

FR 4502007 ✓

FRNC-TH-873

N° D'ORDRE : 2230

THESE

PRESENTEE

A L'UNIVERSITE PAUL SABATIER DE TOULOUSE (SCIENCES)

POUR OBTENIR

LE DOCTORAT DE 3^{ème} CYCLE
Spécialité : Physique Radiologique

PAR

Marc VALERO

**ETUDE EXPERIMENTALE, CHEZ LE RAT WISTAR,
DE LA DISTRIBUTION ET DE L'ELIMINATION DU CADMIUM
EN FONCTION DU MODE D'ADMINISTRATION
CONCENTRATIONS MAXIMALES
ADMISSIBLES DE CADMIUM 109**



Soutenue le 13 Juin 1979 devant la Commission d'Examen

MM. D. BLANC, Professeur U.P.S. Sciences

Président

R. DERACHE, Professeur U.P.S. Sciences

J. OUSTRIN, Professeur U.P.S. Pharmacie

A. RICD, Professeur Ecole Nationale Vétérinaire Toulouse

}
Examineurs

UNIVERSITE PAUL SABATIER

PRESIDENCE

M. MARTIN Président
 M. LARENG 1er Vice-Président
 Mile GOUYON 2ème Vice-Président

ORDRE DES SCIENCES

HONORARIAT

M. BEDOS Professeur honoraire
 M. BLAZOT Doyen honoraire
 M. CAPECOMME Doyen honoraire, Recteur honoraire,
 Correspondant de l'Institut, Professeur honoraire
 M. CDUCHET Professeur honoraire
 M. DUFOUY Membre de l'Institut, Doyen honoraire,
 Directeur Général honoraire du C.N.R.S.,
 Professeur honoraire
 M. DURAND Emile Doyen honoraire, Professeur honoraire
 M. GAUSSEN Professeur honoraire, Correspondant
 de l'Institut
 M. MARGULIS Professeur honoraire
 M. MASDUPUY Professeur honoraire
 M. MATHIS Doyen honoraire
 M. MIGNONAC Professeur honoraire
 M. MIQUEL Professeur honoraire
 M. MORQUER Professeur honoraire, Correspondant
 de l'Institut
 M. SECONDAT Professeur honoraire
 M. TEISSIE-SOLIER Professeur honoraire
 M. VANDEL Professeur honoraire, Membre de l'Institut
 M. DUPIN Professeur honoraire
 M. TRICHE Professeur honoraire
 M. PERRIER Professeur honoraire
 M. GALLAIS Professeur honoraire
 M. LESBRE Professeur honoraire
 M. SERFATY Professeur honoraire

CORPS ENSEIGNANT

PROFESSEURS

M. FERT Physique
 M. HURON Mathématiques Appliquées
 M. LEDOUX Zoologie Appliquée
 M. RIVALS Agricultrice
 M. MATHIS Chimie
 M. ORLIAC Géochimie et Minéralogie
 M. LAFOURCADE Physique
 M. ANGELIER Zoologie
 Mile de FERRE Botanique
 M. FARRAN Minéralogie et Géotechnique
 M. LAUDET Physique Théorique et Calcul Numérique
 M. LAGASSE Electrotechnique
 M. BLANC Physique Nucléaire
 M. LERODEE Botanique
 M. LELUBRE Géologie

M. LALAGUE Mathématiques Générales
 M. BOUIGUE Astronomie
 M. ASSELINAEU Chimie Biologique
 M. MAURET Chimie Systématique
 M. AGID Physiologie
 M. MONTANT Cryptogynie
 M. GAUTIER Physique
 M. CRUMEYROLLE Mathématiques
 M. GOURINARD Géologie
 M. PULOU Minéralogie
 M. CAMBOU Physique Spatiale
 M. LACOSTE Electrotechnique
 M. THIBAUT Mécanique Rationnelle et Appliquée
 M. MASCART Mathématiques
 M. MEDIONI Psychophysiologie
 M. RAYNAUD P. Physiologie Animale
 M. ZALTA Chimie Biologique
 M. SEVELY Electrotechnique
 M. POMMIEZ Mathématiques
 M. REY Paul Biologie Végétale
 M. COULOMB Physique
 M. TRINDUIER Physique
 M. MARONI Chimie
 M. BEETSCHEN Biologie Générale
 M. DERACHE Physiologie Animale
 M. SATGE Chimie Organique
 M. LATTES Chimie
 M. VEDRENNE Géophysique
 M. DURAND DELGA Géologie
 M. CARRARA Physique
 M. MAHENC Chimie
 M. MIROUSE Géologie
 M. BITSCH Zoologie
 M. DEGÉLH Physique
 M. MARTIN J.C. Génie Electrique
 M. REY Gérard Electronique, Electrotechnique, Automatique
 M. SICARD Biologie Génétique
 M. SDOUQUET Géologie
 M. TOUZE Physiologie Végétale
 M. FRASNAY Mathématiques (Algèbre et Combinatoire)
 M. CASSAGNAU Zoologie
 M. CAUSSINIUS Mathématiques Appliquées (Statistiques Appliquées)
 M. PESCIA Physique
 M. PICCA Physique de l'Atmosphère
 M. BAUDOIERE Botanique Fondamentale et Pyrénéenne
 M. BARRANS Chimie Physique Organique
 M. POULBANC Chimie Minérale
 M. PERENNGU Informatique
 M. ATTEIA Mathématiques
 M. CASTAN Informatique
 M. COLLETTE Physique
 M. REME Mesures Physiques

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. MERIC Mathématiques Appliquées
 Mme LECAL Zoologie
 M. PILOD Physique
 M. LARROQUE Physique
 Mlle LAPEYRE Mathématiques - Informatique
 M. BERTRAND Chimie
 M. DESO Mathématiques
 M. ROCARD Electronique
 M. GUERIN Mathématiques
 M. SCHNEIDER Biologie Cellulaire
 M. de LOTH Chimie Physique
 M. SAPORTE Physique
 M. THENOZ Génie Civil
 M. DURAND Ph. Physique
 M. FONTAN Physique Nucléaire
 M. BAUDRAS Chimie Biologique
 M. CALVET Mécanique des Fluides
 M. PAGANI Physique
 M. BEAUFILS Informatique
 M. BERTHELEMY Zoologie
 M. TERJANIAN Mathématiques
 M. MORUCCI Génie Biologique et Médical
 M. BONEL Chimie
 M. SOTIROPOULOS Chimie Organique
 M. CUPPENS Mathématiques
 M. VERDIER Physique
 M. ETTINGER Mathématiques
 M. BONNET Louis Biologie
 M. JOSSERAND Mesures Physiques
 M. ROUTIE Génie Chimique
 M. COTTU Génie Mécanique
 M. HURAUX Physique
 Mme GERVAIS Chimie Inorganique
 M. BANCEL Mathématiques
 M. LOUARN Génétique
 M. BODET Physiologie Végétale
 M. LETAC Mathématiques

PROFESSEURS ASSOCIES

M. GUMDWSKI Mathématiques
 M. SHELDON Physique

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle BARBANCE Mathématiques
 M. GILLY Génie Mécanique
 M. MARAL Physique
 M. LEGRAND Génie Civil
 M. ABALUT Electronique, Electrotechnique, Automatique
 M. MAUSS Mécanique
 M. BETOURNE Informatique
 M. CAMPAN Psychophysologie
 M. CLERC Mécanique
 M. GRIFONE Mathématiques
 M. COUOT Mathématiques, Analyse Numérique
 M. NGUYEN THANH VAN
 M. TRAVERSE Problèmes Chimiques de l'Energie
 M. ALRAN Génie Chimique
 M. REY J. Géologie Sédimentaire et Paléontologie
 M. DARTIGUENAVE Chimie Minérale Moléculaire
 M. HERAUDT Chimie
 M. PRADINES Mathématiques
 M. GALINIER Informatique
 M. VIGNOLLE Informatique
 M. DEPARIS Embryologie
 M. CAVALIE Physiologie Végétale
 M. MASSOL Chimie des Composés Organiques et Organométalliques d'intérêt biologique
 M. HARTMANN Mécanique
 M. ROUSSET Chimie Appliquée (Matériaux)
 M. TAROY Sciences de la Terre et Aménagement
 M. HDLLANDE Biologie Cellulaire
 M. DUGAS Physique des Energies Nouvelles

CHERCHEURS DU C.N.R.S.

