

KOMMISSION DER
EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN

COMMISSION DES
COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES

UNITED STATES ENVIRONMENTAL
PROTECTION AGENCY

INTERNATIONAL SYMPOSIUM

Environmental health aspects of lead

Die gesundheitlichen Aspekte
der Umweltverschmutzung durch Blei

Les problèmes sanitaires posés par le plomb
présent dans l'environnement

RECHERCHES SUR LE PLOMB ET L'ALAD
CHEZ LES TYPOGRAPHES ET LES GENS DU VOISINAGE

PECORA L., CACCURI S.

Istituto di Medicina del Lavoro
dell'Università di Napoli
NAPOLI, ITALIA

Amsterdam, October 2-6, 1972

aujourd'hui, fort difficile d'éliminer celle qui est peut-être la source la plus importante de contamination du milieu, c'est-à-dire les gaz d'échappement des moteurs à explosion.

Beaucoup de progrès ont été faits pour vérifier la présence et l'activité du toxique dans l'organisme. Depuis qu'en 1892 Garrod découvrit la présence de porphyrines dans l'urine des saturnins, l'étude des troubles du métabolisme porphyrinique dans le saturnisme n'a pas eu de répit. Toutefois, aujourd'hui encore la pathogénie de ces troubles n'est pas complètement éclaircie et il y a controverse pour établir s'il s'agit d'une inhibition des différentes enzymes qui catalysent la chaîne de l'hème ou si le Pb, aux doses habituelles de l'intoxication, exerce, au contraire, une action stimulante. De toute façon, encore plus que la recherche de la plombémie, plomburie, hématies à granulations basophiles, etc., c'est l'étude des corps porphyriniques celui qui est le plus indicatif pour vérifier soit l'état d'impregnation soit celui d'intoxication, à cause de la précocité de leur augmentation, de leur spécificité relative, de leur persistance même longtemps après que les sujets se sont éloignés de la source toxique.

Dans une étude de l'année 1963 nous avons remarqué que les données les plus significatives pour le diagnostic de saturnisme étaient les recherches de la protoporphyrine libre érythrocytaire (Pte) et de l'acide delta-aminolévulinique (ALA) dans l'urine.

Durant ces dernières années on a beaucoup étudié le comportement de l'ALADéhydrase (ALAD) dans les globules rouges du sang périphérique. Parmi les AA. qui se sont le plus occupés de ce sujet nous rappelons Rubino, Lichtman, et Fieldman, Bonsignore, De Bruin.

On a trouvé que chez les sujets qui ont eu des contacts avec le plomb, l'activité de l'ALAD peut diminuer rapidement et forte ment jusqu'à des valeurs de 20% par rapport à la normalité, même chez des sujets qui ne présentent encore aucun autre signe clinique ou biologique d'intoxication. Chez les saturnins chroniques, quand l'exposition a cessé depuis des années, l'ALAD reste très basse. Étant donnée la grande sensibilité de l'ALAD au Pb, ce test est considéré actuellement le plus utile pour vérifier l'augmentation des concentrations du métal en question dans l'organisme.

Secchi et coll. ont récemment étudié les niveaux de l'ALAD et de la plombémie chez 130 sujets des deux sexes, d'âge entre 25 et 40 ans, choisis en des groupes de population non exposés professionnellement à ce toxique et demeurant en des zones avec pollution atmosphérique probablement différente. Les niveaux les plus élevés d'ALAD ont été trouvés chez les sujets de zones rura

Dans le grand tableau de la contamination du milieu, qui menace la vie même de l'humanité, et dont seulement depuis peu de temps l'opinion publique commence à prendre conscience, le plomb, dont l'intoxication est connue depuis des millénaires, a un rôle important.

Sa concentration dans le milieu augmente an par an et l'intoxication saturnine ne concerne plus exclusivement les sujets qui sont en contact avec le plomb pour des raisons professionnelles, mais aussi la population civile, surtout celle des agglomérations urbaines.

Déjà pendant le siècle dernier, dans les villes spécialement, on a eu de grandes accumulations de plomb dans l'air ambiant. On a calculé actuellement qu'aux États Unis les moteurs à explosion des voitures automobiles, des camions et autobus dégagent chaque année de 180.000 à 225.000 tonnes de plomb, dont 50% retombe à 30 mètres le long des voies de grande communication et le reste sur des surfaces plus vastes en en contaminant la végétation. D'autres importantes sources de pollution sont constituées par les industries utilisant du plomb, les fonderies particulièrement, par les conduites d'eau, les containers d'aliments, les colorants à base de plomb et en agriculture par les insecticides contenant du plomb.

On a calculé que dans les villes, à travers la respiration, on absorbe de 5 à 50 mcg de Pb par jour.

Pour ce qui concerne l'ingestion alimentaire, Kohoe, dans une enquête effectuée pendant 35 ans à Cincinnati, a trouvé que dans la diète quotidienne d'un adulte on trouve environ 0,3 mg de Pb. 90% de cette quantité est éliminé directement dans les selles, le reste passe dans la circulation. Même l'eau et le vin contiennent souvent d'assez fortes quantités de plomb.

