement après ajustement sur la créatinine, toutefois l'analyse des déterminants a permis de montrer une réelle différence selon le sexe. Cette même observation de différence de niveau d'imprégnation par le cadmium a été observée dans l'étude Belge FLEHS II [70]. Dans la littérature, ces concentrations plus élevées de cadmium chez les femmes sont observées dans le sang, l'urine et le cortex rénal [71]. La raison principale de ces niveaux plus élevés chez la femme est une absorption intestinale accrue de cadmium alimentaire associée à de faibles réserves de fer [72, 73]. Les études menées au Japon, en Thaïlande, en Australie, en Pologne, en Belgique et en Suède pour évaluer les effets sur la santé de l'exposition humaine au cadmium environnemental et leurs mécanismes potentiels ont permis d'identifier certains facteurs de risque : un dysfonctionnement tubulaire rénal plus grave, une différence dans le métabolisme du calcium et ses hormones de régulation, une sensibilité rénale en lien avec une différence dans le phénotype P450, la grossesse, le statut du stock de fer corporel, ainsi que certains facteurs génétiques [74].

Le tabagisme reste encore aujourd'hui, le principal déterminant non alimentaire de l'exposition au cadmium dans la population générale conformément aux études étrangères [59]. En effet, le tabac contient environ 0,5 à 2,0 μg de cadmium par cigarette et environ 10% est inhalé lorsqu'il est fumé [23]. Dans l'étude Esteban, l'imprégnation était augmentée de **53,64%** chez les adultes fumeurs par rapport aux non-fumeurs exposés ou non au tabagisme passif. D'après les résultats du baromètre santé, en 2016, 34,5% des personnes âgées de 15-75 ans interrogées déclaraient fumer : 38,1% des hommes et 31,2% des femmes. La prévalence du tabagisme quotidien s'élevait à 28,7% parmi les 15-75 ans : 32,1% parmi les hommes et 25,5% parmi les femmes. La prévalence du tabagisme occasionnel était de 5,8%. Les ex-fumeurs représentaient 29,6% des 15-75 ans. Une stabilité était observée entre 2010 et 2016 [75]. Ces prévalences du tabagisme documentent les niveaux d'imprégnation augmentés observés chez les fumeurs dans l'étude Esteban.

Enfin, concernant les **consommations alimentaires**, le cadmium se retrouve facilement dans les plantes cultivées comme le riz, le blé, les légumes et les pommes de terre car dans de nombreuses régions du monde, les sols agricoles sont contaminés à faible niveau par le cadmium, provoquant une augmentation des concentrations en cadmium dans ces aliments. Dans l'étude Elfe auprès des femmes enceintes, une élévation des concentrations urinaires en cadmium a été retrouvée pour les femmes ayant une fréquence élevée de consommation de légumes « racines ».

Contrairement à ENNS, dans l'étude Esteban, il n'a pas été observé d'augmentation de la cadmiurie avec l'augmentation de la fréquence de consommation de pommes de terre et d'eau du robinet. Nous n'avons pas non plus retrouvé de relation entre les concentrations en cadmium urinaire mesurées et la pratique d'activité professionnelle ou de loisirs susceptible d'induire une exposition au cadmium.

Dans la présente étude, le recueil de la consommation du riz a été regroupée avec d'autres aliments (pâtes, semoule de blé, quinoa...) ce qui ne nous a pas permis d'étudier la relation entre la consommation du riz et les niveaux de cadmium. Or des études ont montré que le riz était un des facteurs majeur d'exposition [64, 76].

