

**SEMINAIRE SUR LE METABOLISME
DU PLOMB
DANS LE CORPS HUMAIN**

Luxembourg, les 25 et 26 avril 1972

TABLE DES MATIERES

Préface

- I La toxicité du plomb (J. Lafuma)
- II Metabolism and distribution of stable and radioactive lead in man (E. Di Ferrante and P. Bourdeau)
- III Métabolisme du plomb chez les animaux; possibilités d'utilisation des résultats pour l'homme (P. Bruaux)
- IV Die Deposition und Resorption von inhalierem Blei in der Lunge (H.W. Schlipkötter)
- V Intestinal absorption of lead (L.R. Karhausen)
- VI Ueber die Bleilast des menschlichen Organismus (O. Pribilla)
- VII The routes and mechanisms of the elimination of lead absorbed by man (P.S.I. Barry)

Liste des participants au séminaire

PREFACE

Ce séminaire restreint s'est tenu à Luxembourg les 25 et 26 avril 1972 dans le cadre du Comité «Aspects Sanitaires» de la Commission des Communautés Européennes.

Il a permis un premier échange de vues au niveau européen sur le métabolisme du plomb; les experts ont examiné l'inhalation et l'ingestion, et la rétention du plomb dans différents organes et le mécanisme d'élimination.

Il nous a semblé que les textes qui avaient été présentés à ce séminaire présentent un intérêt tout particulier pour les participants au Symposium International sur les problèmes sanitaires posés par le plomb présent dans l'environnement. Les sept rapports écrits qui ont été discutés au cours de la réunion ont été repris dans la présente brochure.

Dr. P. RECHT

LA TOXICITE DU PLOMB

Dr. J. LAFUMA

Département de Protection
Commissariat à l'Energie Atomique
Fontenay aux Roses

Les méthodes de la toxicologie nucléaire sont-elles applicables à ce problème ?

Lorsque l'on regarde les données expérimentales et humaines obtenues sur le plomb et que l'on a l'habitude des données des radioisotopes, on se rend compte qu'il existe une méthodologie et une manière d'aborder le problème complètement différente dans l'industrie nucléaire et dans les industries conventionnelles et que les résultats que l'on obtient par l'expérimentation ou par la littérature en toxicologie conventionnelle, ne sont que très peu utilisables pour utiliser des modèles métaboliques comme ceux que l'on utilise dans l'industrie nucléaire. D'autre part, lorsque je parle avec des toxicologues traditionnels, j'en rends compte que nos modes de pensée sont très différents et que, surtout, la méthodologie nucléaire est très mal connue en toxicologie conventionnelle et c'est pour cela que je voudrais essayer d'exposer les méthodes de la toxicologie nucléaire. La toxicité nucléaire est due aux rayonnements ionisants qui peuvent atteindre l'organisme de deux façons différentes suivant que la source de rayonnement est à l'extérieur du corps ou qu'elle lui est incorporée.

Les sources externes susceptibles d'atteindre l'organisme en profondeur émettent des radiations d'énergie élevée: γ , neutrons... Les sources internes, par contre, peuvent émettre des radiations de toute nature et de toute énergie: α , β , γ , x, neutrons, etc...

Malgré la grande disparité de leurs natures et de leurs énergies, il a été admis que les radiations ionisantes agissaient sur un organisme par le même processus: un transfert d'énergie.

Aussi, l'unité de base de la toxicologie nucléaire est l'unité d'énergie absorbée par l'unité de masse de matière vivante: le gramme. Cette unité est le rad et c'est dans cette grandeur que sera exprimée l'action toxique des radiations quelle qu'en soient la nature, l'énergie et la localisation.

.../...

Les limites de sécurité seront exprimées en rads par unité de temps. L'industrie nucléaire étant essentiellement préoccupée par les effets à très long terme des radiations (effets génétiques, cancers), l'unité de temps est la durée moyenne de la vie de travail des individus, et pour éviter des surexpositions pendant des temps courts, des valeurs de doses limites par heures, jours, trimestres et années ont été établies.

Ces valeurs limites de doses absorbées ont été établies en tenant compte de la somme des données humaines connues et des résultats des travaux expérimentaux sur l'animal.

Il faut bien reconnaître qu'étant données l'incertitude des mesures dosimétriques des données humaines et les difficultés d'extrapolation entre espèces animales, ces limites de sécurité n'ont pas été établies avec une rigueur parfaite. Les recherches visent à en affiner la validité par une meilleure connaissance de la relation entre la dose reçue et l'effet toxique produit.