DIRECTEURS DE RECHERCHE

M. GIRALT Georges
 M. LABARRE Jean
 M. LAURENT Jean-Pierre
 M. LEGRIS
 M. MARTINOT Henri
 M. MAZEROLLES
 M. NYSTERAKIS F.
 M. PRADAL
 M. WDLF Robert

MAITRES DE RECHERCHE

M. AGUILAR MARTIN José
 Mme ASSELINAEU Cécile
 M. AZEMA Pierre
 M. DUXO Jean
 Mme DARTIGUENAVE M.
 M. ESTEVE Daniel
 M. GALY Jean
 M. HAWKES Peter
 M. HOULLA Doureid
 M. JEREBZOFF
 M. MAILRIEU J.P.
 Mme MARDINI Yvette
 Mme MATHIS
 M. MUNOZ Aurélio
 M. NAVECH
 M. PRAJOUX Roland
 M. SEVELY Jean
 M. VACQUIE Serge

CORPS DES OBSERVATOIRES ASTRONOMIQUES
 ET INSTITUTS DE PHYSIQUE OU GLOBE

Mme ANDRILLAT Y. Astronome titulaire
 M. BOUJIGUE Roger Astronome titulaire
 M. COUPINOT G. Astronome adjoint
 M. LEROY J. Louis Physicien adjoint
 M. MIANES Astronome adjoint
 M. PEDOUSSAULT A. Astronome adjoint
 M. ROBLEY Robert Physicien titulaire
 M. ROSCH Jean Astronome titulaire
 M. SAISSAC Joseph Physicien titulaire

25-25

ADMINISTRATION

M. PRINEAU Secrétaire Général de l'Université

Je tiens à exprimer à Monsieur le Professeur D. BLANC, Directeur du Centre de Physique Atomique, ma très sincère gratitude pour la confiance qu'il m'a accordé en m'acceptant dans son laboratoire. Que ce travail soit un témoignage de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur J. OUSTRIN, chef du service de Physique de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques, m'a accueilli dans son équipe et m'a guidé dans mon travail. Je tiens à lui exprimer ma sincère reconnaissance.

Je prie Monsieur le Professeur R. DERACHE de trouver ici l'expression de mes remerciements pour avoir accepté de participer à ce jury.

Monsieur le Professeur A. RICO a bien voulu accepter de juger mon travail. Je le prie de croire à ma profonde gratitude.

Je voudrais exprimer mes remerciements ;

- au laboratoire de Toxicologie (Professeur C. BOUDENE) du Centre d'Etudes Pharmaceutiques de CHATENAY-MALABRY ;

- au laboratoire de Chimie Analytique (Professeur G. PITET) de la Faculté de Pharmacie de TOULOUSE ;

pour leur aide dans ce travail.

Je tiens à remercier les membres du laboratoire de Physique de la Faculté de Pharmacie de TOULOUSE pour leur accueil et leur soutien amical durant les années que j'ai passées dans le service.

Je remercie Madame L. PONS et Monsieur M. BELINGUIER qui ont permis la réalisation matérielle de ce mémoire.

R E S U M E :

Ce travail est consacré à l'étude de la distribution du cadmium dans les organes du rat wistar à la suite d'intoxication soit par voie orale, soit par voie respiratoire. Avant d'entreprendre l'étude de l'absorption gastro-intestinale, il nous a paru indispensable de préciser les paramètres de la toxicité aiguë du cadmium administré par voie orale. La répartition du cadmium dans les organes a été déterminée soit après ingestion unique soit après ingestions répétées. Dans ce dernier cas, nous nous sommes particulièrement intéressés à la fixation d'une dose de cadmium ingérée après plusieurs semaines de traitement.

L'absorption pulmonaire du cadmium ainsi que l'influence d'une intoxication par voie respiratoire sur l'absorption digestive du cadmium ont été étudiées après inhalation de microparticules d'oxyde de cadmium.

Pour ces deux types d'intoxications, les résultats obtenus chez le rat et extrapolés à l'homme sont utilisés pour le calcul des concentrations maximales admissibles (C. M. A.) de cadmium-109 dans l'eau et dans l'air.

A B S T R A C T :

The absorption and the elimination of cadmium have been investigated in rats wistar after oral administration or after inhalation. Before studying gastro-intestinal absorption, it appeared necessary to precise acute toxicity of orally administered cadmium. The distribution of cadmium within organs was determined following a single or multiple oral doses, and we specially studied retention of a Cd dose ingested after several weeks of treatment with Cd-Acetate.

Pulmonary and gastro-intestinal absorption of cadmium after inhalation of Cd-microparticles were studied.

Data obtained from these studies on rats and extrapolated to man were used to calculate maximum permissible concentration (M.P.C.) of Cd-109 in water and in air.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|--------|
| INTRODUCTION | Page 1 |
| CHAPITRE I : ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE DU CADMIUM ADMINISTRE PAR VOIE ORALE | 5 |
| 1. METHODE DE LITCHFIELD ET WILCOXON | 6 |
| 2. RESULTATS EXPERIMENTAUX | 12 |
| 3. CONCLUSION | 16 |
| CHAPITRE II : ETUDE DE L'ABSORPTION GASTRO-INTESTINALE DU CADMIUM | 19 |
| 1. ABSORPTION DES METAUX APRES INGESTION | 20 |
| 2. MATERIELS ET METHODES..... | 21 |
| 1) Mesure des activités | 24 |
| 2) Préparation des échantillons | 25 |
| 3) Etude statistique des résultats : test du C_1 de FISHER-YATES-TERRY (37) | 26 |

| | |
|--|--------|
| 3. RESULTATS | 28 |
| 1) Fixation | 28 |
| 2) Elimination | 33 |
| 4. CONCLUSION | 33 |
| CHAPITRE III :ETUDE DE L'ABSORPTION PULMONAIRE DU CADMIUM | 37 |
| 1. ABSORPTION DES METAUX APRES INHALATION SOUS FORME PARTICULAIRE | 37 |
| 1) Dépôt | 39 |
| 2) Clearance par la muqueuse ciliée | 40 |
| 3) Clearance alvéolaire | 40 |
| 2. MATERIELS ET METHODES | 40 |
| 3. RESULTATS | 45 |
| 4. CONCLUSION | 47 |
| CHAPITRE IV :CALCUL DES CONCENTRATIONS MAXIMALES ADMISSIBLES DE CADMIUM-109 | 49 |
| 1. EXTRAPOLATION A L'HOMME DES RESULTATS OBTENUS CHEZ L'ANIMAL | 52 |
| 2. CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DU CADMIUM-109 | 55 |
| 3. CONCENTRATIONS MAXIMALES ADMISSIBLES DANS L'EAU ET DANS L'AIR | 55 |
| A. Organes critiques autres que le tractus gastro-intestinal (8) | 55 |
| B. Segments du tractus gastro-intestinal | 56 |
| 1) Méthode C. I. P. R. (8) | 56 |
| 2) Méthode DOLPHIN et EVE (12) | 59 |
| 3) Méthode VACCA et coll. (48) | 61 |
| 4. RESULTATS | 61 |
| 5. CONCLUSION | 65 |
| CONCLUSION | 67 |
| BIBLIOGRAPHIE | 71 |

I N T R O D U C T I O N

Au cours de ce siècle, l'emploi intensif du cadmium et de ses composés a entraîné une augmentation importante de la contamination de l'environnement. Le cadmium est rejeté dans l'atmosphère et dans l'eau par des mines, des fondrières de plomb, cuivre et zinc, et par toutes les industries utilisant le cadmium pour la fabrication d'accumulateurs alcalins, de peintures ou de matières plastiques.

De plus, on a reconnu depuis quelques années que le tabac est aussi une source d'exposition au cadmium (31, 38). Une cigarette, quelle que soit son origine, contient entre 1,35 et 2,5 μg de cadmium, 30% restent dans le filtre et les cendres et 70% passent dans la fumée. L'inhalation de la fumée des cigarettes conduirait à une accumulation substantielle du cadmium dans l'organisme, de 2 à 4 μg par jour chez une personne fumant 20 cigarettes.