Tout cela porte à une accumulation de plomb dans les os, accumulation qui augmente avec l'âge, bien que la concentration dans les autres tissus reste stable pendant toute la vie.

Les manifestations cliniques de l'intoxication se présentent seulement quand la concentration du plomb dans les tissus atteint certains niveaux, à la suite d'une absorption quotidienne d'au moins 1 mg, limite au-delà de laquelle la plombémie monte au-dessus des limites considérées normales.

Nous ne savons pas quelle action exerce le plomb dans l'organisme quand il n'atteint pas les limites considérées toxiques. Nous connaissons à cet égard sont actuellement incertaines, fragmentaires et souvent contradictoires.

Il en résulte la nécessité d'une étude approfondie de ce problème. Malheureusement à cause de l'opposition des grands groupements des industries automobiles et pétrolières, il est

TABLEAU - II

"GENS DU VOISINAGE"

	Pbs mcg%	PbU mcg/24h	PLE mcg%	CP mcg/24h	ALA mg/24h	ALAD U/cc
1) G.S.	32	44	27	51	3,1	102
2) A.P.	12	27	19	44	2,8	112
3) N.P.	24	40	32	38	2,8	101
4) R.I.	17	35	22	35	3,2	98
5) V.C.	14	32	30	29	2,1	107
6) G.M.	22	29	47	58	3,0	96
7) G.A.	9	21	15	29	2,1	107
8) A.P.	11	19	21	32	1,9	98
9) F.P.	19	23	26	41	2,7	95
10) C.F.	23	21	37	47	4,5	87
11) S.C.	44	65	58	68	4,7	68
12) A.M.	15	31	43	37	3,4	104
13) A.C.	32	49	51	64	5,7	84
14) V.D.	13	27	23	40	2,6	102
15) P.P.	38	52	60	71	3,9	74
	$\bar{X}$ 21,6	34,3	34	45,6	3,2	95,6
	S 10,5	13,2	14,5	13,9	1,06	12,4

ALAD : U/ml globules rouges

	THROMBOCYTES N=18 T=0,45-1,1	GENE 20 N=15 T=0,45-1,1	CONTROLS N=10 T=0,45-1,1
		 +	 +

CONSIDÉRATIONS ET CONCLUSIONS

Les données relevées chez les ouvriers des imprimeries confirment que cette activité est relativement peu dangereuse par rapport à l'intoxication saturnine. La plombémie s'est montrée normale chez deux sujets et acceptables chez dix autres selon les volumes établis par la Commission Internationale d'Experts. (Brit. Med. J. 1968, 4: 5590, 501), la plomburie normale chez 7 sujets, acceptable chez 4, excessive chez 1. Normales les CP chez 12 sujets, normale l'ALA chez 10, acceptable chez 2.

Pour ce qui concerne les PUE, en considérant 60 mcg/% comme limite normale maximum, elles étaient normales chez 7 sujets, légèrement augmentées chez 3, assez augmentées chez 2.

L'ALAD, au contraire, s'est montrée toujours fortement réduite avec une moyenne de 41,8 U/ml.

Ces données indiquent un état d'exposition au toxique, avec une absorption relative, mais sans caractères de danger en action. Chez les 15 sujets demeurant dans le voisinage de la typographie toutes les données étaient dans les limites de la normalité. Dans un seul cas l'ALAD a été de 68 U, valeur qui l'on peut considérer légèrement diminuée par rapport à la normalité.

Il en résulte que ces sujets ne présentent pas de signes d'exposition au plomb plus élevés que chez le reste de la population, comme on a pu le voir grâce à un groupe de contrôle. Partant, l'on peut conclure que les petites sources d'intoxication industrielle, comme les imprimeries, ne constituent pas une source d'exposition pour la population.

S'il y avait une différence d'absorption, même légère, entre les sujets examinés et le reste de la population, l'ALAD, test extrêmement sensible, en aurait relevé les variations. En plus de la sensibilité il faut remarquer aussi la rapidité de la rapidité de la réponse.

Chez des lapins intoxiqués avec une seule dose par voie orale, Candura a trouvé une nette réduction de l'activité enzymatique après 24 heures. Nous-mêmes, en intoxiquant en 1970 des lapins avec des doses quotidiennes par voie orale, nous avons remarqué une chute de l'activité après 48 heures. Selon De Bruin de moins dres niveaux de Pb suffisent à provoquer l'inhibition et Abraham affirme même qu'il n'existe pas une quantité de plomb assez petite pour ne pas donner d'inhibition.

Sur le mécanisme de l'inhibition il y a désaccord entre les différents auteurs. Un certain nombre admet une action directe du toxique sur l'enzyme, bien qu'avec des modalités différentes. Si ces théories étaient vraies, et si l'inhibition au niveau des centres hématopoïétiques était de la même intensité que celle au niveau érythrocytaire péri-phérique, on devrait avoir même pour

de légères absorptions de plomb une chute rapide et imposante de la synthèse de l'hème, en tenant compte que le toxique, selon beaucoup d'auteurs, a une action inhibitoire aussi sur les autres enzymes de la chaîne, surtout sur l'hème-synthétase.