Les recherches auront donc eu un double objectif: préciser la connaissance de la dose et observer avec le maximum de sensibilité l'effet toxique produit.

Lorsque la source de rayonnements est à l'extérieur de l'organisme la mesure des doses absorbées par l'organisme entier ou par chacun des organes est un problème spécifique de l'irradiation. Par contre lorsque la source est constituée par un radioélément absorbé par l'organisme, il existe un double problème: d'une part un problème de physique par l'absorption de la dose émise et,

d'autre part un problème uniquement biologique de l'évolution dans l'organisme et dans les organes du radioélément source.

Ce problème "métabolique" rapproche la toxicologie nucléaire de la toxicologie traditionnelle. Enfin l'étude des effets toxiques est identique dans les deux toxicologies qu'il s'agisse d'effets aigus ou chroniques.

Pour schématiser le problème; la toxicologie nucléaire vise à connaître à chaque instant la dose qui a été délivrée à chaque organe et à établir une relation entre cette dose et l'effet produit.

En toxicologie nucléaire, nous considérons qu'en dehors de tout accident, il existe trois modalités d'introduction d'un radioélément dans l'organisme.

.../...

En premier lieu, nous nous trouvons en présence de contamination par voie pulmonaire. C'est l'inhalation d'aérosols radioactifs qui est le mode de contamination le plus fréquent dans l'industrie nucléaire; le second mode de contamination que l'on rencontre dans l'industrie nucléaire c'est la contamination transcutanée et l'expérience montre que de nombreux complexes et que des éléments simples comme le tritium sont absorbés par la peau de façon relativement importante; le troisième mode de contamination possible est l'absorption digestive, mais exceptionnelle dans l'industrie nucléaire, cette possibilité est la plus importante lorsque l'on étudie la contamination de populations entières.

Pour calculer la dose reçue aux différents organes, nous devons, d'une part, connaître l'activité du radioélément en contact avec la porte d'entrée et, d'autre part calculer la fraction susceptible de pénétrer dans le milieu interne.

Dans le cas de l'absorption digestive, il faut, pour connaître l'activité du radioélément en contact avec le tractus gastro-intestinal apprécier la quantité ingérée et la concentration à laquelle s'y trouve le radioélément.

Pour la peau, l'activité retenue après un contact direct avec une surface contaminée est difficile à préciser. Il est aussi difficile d'apprécier le degré de diffusibilité du radioélément.

Pour le poumon, le problème semble plus simple car il devrait suffire de connaître la concentration dans l'air du radioélément pour apprécier l'activité dans les poumons. Mais en réalité le problème est très complexe car les possibilités de diffusion dans l'organisme diffèrent suivant les territoires de rétention et la nature physico-chimique de l'élément. La connaissance précise de la répartition granulométrique est due à la base des calculs de dose.

Ce que nous savons dans l'industrie nucléaire où nous manipulons de très nombreuses solutions radioactives, c'est que l'aérosol n'est pas un aérosol parfaitement sec, dès qu'il s'agit d'une gouttelette ou d'un brouillard la taille de la particule évolue à l'extérieur de l'organisme en fonction du temps, mais évolue aussi très rapidement dans la trachée, c'est à dire qu'une gouttelette peut avoir une taille très différente au moment où elle se dépose et au moment où elle est inhalée et rentre dans l'appareil respiratoire. Donc la déposition malgré la complexité du problème que l'on a mis au point est encore un paramètre assez mal connu. De plus, au niveau des poumons le problème se pose de la cinétique de diffusion dans l'organisme et de la vitesse de l'épuration pulmonaire. Les deux mécanismes entrent en concurrence et il a été nécessaire de subdiviser les aérosols en trois catégories de solubilité. Une catégorie très soluble qui correspond aux sels associés inhalés sous forme de gouttelettes liquides. Une catégorie de solubilité moyenne qui correspond aux aérosols générés

.../...

à partir de solutions de forme physico-chimique complexes, en général des solutions qui s'hydrolysent au pH de la matière vivante.

L'hydrolyse aboutit à former des hydroxydes, peu solubles qui se dégradent lentement dans les poumons. Enfin la dernière catégorie correspond aux poussières relativement insolubles comme le quartz ou les oxydes de plutonium par exemple.

Lorsque l'on connaît les quantités déposées au niveau des portes d'entrées et les fractions qui passent dans le milieu intérieur, on étudie l'évolution de ces fractions dans les différents organes.

Pour cela, on doit faire l'hypothèse que quelles que soient ses modalités d'introduction, le radioélément a le même devenir dès qu'il est passé dans le milieu intérieur.