L'exposition à ce métal dans l'environnement industriel ou général a donné lieu à de sévères intoxications chez l'homme (18, 51). Au Japon, la maladie de Itai-Itai, entraînant une ostéoporomalacie associée à une atteinte rénale, a été causée par une intoxication cadmique chronique due à l'ingestion de nourriture et d'eau contaminées (17, 20, 23).

L'absorption du cadmium va avoir lieu principalement à la suite d'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés à cause de la pollution de l'environnement. L'inhalation d'air contenant des particules ou des vapeurs de cadmium sera la cause la plus importante des intoxications professionnelles.

En France, les troubles causés par l'intoxication cadmique ont été inscrits sur la liste des maladies professionnelles et codifiés par la Sécurité Sociale (Journal Officiel du 23 Février 1973. Décret n° 73-215).

Les études réalisées chez l'animal sur l'absorption gastro-intestinale du cadmium à la suite d'ingestions uniques ou répétées ont conduit à déterminer une absorption par l'organisme comprise entre 1 et 8% de la dose ingérée. La majeure partie, 50 à 75% de la quantité présente dans l'organisme, se retrouve dans le foie et dans les reins (10, 11, 22, 24, 27, 28, 34, 42). La nature du composé ingéré ne semble pas influencer significativement sur la quantité fixée dans le cas du chlorure, du sulfate et de l'acétate (29). Cependant une différence significative a été observée à la suite de l'administration de sulfate et de stéarate (36).

Les études réalisées sur la distribution et l'élimination du cadmium après inhalation de poussières et de vapeurs sont peu nombreuses (3, 15, 34). Ces études font apparaître une absorption allant de 10 à 40% de la quantité inhalée et dépendant de la taille des particules et de la nature du composé inhalé (43). La contribution de l'absorption directe par les poumons et de l'absorption secondaire par le tube digestif est mal connue.

Les travaux de notre équipe portent sur l'étude de l'action du cadmium sur les métabolismes calciques et lipidiques à la suite d'intoxication chronique soit par voie orale, soit par voie respiratoire. Afin de préciser les sites d'action du métal, nous avons étudié, chez le rat wistar, la distribution et l'élimination du cadmium après ingestion d'acétate de cadmium et après inhalation de particules d'oxyde de cadmium.

Les données bibliographiques concernant les doses létale et infralétale de cadmium pour une intoxication par voie orale étant peu nombreuses, dans un premier temps nous avons déterminé ces deux quantités afin de connaître les doses à administrer pour l'étude de l'intoxication par doses répétées.

Dans une dernière étape, nous avons calculé les concentrations maximales admissibles (C. M. A.) de cadmium 109 dans l'air et dans l'eau, à partir des résultats expérimentaux obtenus chez le rat et extrapolés à l'homme.

C H A P I T R E I

ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE DU CADMIUM ADMINISTRE PAR VOIE ORALE

Le critère de toxicité choisi a été la dose létale 50% en 7 jours, dose entraînant la mort de 50% des animaux au bout d'une semaine.

Pour la détermination de cette valeur, nous avons employé la méthode de LITCHFIELD et WILCOXON (26, 30) utilisant la transformation des pourcentages en probits.

La courbe représentative de la probabilité de survie en fonction de la dose d à la forme d'une sigmoïde. Afin d'obtenir une sigmoïde intégrale d'une fonction normale de Gauss, il faut utiliser la variable $X = \log d$ (dose transformée). La transformation des pourcentages en probits va permettre de remplacer la courbe sigmoïde normale par une droite.

1. METHODE DE LITCHFIELD ET WILCOXON (26, 30)

Il s'agit d'une méthode graphique rapide permettant d'estimer la dose létale 50% et la pente de la courbe reliant la dose au pourcentage de mortalité. Elle permet d'obtenir, également, les limites de confiance de ces deux quantités au seuil de 5%. Les notations suivantes sont utilisées :

- N : nombre d'animaux testés,
- K : nombre de doses testées,
- $n=K-2$: nombre de degrés de liberté pour le test du χ^2 de Pearson (on impose l'égalité des moyennes dans les deux échantillons),
- S : fonction de pente,
- $f_{DL_{50}}$, f_S : facteurs utilisés pour la détermination de l'intervalle de confiance au seuil de 5% de la DL_{50} et de la fonction de pente,
- N' : nombre d'animaux utilisés tel que le pourcentage de mortalité soit compris entre 16 et 84%.

Les données de l'expérience sont reportées dans un tableau.

- Première colonne : doses utilisées.
- Deuxième colonne : rapport entre le nombre d'animaux ayant réagi et le nombre d'animaux testés.
- Troisième colonne : pourcentage expérimental de mortalité p_i .

A partir de ces données, on trace la courbe reliant le pourcentage de mortalité à la dose, sur papier log-probit. De cette courbe, on déduit les pourcentages théoriques \hat{p}_i , qui seront portés dans la quatrième colonne du tableau.

Lors du tracé de la courbe, les valeurs extrêmes 0 et 100% sont exclues. Les valeurs des pourcentages corrigés correspondant sont

lues dans le tableau 1-1.

- Cinquième colonne : valeur absolue de la différence entre les pourcentages théoriques et expérimentaux.

TABLEAU 1-1 : VALEURS CORRIGÉES DES POURCENTAGES 0 ET 100 (CORPS DU TABLEAU) CORRESPONDANT AUX VALEURS PRÉVUES (MARGES).

| X prévus | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 0 | — | 0,3 | 0,7 | 1,0 | 1,3 | 1,6 | 2,0 | 2,3 | 2,6 | 2,9 |
| 10 | 3,2 | 3,5 | 3,8 | 4,1 | 4,4 | 4,7 | 4,9 | 5,2 | 5,5 | 5,7 |
| 20 | 6,0 | 6,2 | 6,5 | 6,7 | 7,0 | 7,2 | 7,4 | 7,6 | 7,8 | 8,1 |
| 30 | 8,3 | 8,4 | 8,6 | 8,8 | 9,0 | 9,2 | 9,3 | 9,4 | 9,6 | 9,8 |
| 40 | 9,9 | 10,0 | 10,1 | 10,2 | 10,3 | 10,3 | 10,4 | 10,4 | 10,4 | 10,5 |
| 50 | — | 89,5 | 89,6 | 89,6 | 89,6 | 89,7 | 89,7 | 89,8 | 89,9 | 90,0 |
| 60 | 90,1 | 90,2 | 90,4 | 90,5 | 90,7 | 90,8 | 91,0 | 91,2 | 91,4 | 91,6 |
| 70 | 91,7 | 91,9 | 92,2 | 92,4 | 92,6 | 92,8 | 93,0 | 93,3 | 93,5 | 93,8 |
| 80 | 94,0 | 94,3 | 94,5 | 94,8 | 95,1 | 95,3 | 95,6 | 95,9 | 96,2 | 96,5 |
| 90 | 96,8 | 97,1 | 97,4 | 97,7 | 98,0 | 98,4 | 98,7 | 99,0 | 99,3 | 99,7 |

Critère d'ajustement

La validité de la droite tracée est vérifiée à l'aide du test du χ^2 . Les éléments de la sixième colonne correspondent à la valeur du χ^2 pour un échantillon de un élément. Ils sont égaux à :

$$\frac{(p_i - \hat{p}_i)^2}{(1 - \hat{p}_i)\hat{p}_i}$$

et ils seront déterminés pratiquement à l'aide du nomogramme 1.

On obtiendra une valeur approchée du χ^2 total en faisant la somme des éléments de la colonne 6 et en multipliant le résultat par N/K , soit χ_0^2 . Le nombre de degrés de liberté étant $n = K-2$,

la valeur du χ^2 au seuil de probabilité de 5% sera lue sur le tableau 1-2, soit $\chi_{0,05}^2$.

TABLEAU 1-2 : VALEUR DU χ^2 POUR $p = 0,05$.

| Degrés de liberté | χ^2 |
|-------------------|----------|
| 1 | 3,84 |
| 2 | 5,99 |
| 3 | 7,82 |
| 4 | 9,49 |
| 5 | 11,1 |
| 6 | 12,6 |
| 7 | 14,1 |
| 8 | 15,5 |
| 9 | 16,9 |
| 10 | 18,3 |

- Si $\chi_o^2 < \chi_{0,05}^2$, le test n'est pas significatif. La droite tracée est bien ajustée aux données de l'expérience.