8. VALEURS DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION (VRE) EN CADMIUM À PARTIR DES RÉSULTATS DE CADMIURIE DE L'ÉTUDE ESTEBAN

D'une manière générale, la VRE renseigne sur un niveau particulier d'imprégnation de la population générale française (population de référence) au-delà duquel on peut vraisemblablement considérer l'imprégnation comme anormalement élevée. Les VRE ne renseignent pas sur un quelconque effet sanitaire et ne doivent pas être confondues avec les valeurs limites biologiques d'imprégnation. La VRE établie à partir des données d'exposition permet de comparer les résultats mesurés chez un individu ou un sous-groupe de population par rapport à l'imprégnation de la population de référence. Ainsi, il est possible d'identifier des individus surexposés par rapport à la population de référence. En France, les seules VRE existantes pour la population générale sont celles produites à partir des résultats de l'étude ENNS en 2006-2007 pour les adultes. L'étude Esteban, réalisée en 2014-2016 permet leur actualisation et fournit pour la première fois des VRE en cadmium chez les enfants âgés de 6 à 17 ans. La multiplicité des méthodes disponibles pour produire des VRE a conduit Santé publique France à définir et publier une stratégie nationale de production des VRE [77, 78]. La méthode de production des VRE françaises a été inspirée des travaux de la commission allemande de biosurveillance [79] et des travaux canadiens à partir de l'enquête ECMS [80]. C'est donc la valeur arrondie du percentile 95, comprise dans l'intervalle de confiance à 95%, qui a été choisie.

Afin de construire les VRE du cadmium, il a été décidé de conserver les individus ayant une créatinine $< 0,3$ ou $> 3 \text{ g L}^{-1}$ ainsi que les individus qui ont fumé dans les 2 heures précédant le recueil urinaire.

Chez les enfants, les découpages de la population en 3 classes d'âges (6-10 ans ; 11-14 ans et 15-17 ans) n'avaient pas mis en évidence de différences significatives entre les percentiles 95 de chacune des tranches d'âge ni le découpage par sexe. Il n'a donc pas été jugé pertinent d'établir des VRE tenant compte d'un critère « âge » ou « sexe » comme critère de partition.

La VRE proposée pour la population infantile âgée de 6 à 17 ans exprimée en $\mu\text{g L}^{-1}$ de cadmium est présentée dans le tableau ci-dessous.

I TABLEAU 11 I

Valeurs de référence d'exposition chez les enfants à partir des concentrations en cadmium ($\mu\text{g L}^{-1}$) dans les urines de la population vivant en France continentale, Esteban 2014-2016

Biomarqueur	Effectif	Classe d'âge	P95 (IC95%)	VRE ₉₅
Cadmium	1052	6-17 ans	0,84 [0,76 ; 0,97]	0,8

Chez les adultes, d'après les résultats de l'étude Esteban des niveaux de cadmium dans la population adulte âgée de 18 à 74 ans, il apparaît pertinent de dériver une VRE spécifique par classe d'âge et selon le statut tabagique compte tenu de la différence significative des niveaux d'imprégnation chez les fumeurs et les non-fumeurs. En effet, du fait d'une augmentation significative de la cadmiurie avec l'âge, le découpage en deux classes d'âges (18-39 ans et 40-74 ans) était pertinent pour établir les VRE. Le cadmium reste un composé cumulatif dans l'organisme humain, les personnes plus âgées sont plus imprégnées et le tabac reste une source importante d'exposition au cadmium chez les fumeurs.

Les VRE proposées pour la population générale adulte âgée de 18 à 74 ans exprimées en $\mu\text{g L}^{-1}$ de cadmium sont présentées dans le tableau ci-dessous.

I TABLEAU 12 I

Valeurs de référence d'exposition chez les adultes à partir des concentrations en cadmium ($\mu\text{g L}^{-1}$) dans les urines de la population vivant en France continentale, Esteban 2014-2016

Biomarqueur	Effectif	Classe d'âge	Catégorie	P95 (IC95%)	VRE ₉₅
Cadmium	491	18-39 ans	Fumeurs ou non	1,15 [1,01 ; 1,26]	1,1
Cadmium	357	40 ans et plus	Fumeurs	2,02 [1,64 ; 2,30]	2
Cadmium	1 013	40 ans et plus	Non-fumeurs	1,34 [1,15 ; 1,53]	1,3