L'expérience montre que cette hypothèse n'est vérifiée que pour les éléments susceptibles d'exister sous forme libre dans le plasma.

Cependant on peut, étant données les autres incertitudes admettre cette façon de voir.

Le radioélément étant dans le plasma, va aller se localiser suivant sa nature chimique dans un ou plusieurs organes. Là il va séjourner pendant un temps variable avant d'être éliminé.

L'hypothèse de l'identité de comportement pour une même nature chimique n'est pas rigoureuse et dans des organes complexes comme le foie, ou le squelette, la localisation du dépôt dépend des complexes que l'on rencontre dans le plasma, dépend donc de la forme physico-chimique de l'élément avant qu'il n'ait été inhalé, avant qu'il ne soit absorbé par voie digestive.

Pour pouvoir calculer une dose à l'organe, on est donc obligé de connaître de très nombreux paramètres. Une fois ces paramètres connus, on fait une corrélation entre la contamination du milieu et la dose qui va être délivrée aux individus.

En pratique, les recherches ont montré que si ce schéma était valable pour les éléments ioniques au pH de la matière vivante, il n'en était pas de même dès qu'ils se trouvaient in vivo sous forme d'hydroxydes ou de complexes, c'est à dire dans la plupart des cas.

On voit alors intervenir dans le métabolisme des notions de valences, de stabilités de complexes, etc... et la notion que le devenir du radioélément dépend de sa nature physico-chimique et de ses modalités d'administration

.../...

à l'organisme s'impose.

Pour le plomb, on se heurtera aux mêmes problèmes car la chimie de cet élément n'est pas simple et si l'on veut utiliser le résultat des expériences, la grosse difficulté qui sera rencontrée, comme en toxicologie nucléaire, sera la définition extrêmement précise des conditions expérimentales. Le simple fait de prendre une solution de plutonium, de nitrate de plutonium, à pH 1 et de faire passer cette solution à pH 2 avant de l'administrer à l'animal modifie toutes les données métaboliques. Donc, la grosse difficulté pour l'interprétation des données expérimentales obtenues avec des traceurs, dès que la chimie de l'élément est un peu complexe, est la connaissance très précise de la forme physico-chimique sous laquelle l'élément est donné à l'animal et aussi des modalités de l'administration.

Après avoir calculé la dose de rayonnement qui sera délivrée aux organes, nous devons, pour apprécier le risque encouru, connaître avec précision la relation entre la dose et l'effet toxique.

Celle-ci n'est pas dans la toxicologie nucléaire connue avec une grande précision car nous nous trouvons toujours en présence de deux modalités d'action du toxique. D'une part, l'intensité de l'agression est instantanée (débit de dose) et, d'autre part, la poursuite de cette agression pendant un temps long (dose cumulée).

Il nous est extrêmement difficile de dissocier ce qui est dû à l'effet de choc, c'est à dire au débit de dose et à ce qui est chronique, c'est à dire à la dose totale cumulée. En effet, on ne peut pas avoir des débits de dose très élevés sans avoir des doses totales cumulées importantes et réciproquement. Nous n'arrivons pas à dissocier l'action de ces deux paramètres.

Lorsque l'on envisage les effets à long terme, on a tendance à considérer qu'ils ne sont dus qu'à la dose cumulée. Pour les cancers, cette notion n'est pas toujours admise. L'induction peut n'être due qu'à l'effet de choc - débit de dose - et la vitesse d'évolution ne dépendre que de la dose cumulée. En toxicologie nucléaire, même si nous connaissons bien les effets à long terme, il nous est difficile d'apprécier la relation dose-effet.

.../...

La méthodologie nucléaire peut être résumée de la façon suivante: Il existe un facteur f entre la contamination du milieu et celle des individus donc une relation r entre la contamination du milieu et la dose délivrée aux individus.

Le calcul de r dépend de plusieurs paramètres:

- un paramètre de rétention au niveau de la porte d'entrée,
- un paramètre d'épuration de la porte d'entrée,
- un paramètre reliant la fraction qui diffuse dans le milieu interne et la quantité retenue au niveau de la porte d'entrée.
- des paramètres précisant la répartition entre les différents organes.
- des paramètres de vitesse d'épuration de chaque organe.

Si tous ces paramètres et le niveau de contamination du milieu sont connus on peut calculer la dose délivrée et l'on devrait pouvoir prévoir le risque. Malheureusement, de nombreuses conditions supplémentaires interviennent et le nombre des paramètres nécessaires pour faire ce calcul augmente rapidement.

Il faut bien reconnaître que si les bases de la méthode sont d'une grande simplicité, leur application conduit à une complexité extrême.