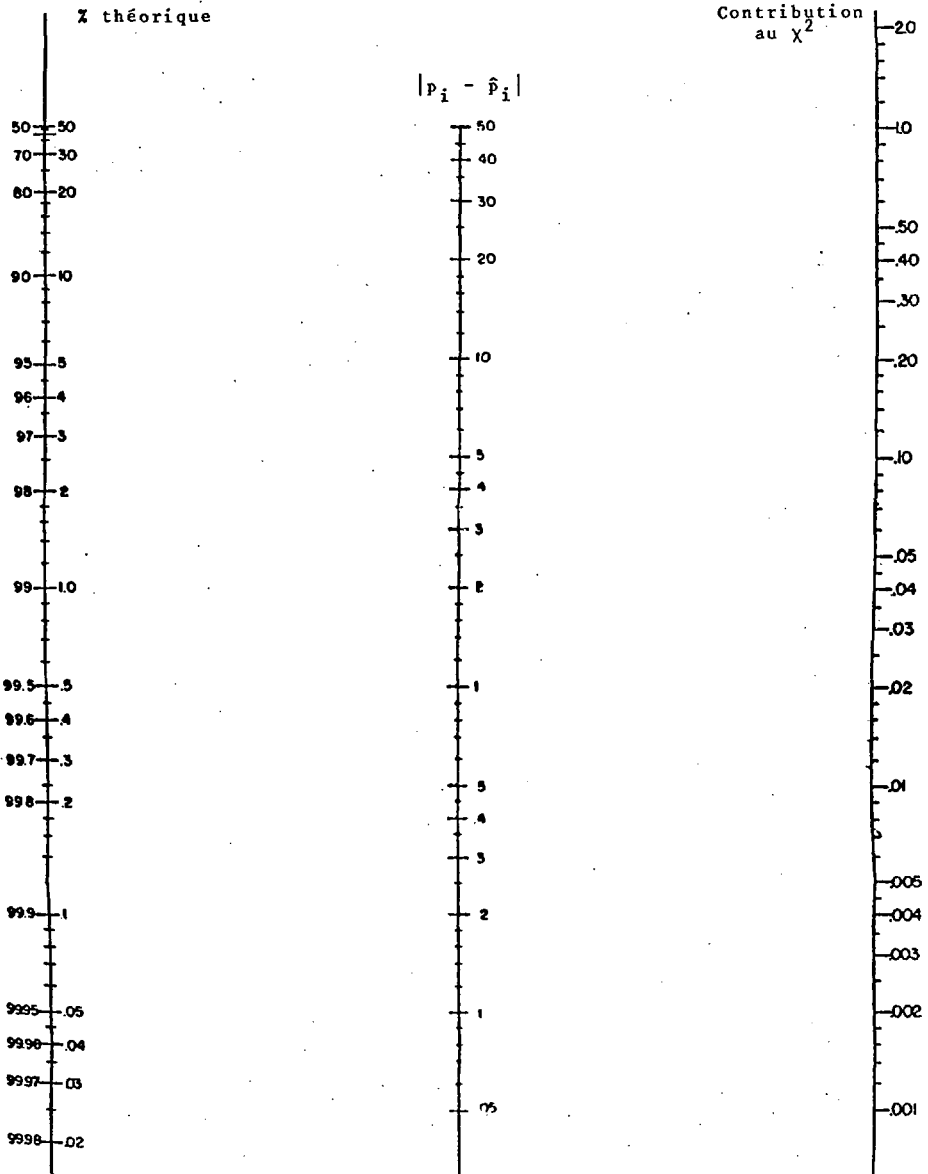
- Si $\chi_o^2 > \chi_{0,05}^2$, la droite déterminée ne correspond pas aux données de l'expérience et doit être retracée.

Estimation de la DL_{50} et limites de confiance ($p = 0,05$)

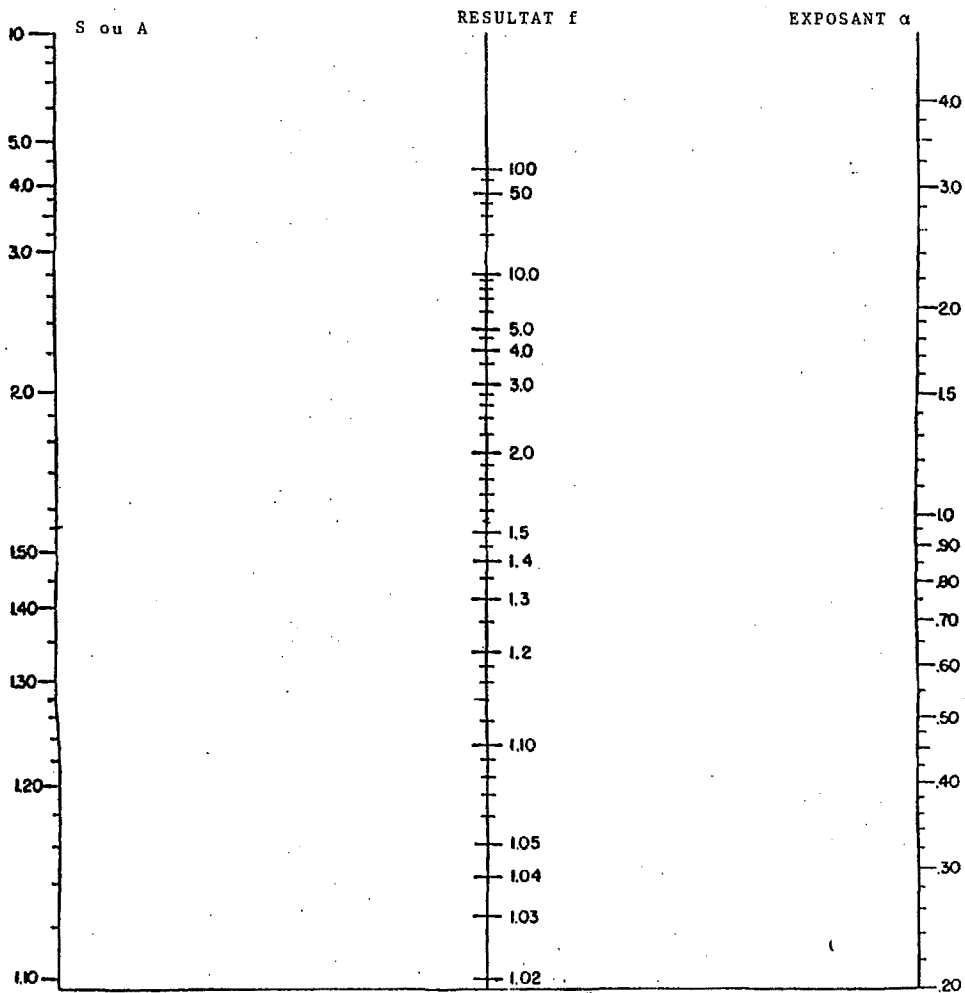
On détermine par lecture sur la courbe les doses entraînant des pourcentages de mortalité de 16, 50, et 84% (probits respectivement égaux à 4,5 et 6). La fonction de pente S sera calculée à partir de l'expression :

$$s = \frac{1}{2} \left\{ \frac{DL_{84}}{DL_{50}} + \frac{DL_{50}}{DL_{16}} \right\}$$