9. CONCLUSION

L'étude Esteban a permis pour la première fois de décrire l'exposition au cadmium chez les enfants vivant en France continentale entre 2014 et 2016. Les niveaux mesurés chez les adultes plus élevés que ceux mesurés dans l'étude ENNS entre 2006 et 2007 ont permis d'actualiser les données disponibles. Les niveaux de cadmium en France étaient déjà élevés dans ENNS par rapport à la plupart des pays étrangers. Ces niveaux plus élevés en France par rapport à l'étranger persistent dans l'étude Esteban. Les résultats d'EAT2 ainsi que les résultats de l'EATi ont montré une augmentation des contaminations alimentaires par le cadmium par rapport à EAT1. Ces résultats laissent supposer que cette contamination expliquerait en partie l'augmentation des niveaux de cadmium urinaire entre ENNS et Esteban.

Conformément à la littérature, la cadmiurie augmentait avec l'âge aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Elle était plus élevée chez les femmes. Toutefois, certains déterminants alimentaires n'ont pas été retrouvés dans Esteban par rapport à ENNS. Cela est en partie dû à la méthode de recueil des données mais aussi à la transversalité de ces deux études. Aucune association n'a été observée chez les adultes de l'étude Esteban entre les cadmiuries mesurées et la consommation de céréales, de pommes de terre et d'eau du robinet. Or dans l'étude ENNS en 2006-2007, dans la population générale française adulte, ces facteurs de risque alimentaires augmentaient les niveaux de cadmium urinaire. Les déterminants alimentaires qui influençaient les niveaux d'imprégnation dans Esteban restent conformes à la littérature.

Comptes tenus des effets néfastes du cadmium sur la santé à savoir : la cancérogénicité certaine ou suspectée pour l'homme selon le type de cancer, les effets osseux, rénaux, cardiovasculaires, et certains effets dès le jeune âge (neuro-développementaux), du caractère cumulatif de celui-ci dans l'organisme en lien avec sa demi-vie longue, et aussi compte tenu de l'augmentation des niveaux d'imprégnation entre ENNS et Esteban, il est recommandé de réduire les sources d'expositions. L'Anses dans son avis de 2011 relatif à la révision des teneurs maximales en cadmium des denrées alimentaires destinées à l'homme, et dans son avis de 2019 avait recommandé, afin de réduire l'exposition de la population, d'agir sur le niveau de contamination des sources environnementales, en particulier au niveau des intrants (engrais minéraux notamment phosphatés, fertilisants et amendements organiques...) à l'origine en partie de la contamination des sols et des aliments. Elle considère que le renforcement des mesures de gestion visant à limiter les niveaux d'exposition au cadmium s'avèrent ainsi nécessaires [25, 26, 81].

Les résultats de l'étude Esteban viennent également soutenir la nécessité de réduire davantage l'exposition au cadmium en matière de lutte contre le tabagisme y compris l'exposition au tabagisme passif.

Enfin, d'après les résultats de l'étude Esteban, 47,6% de la population générale adulte (18-60 ans) dépassaient la concentration critique de cadmium urinaire de $0,5 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine pour des effets osseux proposée par l'Anses.

L'exposition environnementale au cadmium reste un problème de santé publique en France.