Si, avec cette méthode de pensée on analyse de façon critique les données que l'on trouve dans la littérature sur la toxicité du plomb, on s'aperçoit que très peu d'entre elles sont utilisables pour définir les limites de sécurité pour cet élément.

Ces données visent surtout à corréler l'intensité d'une intoxication clinique avec des valeurs quantitatives obtenues sur le Plomb excrété, la plombémie ou des molécules dont l'excrétion augmente avec le degré d'intoxication.

Ce qui est recherché c'est un test diagnostique permettant d'une part de traiter chaque cas particulier, d'autre part de fixer des limites de sécurité collective.

Contrairement à ce qui se passe pour les toxiques nucléaires, la relation entre la quantité accumulée dans les organes et l'intensité de l'action toxique n'est que peu prise en compte.

.../...

Les données humaines sont abondantes, mais il faut bien le reconnaître, très peu sont utilisables pour la mise au point d'un modèle de type nucléaire.

L'expérimentation animale est, quant à elle, orientée vers les effets à long terme et les modèles métaboliques.

Ce que l'on cherche à définir c'est une relation entre la quantité administrée à l'animal et l'action toxique sans se préoccuper du "métabolisme" de l'élément.

Les études sur les mécanismes d'action sont beaucoup plus développées pour le plomb que pour les toxiques nucléaires. On peut se demander s'il ne serait pas intéressant de combiner les deux méthodologies pour préciser les limites de sécurité pour le plomb. Le plomb n'est pas difficile à utiliser comme traceur, car il existe un plomb radioactif, le plomb-210 dont l'énergie permet facilement de faire des mesures, soit sur l'animal entier, soit sur des échantillons. Sa période est suffisamment longue pour que son métabolisme puisse être étudié pendant des temps suffisants pour tracer celui du plomb stable.

Les résultats expérimentaux montrent que le métabolisme du Plomb peut être comparé à celui de certains radioéléments.

Lorsque le plomb-210 a été administré par voie intramusculaire, on s'aperçoit qu'il reste au niveau de la zone d'injection une fraction très importante de la solution de plomb et, ceci est une chose courante lorsque l'on travaille avec des éléments uraniens, transuraniens ou des produits de fission comme les terres rares. Ce phénomène est lié à des mécanismes physico-chimiques d'hydrolyse et lorsque l'on observe ce genre de phénomène, on doit admettre que l'administration intraveineuse du radioélément ne donne jamais de résultats métaboliques utilisables pour la fixation d'un modèle.

Si on voulait utiliser la méthodologie nucléaire pour la fixation des limites de sécurité du plomb, il faudrait que l'on dispose des paramètres suivants pour chaque forme physico-chimique importante au point de vue du risque et, pour chaque modalité d'administration:

- Tout d'abord la détermination de l' "organe-critique" - En toxicologie nucléaire l'organe critique est celui qui, compte tenu de la répartition métabolique de l'élément, est le plus sensible à l'action du toxique.
- Ensuite, la connaissance de la relation entre la charge de l'organe critique et l'importance de l'action toxique à plus ou moins long terme.

.../...

- Enfin, les paramètres permettant de calculer la charge de l'organe critique en fonction de la contamination du milieu devraient avoir été précisés.

Les données de la littérature ne permettent pas actuellement de connaître tous ces paramètres; traiter le problème du plomb dans l'optique utilisée pour les toxiques nucléaires demanderait un effort important portant à la fois sur l'obtention de données humaines nouvelles et l'expérimentation animale.

Si l'on veut faire cet effort, il faudra déterminer tous les paramètres métaboliques. On ne pourra se contenter de les obtenir dans une seule espèce, car l'expérience nucléaire montre qu'on ne peut pas extrapoler d'une seule espèce animale à l'homme, quelle que soit l'espèce choisie.

En effet, suivant les espèces, les répartitions entre les organes diffèrent comme diffèrent aussi les cinétiques des éléments. De plus, ni les tailles des organes, ni les durées de vie ne sont identiques.

Les taux de renouvellement cellulaires ne sont pas les mêmes et, pour extrapoler les résultats obtenus par l'expérimentation animale à des valeurs utilisables pour l'homme, il sera nécessaire d'avoir les mêmes données obtenues avec les mêmes méthodes dans des espèces animales en nombre aussi grand que possible.

Mais, tant que ceci n'aura pas été fait, il ne sera pas possible d'utiliser les modèles métaboliques mis au point dans l'industrie nucléaire pour fixer les limites de sécurité du Plomb.

-:-:-:-