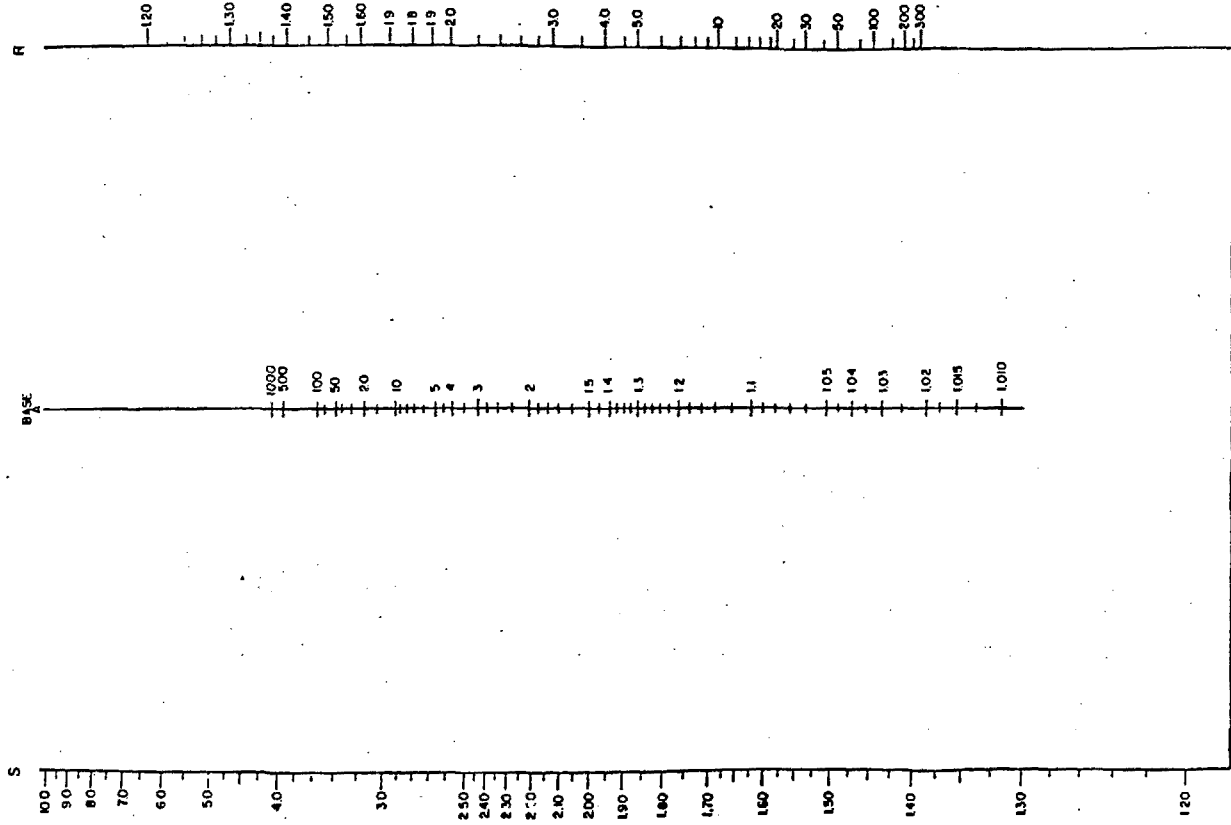
Cette grandeur est reliée à la pente b de la droite représentant la variation du probit Y en fonction du logarithme décimal de la dose



NOMOGRAMME n° 1 : CALCUL DES CONTRIBUTIONS AU χ^2 POUR UN ECHANTILLON UNITE.



NOMOGRAMME n° 2 : CALCUL DE S^α , A^α .



testée, X, par la relation :

$$S = 10^{1/b} = 10^{\frac{X_1 - X_2}{Y_1 - Y_2}}$$

Les limites de confiance au seuil de probabilité de 5% seront :

- borne supérieure = $f_{DL_{50}} \times DL_{50}$
- borne inférieure = $f_{DL_{50}} / DL_{50}$

Avec $f_{DL_{50}} = S^{2,77/\sqrt{N}}$, N' étant le nombre d'animaux testés tel que le pourcentage de mortalité soit compris entre 16 et 84%. Connaissant S, la valeur de $f_{DL_{50}}$ sera déterminée à l'aide du nomogramme 2.

Limites de confiance pour la fonction de pente S

(p = 0,05)

Les limites de confiance au seuil de probabilité de 5% sont déterminées à l'aide du facteur $f_{\alpha} = A^{\alpha}$ avec $\alpha = 10(K-1)/K/\sqrt{N}$. La valeur de A est donnée par le nomogramme 3 connaissant la valeur de R, rapport entre la plus grande et la plus petite dose testée.

La valeur de f_s sera déterminée à l'aide du nomogramme 2.

2. RESULTATS EXPERIMENTAUX

Pour chaque dose, 10 rats wistar de poids moyen 200 g (5 mâles et 5 femelles) ont été intoxiqués par voie orale, à la sonde gastrique, avec du cadmium sous forme d'acétate ($Cd(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$). La concentration de la solution de traitement était telle que pour chaque animal le volume ingéré soit de 0,5 ml.

Pour toutes les doses ayant entraîné la mort des animaux, celle-ci est survenue, dans la plupart des cas, dans les premiers jours suivants l'ingestion (tableau 1-3).

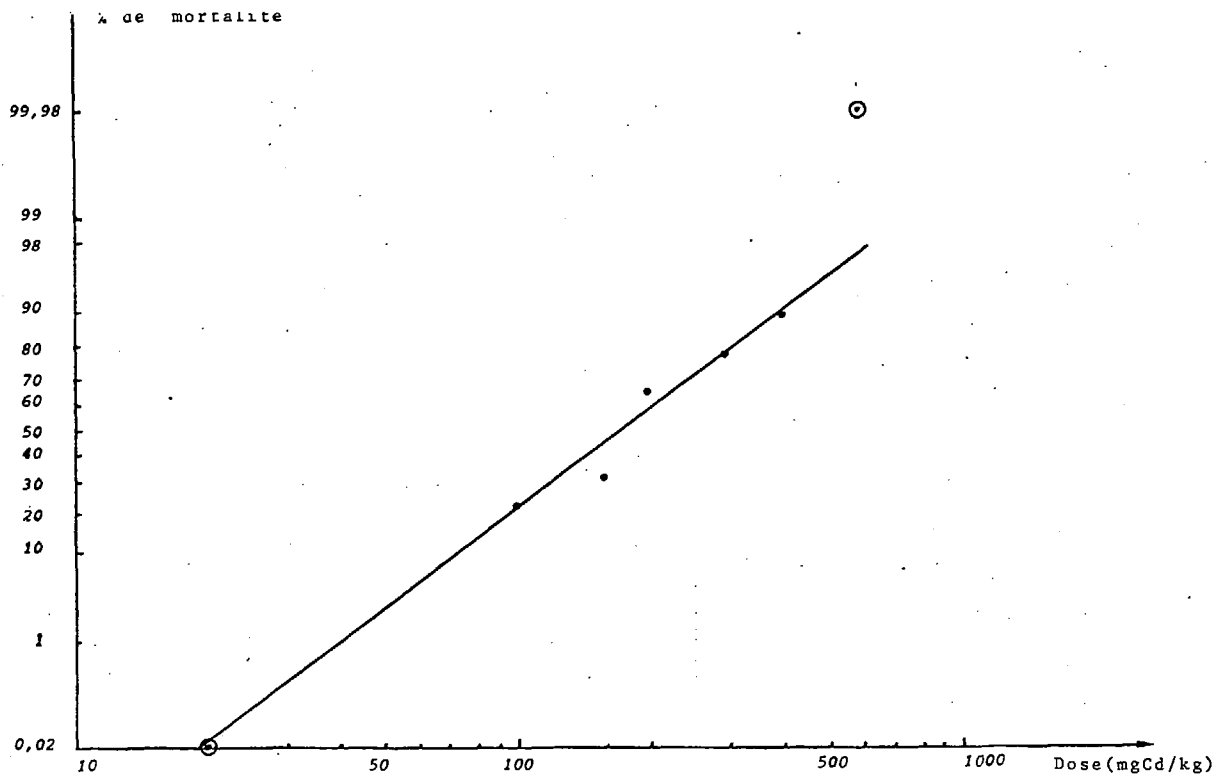


FIGURE I-1 : VARIATION DU POURCENTAGE DE MORTALITE EN FONCTION DE LA DOSE INGEREE. ACETATE DE CADMIUM, METHODE DE LITCHFIELD ET WILCOXON,

TABLEAU 1-3 : MORTALITE CUMULEE APRES INGESTION D'ACETATE DE CADMIUM.

| Dose | Temps(jour) | | | | | | |
|-------------|-------------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 100 mgCd/kg | 2/10 | 2/10 | - | - | - | - | - |
| 150 mgCd/kg | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 1/10 | 2/10 | 2/10 | 3/10 |
| 200 mgCd/kg | 1/9 | 1/9 | 1/9 | 3/9 | 6/9 | - | - |
| 300 mgCd/kg | 5/10 | 6/10 | 6/10 | 6/10 | 8/10 | - | - |
| 400 mgCd/kg | 1/10 | 4/10 | 4/10 | 9/10 | - | - | - |
| 600 mgCd/kg | 10/10 | - | - | - | - | - | - |

Les résultats obtenus et les différentes valeurs calculées pour appliquer la méthode de LITCHFIELD et WILCOXON sont reportés dans le tableau 1-4.