Références bibliographiques

- [1] Lin CM, Doyle P, Wang D, Hwang YH, Chen PC. Does prenatal cadmium exposure affect fetal and child growth? *Occupational and environmental medicine*. 2011;68(9):641-6.
- [2] Gardner RM, Kippler M, Tofail F, Bottai M, Hamadani J, Grandner M, *et al.* Environmental exposure to metals and children's growth to age 5 years: a prospective cohort study. *American journal of epidemiology*. 2013;177(12):1356-67.
- [3] Sun H, Chen W, Wang D, Jin Y, Chen X, Xu Y. The effects of prenatal exposure to low-level cadmium, lead and selenium on birth outcomes. *Chemosphere*. 2014;108:33-9.
- [4] Kippler M, Tofail F, Gardner R, Rahman A, Hamadani JD, Bottai M, *et al.* Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study. *Environmental health perspectives*. 2012;120(2):284-9.
- [5] Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1. Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes [En ligne]. Saint-Maurice ; 2011. 151 p. [consulté le 02/12/2019]. Disponible: <http://www.santepubliquefrance.fr>
- [6] World Health Organization. Cadmium in Drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Genève : WHO; 2011. 8 p. [consulté le 19/12/2019]. Disponible: https://www.who.int/water_sanitation_health/water-quality/guidelines/chemicals/cadmium.pdf?ua=1
- [7] Institut national de l'environnement industriel et des risques. Cadmium et principaux composés. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France. Verneuil en Halatte : Ineris; 2017. 58 p. [consulté le 29/06/2020]. Disponible: <http://www.ineris.fr/substances/fr/>
- [8] Falcy M, Jargot D, La Rocca B, Pillière F, Robert S, Serre P. Cadmium et composés minéraux(*) Fiche toxicologique n°60 [En ligne]. Paris : Institut national de recherche et de sécurité, Inrs; 2019. 19 p. [consulté le 17/03/2020]. Disponible: <http://www.inrs.fr/header/recherche.html?queryStr=cadmium&rechercher=OK>
- [9] European Food Safety Authority. Cadmium dietary exposure in the European population Scientific report. Parma Italy : ESFA; 2012. 37 p. [consulté le 19/12/2019]. Disponible: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2012.2551>
- [10] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Etude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2), Tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-oestrogènes. Maisons-Alfort ; 2011. [consulté le 06/12/2019]. Disponible: www.anses.fr
- [11] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Étude de l'alimentation totale infantile (EATi) Tome 2 – Partie 2 Composés inorganiques Rapport d'expertise collective [En ligne]. Maisons-Alfort : Anses; 2016. 292 p. [consulté le 09/12/2019]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part2.pdf>
- [12] European Food Safety Authority. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on cadmium in food. *The EFSA Journal*; 2009. 139 p. [consulté le 13/02/2020]. Disponible: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2009.980>
- [13] International Agency for Research on Cancer. A review of Human Carcinogens : Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100C. Lyon France : IARC ; 2012. 501 p. [consulté le 09/12/2019]. Disponible: <https://publications.iarc.fr/120>

- [14] Nordberg G, Fowler B, Nordberg M. Handbook on the Toxicology of Metals: Academic Press; 4 edition; 2015. 1524 p.
- [15] Djordjevic VR, Wallace DR, Schweitzer A, Boricic N, Knezevic D, Matic S, *et al.* Environmental cadmium exposure and pancreatic cancer: Evidence from case control, animal and in vitro studies. *Environment international*. 2019;128:353-61.
- [16] Buha A, Wallace D, Matovic V, Schweitzer A, Oluic B, Micic D, *et al.* Cadmium Exposure as a Putative Risk Factor for the Development of Pancreatic Cancer: Three Different Lines of Evidence. *BioMed research international*. 2017;2017:1981837.
- [17] Luckett BG, Su LJ, Rood JC, Fontham ET. Cadmium exposure and pancreatic cancer in south Louisiana. *J Environ Public Health*. 2012;2012:180186.
- [18] Kippler M, Tofail F, Hamadani JD, Gardner RM, Grantham-McGregor SM, Bottai M, *et al.* Early-life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and boys: a cohort study in rural Bangladesh. *Environmental health perspectives*. 2012;120(10):1462-8.
- [19] Kippler M, Hossain MB, Lindh C, Moore SE, Kabir I, Vahter M, *et al.* Early life low-level cadmium exposure is positively associated with increased oxidative stress. *Environmental research*. 2012;112:164-70.
- [20] Szkup-Jabłońska M, Karakiewicz B, Grochans E, Jurczak A, Nowak-Starz G, Rotter I, *et al.* Effects of blood lead and cadmium levels on the functioning of children with behaviour disorders in the family environment. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2012;19(2):241-6.
- [21] Ciesielski T, Weuve J, Bellinger DC, Schwartz J, Lanphear B, Wright RO. Cadmium exposure and neurodevelopmental outcomes in U.S. children. *Environmental health perspectives*. 2012;120(5):758-63.
- [22] Sughis M, Penders J, Haufroid V, Nemery B, Nawrot TS. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in children: a cross-sectional study. *Environmental health : a global access science source*. 2011;10:104.
- [23] Faroon O, Ashizawa A, Wright S, Tucker P, Jenkins K, Ingerman L, *et al.* Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profile for cadmium. Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta (GA) : Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012.
- [24] Adams SV, Newcomb PA. Cadmium blood and urine concentrations as measures of exposure: NHANES 1999-2010. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*. 2014;24(2):163-70.
- [25] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. AVIS de l'Anses relatif à l'Exposition au cadmium – Propositions de valeurs toxicologiques de référence (VTR) par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques et de niveaux en cadmium dans les matières fertilisantes et supports de culture permettant de maîtriser la pollution des sols agricoles et la contamination des productions végétales [En ligne]. Maisons-Alfort : Anses; 2019. 44 p. [consulté le 09/12/2019]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2015SA0140.pdf>
- [26] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Exposition au cadmium. Propositions de valeurs toxicologiques de référence par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques (sang, urines, ...) Rapport d'expertise collective [En ligne]. Maisons-Alfort : Anses; 2017. 77 p. [consulté le 11/05/2020]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2015SA0140Ra-1.pdf>
- [27] Engstrom A, Michaelsson K, Vahter M, Julin B, Wolk A, Akesson A. Associations between dietary cadmium exposure and bone mineral density and risk of osteoporosis and fractures among women. *Bone*. 2012;50(6):1372-8.
- [28] Engstrom A, Michaelsson K, Suwazono Y, Wolk A, Vahter M, Akesson A. Long-term cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a population-