Nous avons pu démontrer (1969) que même à hautes doses d'in toxication la concentration du plomb dans les milieux biologiques n'atteint pas des niveaux tels qu'ils provoquent l'inhibition, mais, au contraire, qu'elle produit une stimulation de la synthèse de l'hème.

Le Pb ne produit l'inhibition qu'à des concentrations de 10^{-5} M et au-dessus, comme celles que l'on a ordinairement employées in vitro.

Par d'autres expériences, communiquées à Montpellier (1971) nous avons trouvé que le Pb adhère à la membrane du globule rouge, sans pénétrer à l'intérieur, et qu'il peut être enlevé au moyen de lavages répétés.

Quand on dose l'ALAD, qui est une enzyme endoérythrocytaire, il faut provoquer l'hémolyse, et c'est à ce moment-là que, selon notre point de vue, le Pb entre en contact avec l'enzyme et en provoque l'inhibition. La réaction a lieu comme si le plomb était ajouté au milieu de l'extérieur.

Nous allons continuer nos recherches à cet égard, mais déjà maintenant nous pouvons affirmer avec De Bruin que, puisque cette enzyme est fort sensible au Pb, sa valeur d'emploi dans la pratique du diagnostic de l'intoxication est faible au mieux. La réponse à des quantités même moindres de Pb est trop forte et ne permet pas de distinguer les différents degrés d'adsorption et d'intoxication.

Au contraire, cette enzyme peut être très utile dans les enquêtes épidémiologiques pour le contrôle de la pollution et donc de l'absorption de la part de la population, particulièrement si l'on suit de larges couches de population au cours des années.

RESUME

Dans le but de contribuer au problème des sources de contamination du milieu par le plomb, qui peut atteindre la population des agglomérations urbaines, l'A. a étudié le comportement de l'activité de l'ALA-déshydrase érythrocytaire chez les ouvriers d'une typographie placée dans un vieux quartier de Naples. Le même test a été pratiqué chez 15 sujets demeurant dans le voisinage immédiat de l'imprimerie.

Les typographes ont toujours montré une forte réduction de l'activité de l'ALAD, tandis que les autres examens ont indiqué un état d'exposition au toxique, mais sans caractères de danger en action.

Chez les sujets du voisinage toutes les données étaient dans les limites de la normalité. Il en résulte que ces sujets ne présentent pas de signes d'exposition au plomb plus élevés que chez le reste de la population, comme on a pu le voir grâce à un groupe de contrôles.

Après un'analyse des théories pathogéniques sur l'action du plomb sur le métabolisme des porphyrines et sur l'ALAD en particulier, l'A. estime, d'après ses précédentes expériences, que le Pb entre en contact direct avec l'ALAD, qui est une enzyme endoérythrocytaire, seulement après l'hémolyse qu'il est nécessaire de provoquer pour en rechercher l'activité.

L'A. pense que la valeur d'emploi du test de l'ALAD dans la pratique du diagnostic de l'intoxication est très faible. L'enzyme est extrêmement sensible au plomb, ce qui ne permet pas de distinguer les différents degrés d'absorption et d'intoxication.

Au contraire, cette enzyme peut être très utile dans les enquêtes épidémiologiques pour le contrôle de la pollution et donc de l'absorption de la part de la population, particulièrement si l'on suit de larges couches de population au cours des années.

REFERENCES

- 1) BONSIGNORE D., CALISSANO P., CARTASEGNA C. - Med. Lavoro 56, 199, 1965
- 2) CANDURA F., POZZI U., POGGI G. - Atti III Simposio Internazionale sul metabolismo normale e patologico delle porfirine. Lacco Ameno, 1968, pag. 217.
- 3) DE BRUIJN A. - Med. Lavoro 52, 411, 1968.
- 4) DOBRINER K., RHODES C.P. - The New England J. 63, 830, 1963.
- 5) GRAZIANI G., FUSCO M., ROSSI L. - Folia Medica 29, 1133, 1956
- 6) GRINSTEIN M., WINTROBE M.H. - J. Biol. Chem. 172, 459, 1948
- 7) KESOE R.A. - The Harben Lectures 1960 - London - McCorquonade and Co, Ltd, 1961.
- 8) LICHTMAN H.C., FELDMAN F. - J. Clin. Invest. 42, 830, 1963.
- 9) MAUTERALL D., GRANICK S. - J. Biol. Chem. 219, 435, 1956
- 10) PECORA L., PATI S., MOLE' R., PESARESI C. - Folia Medica 48, 33, 1965
- 11) PECORA L., ROSSI A., BRANCACCIO A. - Folia Medica 50, 899, 1967
- 12) PECORA L. - Atti III Simposio Internazionale sul metabolismo normale e patologico delle porfirine Lacco Ameno 1968, pag. 173.
- 13) PECORA L. - Communication VI Journées des Sociétés Méditerranéennes de Médecine du Travail Montpellier 4 - 5 Juin 1971
- 14) SECCI G.C., ALESSIO L., CAMBIAGHI G. - Med. Lavoro 52, 435, 1971