Le tracé de la droite (figure 1-1) est déterminé à partir des données expérimentales en omettant les doses ayant entraîné les effets 0 et 100%. Cependant lors du calcul de χ^2 , ces deux doses interviennent par les valeurs des pourcentages corrigés. Dans notre cas, il n'a pas été tenu compte de la dose de 20 mg/kg les tables en notre possession ne permettant pas le calcul du pourcentage corrigé.

TABLEAU 1-4 : DETERMINATION DE LA DL₅₀ PAR LA METHODE DE LITCHFIELD ET WILCOXON.

| Dose (mgCd/kg) | Mortalité 7 jours | P _i | \hat{P}_i | P _i - \hat{P}_i | Contribution au χ^2 |
|----------------|-------------------|----------------|-------------|------------------------------|--------------------------|
| 20 | 0/10 | 0% | - | - | - |
| 100 | 2/10 | 20% | 18% | 2 | 0,0025 |
| 150 | 3/10 | 30% | 39% | 9 | 0,033 |
| 200 | 6/9 | 67% | 58% | 9 | 0,033 |
| 300 | 8/10 | 80% | 80% | - | - |
| 400 | 9/10 | 90% | 90% | - | - |
| 600 | 10/10 | 100% (99,1) | 97,4% | 1,7 | 0,011 |

- Nombre d'animaux testés $N = 59$
- Nombre de doses $K = 6$ d'où un nombre de degrés de liberté égal à $n = 4$.

Valeur de χ^2 expérimental

La somme des contributions au χ^2 (somme des résultats de la sixième colonne) est égale à 0,079 d'où une valeur de χ^2_0 égale à 0,79. Cette valeur étant inférieure à celle du χ^2 théorique pour quatre degrés de liberté, au seuil de probabilité de 5%, la droite tracée (figure 1-1) peut être considérée comme bien ajustée aux données de l'expérience. D'où :

$$\begin{aligned} DL_{84\%} &= 329 \text{ mgCd/kg} \\ DL_{50\%} &= 176 \text{ mgCd/kg} \\ DL_{16\%} &= 94 \text{ mgCd/kg} \end{aligned}$$

Calcul de la fonction de pente S

$$S = \frac{1}{2} \left\{ \frac{DL_{84}}{DL_{50}} + \frac{DL_{50}}{DL_{16}} \right\} = 1,870$$

- Rapport entre la plus grande et la plus petite dose testées $R = 6$ d'où $A = 1,28$ (nomogramme 3).

- Limites de confiance au seuil de 5% ;

$$f_S = A \cdot 10^{(K-1)/K\sqrt{N'}} = 1,39 \text{ (nomogramme 2).}$$

$$S = 1,870 \text{ (1,345 - 2,59)}$$

Intervalle de confiance pour la DL_{50} ($p = 0,05$)

- Nombre d'animaux testés donnant un pourcentage de mortalité compris entre 16 et 84% (ces deux valeurs non comprises) :

$$N' = 39$$

$$f_{DL_{50}} = S^{2,77/\sqrt{N'}} = 1,32 \text{ (nomogramme 2)}$$

- Limite inférieure $DL_{50}/f_{DL_{50}} = 133 \text{ mgCd/kg}$
- Limite supérieure $DL_{50} \times f_{DL_{50}} = 239 \text{ mgCd/kg}$

$$(DL_{50})_{7\text{jours}} = 176 (133 - 239) \text{ mgCd/kg}$$

3. CONCLUSION

L'étude de la toxicité du cadmium, à la suite d'une ingestion unique d'acétate de cadmium, a été réalisée chez le rat wistar. Elle nous a permis de déterminer la dose létale 50% en 7 jours ainsi que la dose infralétale, c'est-à-dire la plus forte dose ne déterminant aucune mortalité, quelle que soit la durée de l'observation.

TABLEAU 1-5 : DOSES LETALES DE DIFFERENTS SELS DE CADMIUM, CHEZ LE RAT.

| COMPOSÉ | DOSE LÉTALE | | AUTEURS |
|----------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| CHLORURE | DL ₅₀ | 88 MG SEL/KG | MERK (*) |
| | DL ₅₀ | 88 MG SEL/KG | LEHMAN (**) |
| | DL ₅₀ | 141 MG Cd /KG | SPORN & ALL. (40) |
| | (DL ₅₀) ^{14 J} | 225 MG Cd /KG (194-261) | KOTSONIS & ALL. (24) |
| SULFATE | (DL ₅₀) ^{24 H} | 202,9 ± 151,7 MG Cd/KG | G. SILVE-MAMY (39) |
| | (DL ₅₀) ^{24 H} | 0,602 mM /KG (0,294-1,229) | CAJOLLE & ALL. (5) |
| ACÉTATE | (DL ₅₀) ^{7 J} | 176 MG Cd/KG (133-239) | NOS RESULTATS |

* Cité par G. SILVE-MAMY (39).

Le tableau 1-5 rapporte les doses létales des divers composés du cadmium, avancées par différents auteurs. Mis à part les résultats de MERK et LEHMAN dont on ne connaît pas la formule du "sel", les résultats sont comparables d'un sel à l'autre, ce qui indique bien que c'est le cation Cd^{2+} et non l'anion qui l'accompagne, qui est porteur de la toxicité.

Les résultats obtenus sont en accord avec ceux publiés précédemment, en particulier par KOTSONIS et KLAASEN (24) qui ont utilisé la même méthode de calcul pour une intoxication par voie orale avec du chlorure de cadmium.

La détermination de la dose infralétale étant impossible à partir de la méthode de LITCHFIELD et WILCOXON, nous avons estimé cette dernière à 20 mgCd/kg, les animaux ayant reçu cette dose ont survécu plusieurs mois après l'ingestion.

C H A P I T R E I I

ETUDE DE L'ABSORPTION GASTRO-INTESTINALE DU CADMIUM

Nous avons étudié, chez le rat wistar, la distribution et l'élimination du cadmium après administration par voie orale, sous forme d'acétate, dans trois cas :

- à la suite d'une ingestion unique à la dose infra-létale (20 mgCd/kg) ;

- après intoxication par doses répétées pendant 1, 2, 3, 4 et 8 semaines, à la fréquence de six ingestions par semaine; étude de la fixation totale et étude de la fixation de la dernière dose ingérée, repérée par du cadmium-109. La quantité ingérée chaque jour correspond à la demi-dose infralétale (10 mgCd/kg) ;

- après intoxication par doses réitérées au vingtième de la dose infralétale (1 mgCd/kg) : étude de la fixation de la dernière dose ingérée.

1. ABSORPTION DES METAUX APRES INGESTION

L'ingestion des métaux^{ou} de leurs composés est surtout due à l'absorption de nourritures ou de boissons contaminées. Mais il faut aussi tenir compte du fait qu'une fraction souvent importante des particules métalliques déposées dans les voies respiratoires est transférée dans le tractus gastro-intestinal.

On sait que le transfert du métal de la lumière intestinale aux cellules épithéliales du tube digestif ne peut seul conduire à un transport ultérieur dans l'organisme. L'absorption du métal, c'est-à-dire son passage dans la circulation générale, va dépendre d'un grand nombre de facteurs tels que la nature chimique du composé ingéré, la composition du régime alimentaire, (teneur en calcium, en protéines dans le cas du cadmium), l'âge et les caractéristiques fonctionnelles du tube digestif.

La figure 2-1 représente les différentes voies empruntées par un métal introduit dans le tube digestif.

La quantité de métal retrouvée dans les matières fécales proviendra :

- de la fraction de la dose ingérée qui traverse le tube digestif sans être absorbée ;

- de l'excrétion nette par le tractus gastro-intestinal, c'est-à-dire de la fraction qui a été excrétée dans le tube digestif par les différentes glandes ou par la bile, moins la fraction qui est réabsorbée.