based study among women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011;26(3):486-95.

[29] Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Karlsson MK, Lorentzon M, *et al.* Low-Level Cadmium Exposure Is Associated With Decreased Bone Mineral Density and Increased Risk of Incident Fractures in Elderly Men: The MrOS Sweden Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2016;31(4):732-41.

[30] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Valeur toxicologique de référence pour le cadmium et ses composés. Avis de l'Anses - Rapport d'expertise collective [En ligne]. Maisons-Alfort : Anses; 2012. 86 p. [consulté le 11/05/2020]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0344Ra.pdf>

[31] Apel P, Angerer J, Wilhelm M, Kolossa-Gehring M. New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. *International journal of hygiene and environmental health*. 2017;220(2 Pt A):152-66.

[32] Dereumeaux C, Fillol C, Saoudi A, Pecheux M, de Crouy Chanel P, Berat B, *et al.* Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011 - Tome 2 : métaux et métalloïdes [En ligne]. Saint-Maurice : Santé publique France; 2017. 225 p. [consulté le 10/09/2019]. Disponible: www.santepubliquefrance.fr

[33] Dereumeaux C, Saoudi A, Pecheux M, Berat B, de Crouy-Chanel P, Zaros C, *et al.* Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environment international*. 2016;97:56-67.

[34] Balicco A, Oleko A, Szego E, Boschat L, Deschamps V, Saoudi A, *et al.* Protocole Esteban : une Étude transversale de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (2014–2016) *Toxicologie analytique & clinique* 2017; 29:517-37.

[35] Haziza. D, Beaumont. JF. On the Construction of Imputation Classes in Surveys. *International Statistical Review*. International Statistical Institute (ISI) 2007;75:25-43.

[36] Royston P, White I. Multiple imputation by chained equations (MICE): Implementation in Stata. *Journal of Statistical Software*. 2011;45:1-20.

[37] Little RJA, Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. Second edition. Wiley Series in Probability and Statistics. Second edition. New York : Wiley Series in Probability and Statistics; 2002. 408 p.

[38] Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environmental health perspectives*. 2005;113(2):192-200.

[39] StataCorp. *Stata Statistical Software : Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP. . 2015.

[40] Lumley T. *Survey: analysis of complex survey samples*. R package version 3.35-1, 2019.

[41] R Core Team. *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna Australia : 2017. Disponible: <https://www.R-project.org/>.

[42] Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schulz C, Seiwert M, *et al.* German Environmental Survey for Children 2003/06 - GerES IV. Human Biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. [En ligne]. Berlin : Federal Environment Agency; 2008. 93 p. [consulté le 12/09/2019]. Disponible: <https://www.umweltbundesamt.de/en/publikationen/german-environmental-survey-for-children-200306>.

[43] Kicinski M, Vrijens J, Vermier G, Hond ED, Schoeters G, Nelen V, *et al.* Neurobehavioral function and low-level metal exposure in adolescents. *International journal of hygiene and environmental health*. 2015;218(1):139-46.

- [44] Lewis RC, Meeker JD, Basu N, Gauthier AM, Cantoral A, Mercado-García A, *et al.* Urinary metal concentrations among mothers and children in a Mexico City birth cohort study. *International journal of hygiene and environmental health.* 2018;221(4):609-15.
- [45] Molina-Villalba I, Lacasana M, Rodriguez-Barranco M, Hernandez AF, Gonzalez-Alzaga B, Aguilar-Garduno C, *et al.* Biomonitoring of arsenic, cadmium, lead, manganese and mercury in urine and hair of children living near mining and industrial areas. *Chemosphere.* 2015;124:83-91.
- [46] Schwedler G, Seiwert M, Fiddicke U, Issleb S, Holzer J, Nendza J, *et al.* Human biomonitoring pilot study DEMOCOPHES in Germany: Contribution to a harmonized European approach. *International journal of hygiene and environmental health.* 2017;220(4):686-96.
- [47] Pirard C, Koppen G, De Cremer K, Van Overmeire I, Govarts E, Dewolf MC, *et al.* Hair mercury and urinary cadmium levels in Belgian children and their mothers within the framework of the COPHES/DEMOCOPHES projects. *The Science of the total environment.* 2014;472:730-40.
- [48] Roca M, Sánchez A, Pérez R, Pardo O, Yusà V. Biomonitoring of 20 elements in urine of children. Levels and predictors of exposure. *Chemosphere.* 2016;144:1698-705.
- [49] Morck TA, Nielsen F, Nielsen JK, Jensen JF, Hansen PW, Hansen AK, *et al.* The Danish contribution to the European DEMOCOPHES project: A description of cadmium, cotinine and mercury levels in Danish mother-child pairs and the perspectives of supplementary sampling and measurements. *Environmental research.* 2015;141:96-105.
- [50] Den HE, Govarts E, Willems H, Smolders R, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, *et al.* First Steps toward Harmonized Human Biomonitoring in Europe: Demonstration Project to Perform Human Biomonitoring on a European Scale. *Environmental health perspectives.* 2015;123(3):255-63.
- [51] Berglund M, Larsson K, Grandér M, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Schwedler G, *et al.* Exposure determinants of cadmium in European mothers and their children. *Environmental research.* 2015;141:69-76.
- [52] Ilmiawati C, Yoshida T, Itoh T, Nakagi Y, Saijo Y, Sugioka Y, *et al.* Biomonitoring of mercury, cadmium, and lead exposure in Japanese children: a cross-sectional study. *Environmental health and preventive medicine.* 2015;20(1):18-27.
- [53] Burm E, Song I, Ha M, Kim YM, Lee KJ, Kim HC, *et al.* Representative levels of blood lead, mercury, and urinary cadmium in youth: Korean Environmental Health Survey in Children and Adolescents (KorEHS-C), 2012-2014. *International journal of hygiene and environmental health.* 2016;219(4-5):412-8.
- [54] Cinquième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 5 (2016 à 2017) [En ligne]. Québec : Santé Canada; 2019. 439 p. [consulté le 21/11/2019]. Disponible: <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/fifth-report-human-biomonitoring/pub1-fra.pdf>
- [55] CDC - Centers of Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables,. Atlanta : National Center for Environmental Health; 2019. 866 p. [consulté le 12/09/2019]. Disponible: https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Jan2019-508.pdf
- [56] Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Richeval C, Labat L, Leroyer A. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *International journal of hygiene and environmental health.* 2017;220(2 Pt B):341-63.
- [57] Fréry N, Zeghnoun A, Sarter H, Falq G, Pascal M, Bérat B, *et al.* Étude d'imprégnation par les dioxines des populations vivant à proximité d'usines d'incinération d'ordures ménagères