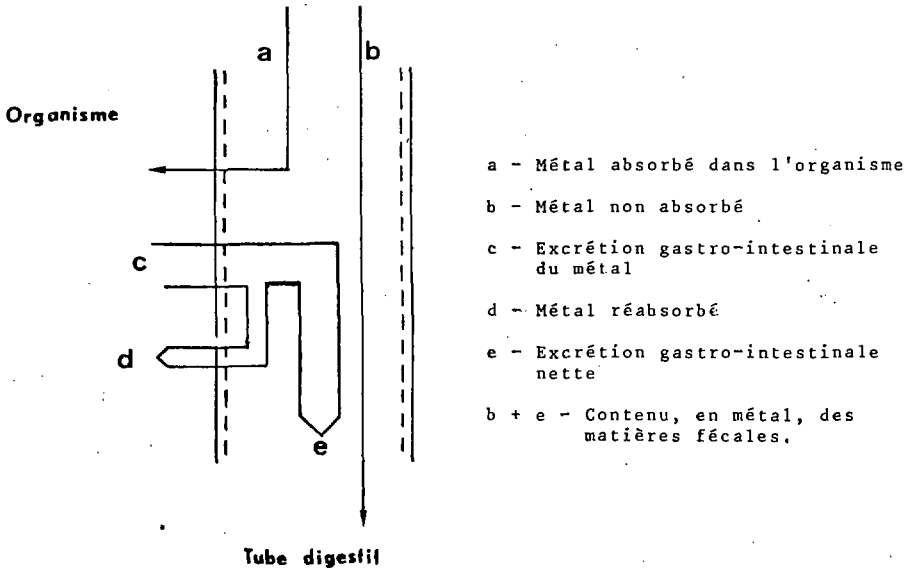


FIGURE 2-1 : PRINCIPALES VOIES EMPRUNTEES PAR UN METAL INTRODUIT DANS LE TUBE DIGESTIF, D'APRES (44).

2. MATERIELS ET METHODES

L'étude a été réalisée sur des rats wistar d'un poids moyen de 200 g en début de traitement. Le cadmium a été administré à la sonde gastrique sous forme d'acétate $[(CH_3COO)_2Cd + 2H_2O]$. Pour chaque rat, le volume ingéré a été de 0,5 ml par jour. Le cadmium-109 a été utilisé comme traceur, l'activité ingérée étant en moyenne de $4,63 \cdot 10^5$ Bq (12,5 μ Ci).

Aux échéances prévues, 4 à 8 animaux, mâles et femelles en proportion égale, sont sacrifiés. Les organes suivants sont prélevés : foie, poumons, coeur, reins, rate, gonades ainsi qu'un os long. L'étude de la cinétique sanguine après ingestion unique d'acétate de cadmium, a été réalisée, après ponction cardiaque, sur un autre lot d'animaux.

Détection et amplification

Analyse des impulsions

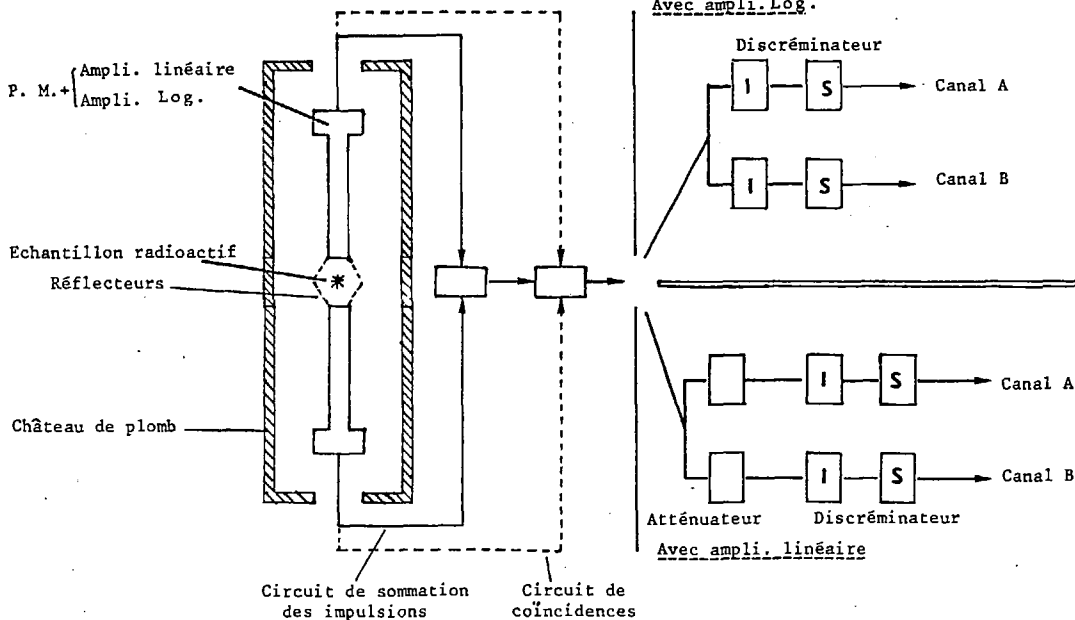
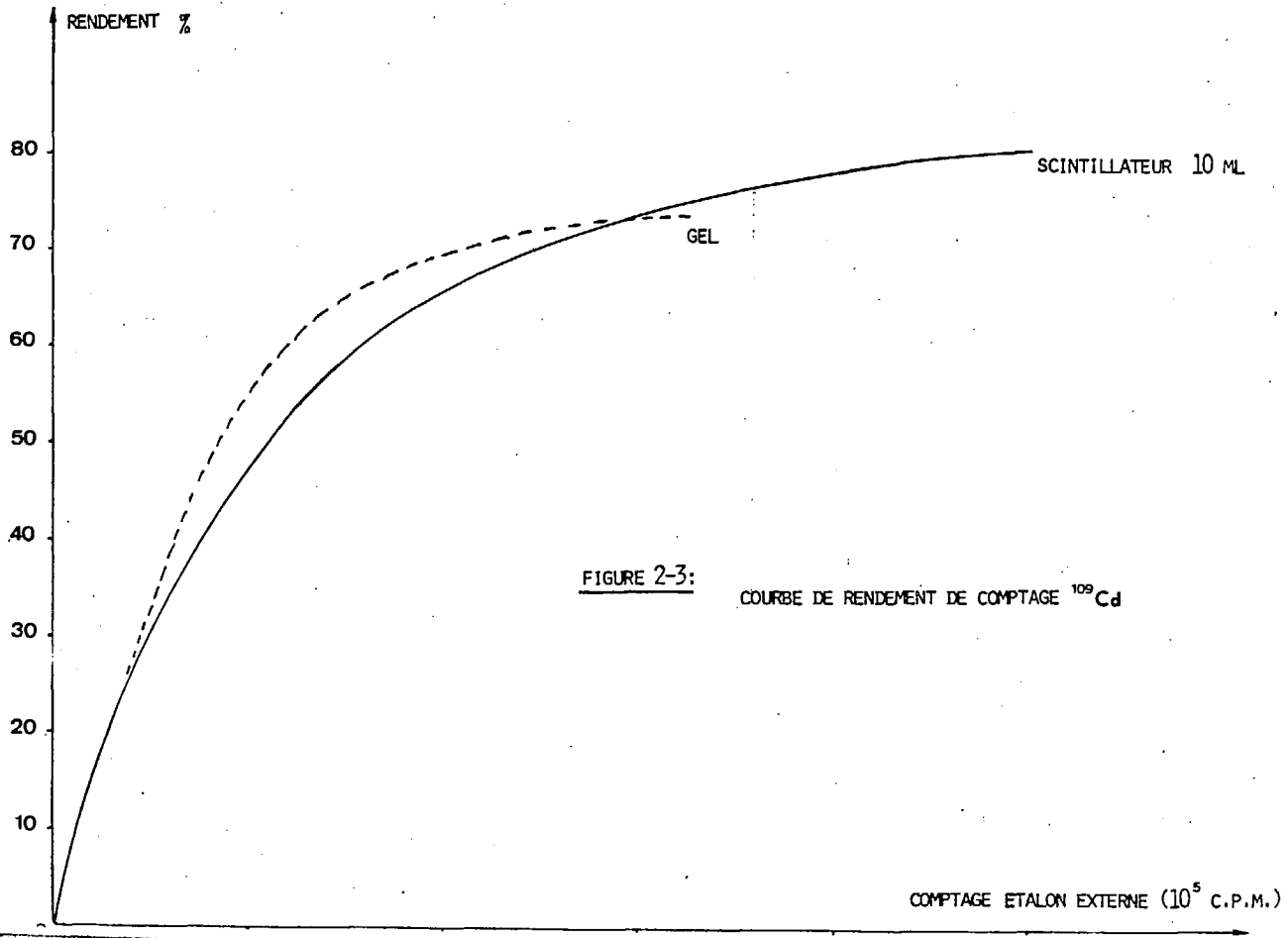


FIGURE 2-2 : SCHEMA DE PRINCIPE D'UN COMPTEUR A SCINTILLATION LIQUIDE.