Rapport d'étude. Saint-Maurice : Santé publique France; 2009. 143 p. [consulté le 17/12/2019]. Disponible: www.santepubliquefrance.fr

[58] Aprea MC, Apostoli P, Bettinelli M, Lovreglio P, Negri S, Perbellini L, *et al.* Urinary levels of metal elements in the non-smoking general population in Italy: SIVR study 2012-2015. *Toxicol Lett.* 2018;298:177-85.

[59] Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid V. Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2013;51(4):839-49.

[60] Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J. Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicol Lett.* 2014;231(2):179-93.

[61] Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. *International journal of hygiene and environmental health.* 2003;206(1):15-24.

[62] Schoeters G, Govarts E, Bruckers L, Den Hond E, Nelen V, De Henauw S, *et al.* Three cycles of human biomonitoring in Flanders - Time trends observed in the Flemish Environment and Health Study. *International journal of hygiene and environmental health.* 2017;220(2 Pt A):36-45.

[63] Snoj Tratnik J, Falnoga I, Mazej D, Kocman D, Fajon V, Jagodic M, *et al.* Results of the first national human biomonitoring in Slovenia: Trace elements in men and lactating women, predictors of exposure and reference values. *International journal of hygiene and environmental health.* 2019;222(3):563-82.

[64] Choi W, Kim S, Baek YW, Choi K, Lee K, Kim S, *et al.* Exposure to environmental chemicals among Korean adults-updates from the second Korean National Environmental Health Survey (2012-2014). *International journal of hygiene and environmental health.* 2017;220(2 Pt A):29-35.

[65] Truchon G, Huard M, Lévesque M, Sauvé J-F, Larivière P, Tardif R. Surveillance biologique de l'exposition professionnelle. Quel mode de correction urinaire choisir lors de prélèvements ponctuels? [En ligne]. Montréal - Québec : IRSST - Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail; 2014. 41 p. [consulté le 18/02/2020]. Disponible: <https://www.irsst.gc.ca/media/documents/PubIRSST/R-821.pdf?v=2020-02-18>

[66] Akerstrom M, Lundh T, Barregard L, Sallsten G. Sampling of urinary cadmium: differences between 24-h urine and overnight spot urine sampling, and impact of adjustment for dilution. *International archives of occupational and environmental health.* 2012;85(2):189-96.

[67] Organisation Mondiale de la Santé. Biological monitoring of chemical exposure in the workplace [En ligne]. Geneva : OMS - World Health Organization; 1996. 314 p. Disponible: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41856/WHO_HPR_OCH_96.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y

[68] Wennberg M, Lundh T, Sommar JN, Bergdahl IA. Time trends and exposure determinants of lead and cadmium in the adult population of northern Sweden 1990-2014. *Environmental research.* 2017;159:111-7.

[69] Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Caldwell KL, Menke A, Muntner P, Guallar E. Reduction in cadmium exposure in the United States population, 1988-2008: the contribution of declining smoking rates. *Environmental health perspectives.* 2012;120(2):204-9.

[70] Baeyens W, Vrijens J, Gao Y, Croes K, Schoeters G, Den Hond E, *et al.* Trace metals in blood and urine of newborn/mother pairs, adolescents and adults of the Flemish population (2007-2011). *International journal of hygiene and environmental health.* 2014;217(8):878-90.

[71] Vahter M, Akesson A, Lidén C, Ceccatelli S, Berglund M. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environmental research.* 2007;104(1):85-95.

- [72] Kippler M, Ekström E-C, Lönnerdal B, Goessler W, Akesson A, El Arifeen S, *et al.* Influence of iron and zinc status on cadmium accumulation in Bangladeshi women. *Toxicology and applied pharmacology*. 2007;222(2):221-6.
- [73] Jarup L, Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicology and applied pharmacology*. 2009;238(3):201-8.
- [74] Nishijo M, Satarug S, Honda R, Tsuritani I, Aoshima K. The gender differences in health effects of environmental cadmium exposure and potential mechanisms. *Molecular and cellular biochemistry*. 2004;255(1-2):87-92.
- [75] Pasquereau A, Gautier A, Andler R, Guignard R, Richard JB, Nguyen Thanh V, *et al.* Tabac et e-cigarette en France : niveaux d'usage d'après les premiers résultats du Baromètre santé 2016. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. 2017(12):214-22.
- [76] Tsukahara T, Ezaki T, Moriguchi J, Furuki K, Shimbo S, Matsuda-Inoguchi N, *et al.* Rice as the most influential source of cadmium intake among general Japanese population. *The Science of the total environment*. 2003;305(1-3):41-51.
- [77] Rambaud L, Saoudi A, Zeghnoun A, Dereumeaux C, Fillol C. Elaboration de valeurs de références d'exposition à partir de données de biosurveillance [En ligne]. Saint-Maurice, France : Santé publique France; 2017. 26 p. [consulté le 24/01/2020]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr>
- [78] Rambaud L, Fillol C. Élaboration de valeurs de référence en population générale à partir d'études avec biomarqueurs. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2017;78(2):175-81.
- [79] Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *International journal of hygiene and environmental health*. 2011;215(1):26-35.
- [80] Saravanabhavan G, Werry K, Walker M, Haines D, Malowany M, Khoury C. Human biomonitoring reference values for metals and trace elements in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2007-2013. *International journal of hygiene and environmental health*. 2017;220(2 Pt A):189-200.
- [81] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Avis de l'Anses relatif à la révision des teneurs maximales en cadmium des denrées alimentaires destinées à l'homme [En ligne]. Maisons-Alfort : Anses ; 2011. 31 p. [consulté le 24/06/2020]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2011sa0194.pdf>

ANNEXE

Liste des variables testées dans les modèles chez les enfants et les adultes

Variables

Facteurs d'ajustements

Indice de masse corporelle, IMC

Âge

Sexe

Vie en couple du référent

Ressenti de l'état financier

Nombre d'enfants dans le foyer

Diplôme

Créatinine

Statut tabagique

Déterminants connus de l'exposition

Consommation d'eau de robinet

Consommation d'eau embouteillée

Consommation de pain et des produits de la panification

Consommation de céréales du petit déjeuner

Consommation pâtes, riz, semoule de blé

Consommation de pomme de terre

Consommation de légumes racines

Consommation d'abats (foie, rognons, gésiers, ...)

Consommation de biscuits, gâteaux, pâtisseries

Consommation de viennoiseries

Consommation de chocolat

Consommation de poissons

Consommation de coquillages et crustacés

Consommation de champignons

Présence de sites, d'entreprises ou de commerces polluants, d'incinérateurs de déchets à 50 mètres autour du lieu d'habitation

Domaines d'activités professionnelles actuels ou passés exposant au cadmium (chez les adultes)**

Exposition au tabac chez les enfants

Statut tabagique chez les adultes

Activités de loisirs : fréquence de réparation auto, d'assemblage ou de réparation de composants électroniques, de contact avec des métaux

Exposition aux métaux sur le lieu de travail actuel (chez les adultes)

Exposition aux pesticides sur le lieu de travail (chez les adultes)

Exposition au cadmium sur le lieu de travail actuel (chez les adultes)

** : Extraction ou métallurgie des minerais (fonderie), Fabrication semi-conducteurs, fabrication ou usinage produits plastiques, Production ou utilisation de fils, baguettes et électrodes de soudure, Revêtements et traitement thermique des métaux (trempe, électrolyse, galvanisation...), Production ou utilisation d'engrais phosphatés (ex : NPK).