1) Mesure des activités

Les mesures ont été effectuées avec un spectromètre à scintillation liquide (Tricarb, modèle 2311, Packard). L'appareil comprend (figure 2-2) :

- deux photomultiplicateurs à cathode bialcaline, placés de part et d'autre de l'échantillon ;

- un circuit de coïncidence dont le temps de résolution est de 25.10^{-9} secondes, permettant d'éliminer les impulsions parasites.

Après amplification, les impulsions des deux photomultiplicateurs sont additionnées pour donner une impulsion résultante qui va être introduite dans un circuit analysant les hauteurs d'énergie. Le spectromètre utilisé est à trois canaux indépendants.

Mesure de l'efficacité du compteur. Courbe de rendement

Chaque solution d'organes, de liquides biologiques présente des caractéristiques d'extinction de la scintillation. Pour pouvoir comparer les résultats entre eux, on doit connaître l'efficacité de comptage.

Pour déterminer la courbe de rendement, on utilise la méthode de l'étalon externe.

La source radioactive utilisée est une bille de radium 226 ayant une activité de 20 μCi ($7,4.10^5$ Bq),

La courbe de rendement a été déterminée dans deux cas (figure 2-3) :

- liquide scintillant (Instagel, Packard) 10 ml ;
- gel : scintillateur + eau (8 ml + 2 ml),

2) Préparation des échantillons

La scintillation en milieu liquide n'a de valeur que si l'on peut mettre en contact intime le scintillateur et l'échantillon radioactif. Chaque échantillon biologique sera traité de façon à ce que cette condition soit réalisée.

Organes. Tous les tissus ont été séchés par tamponnage du sang avec du papier filtre, puis pesés et hachés. Un prélèvement de 100 à 200 mg servira au dosage. Afin de détruire les protéines qu'ils contiennent, les échantillons sont mis en contact à froid avec 0,5ml de soluène (solution Packard) pendant une nuit. Ensuite ils sont placés soit en étuve à 60°C sur un agitateur de Kline, soit dans un bain marie agité jusqu'à dissolution complète.

Sérum. Le sang est recueilli sur héparine après ponction cardiaque. La mesure de l'activité sera effectuée sur 0,1 ml de sérum prélevé après centrifugation du sang total.

Purée globulaire. Les globules sont difficiles à traiter pour le comptage en scintillation liquide car ils contiennent des composés donnant une extinction chimique et une absorption optique de la scintillation. Ils seront traités de la façon suivante (33) :

- dénaturation de l'hémoglobine par le diméthyl-sulfoxyde (DMSO, 0,5 ml/ml de purée globulaire) ;

- décoloration par l'eau oxygénée à 110 volumes ;

- passage en étuve à 80° pendant 2 à 3 heures, puis à 100° pendant 1 heure afin d'éliminer l'excédent d'oxygène qui provoque un phénomène de chimiluminescence. Après refroidissement, les échantillons sont traités comme les prélèvements d'organes.

Os. Pour chaque animal, un os long de la cuisse a été prélevé, séché puis broyé. Un prélèvement de 100 mg est mis en suspension dans un gel formé de 8 ml de liquide scintillant et de 2 ml d'eau.

Matières fécales. Après séchage, elles sont pulvérisées finement puis décolorées par addition de 1 ml d'eau oxygénée à 110 volumes. Le comptage est effectué sur un prélèvement de 100 mg (poids sec) mis en suspension dans un gel identique à celui utilisé pour les os.

Urine. Un prélèvement de 0,2 ml, de la quantité produite pendant un temps donné, est mis en solution dans 10 ml de scintillateur, puis compté.

3) Etude statistique des résultats : test du C_1 de FISHER-YATES-TERRY(37)

Les tests statistiques normalement utilisés tel que le test du t de Student, nécessitent certaines hypothèses (normalité des distributions, égalité des variances ...) ceci d'autant plus que les échantillons sont petits. C'est pourquoi il a été mis en point toute une série de méthodes qui permettent de traiter les problèmes sans rien exiger des lois de probabilités des variables considérées. Ces méthodes sont appelées non paramétriques.

Nous avons utilisé la méthode de FISHER-YATES-TERRY caractérisée par l'utilisation d'une variable C_1 . Pour calculer cette variable on classe, par ordre croissant les valeurs expérimentales obtenues dans les deux échantillons d'effectifs n_x et n_y . On effectue un changement de variable en substituant à chaque rang la variable Z, espérance mathématique de la variable ayant même rang dans un échantillon d'effectif $N = n_x + n_y$ tiré au sort dans une population distribuée suivant une loi normale réduite. L'indice C_1 est la somme des valeurs de Z pour les différents éléments d'un des échantillons considérés. Des tables donnent la limite supérieure de la valeur absolue de C_1 pour des risques de 5% et 1% et différentes valeurs de n_x et n_y .

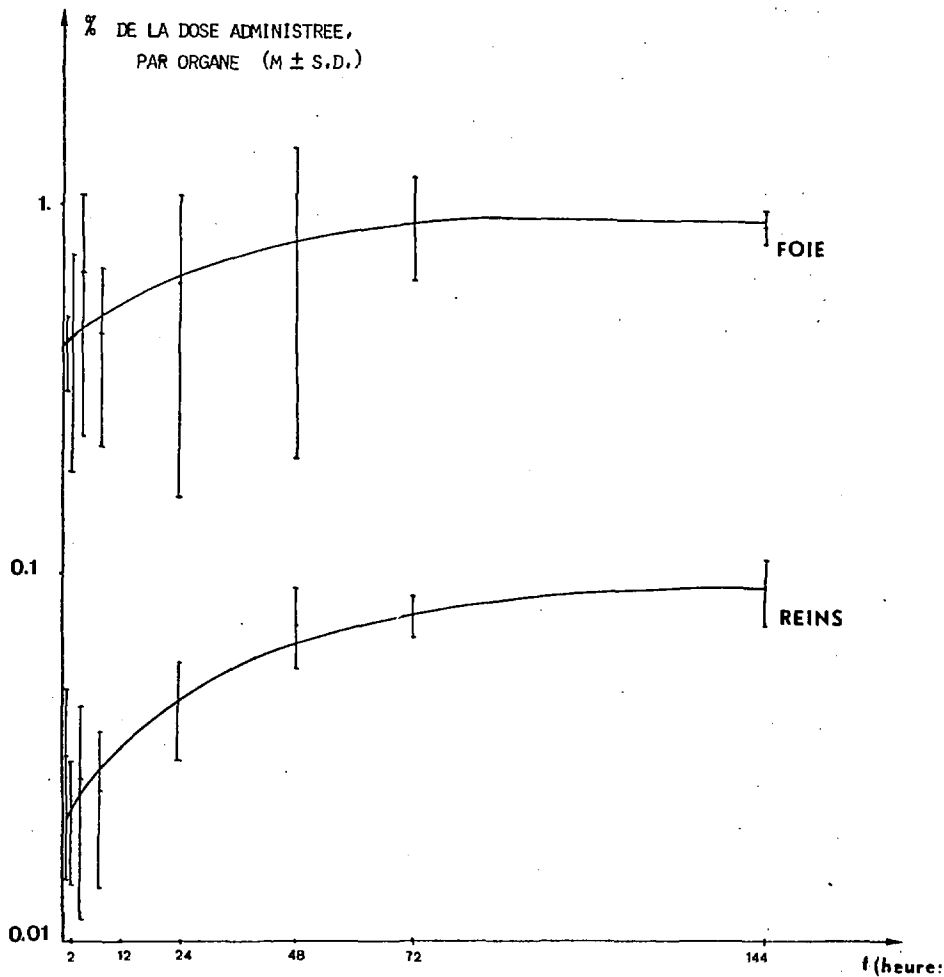


FIGURE 2-4: CINETIQUE DU ^{109}Cd DANS LE FOIE ET LES REINS.
VOIE ORALE - DOSE UNIQUE 20 MG Cd / KG

3. RESULTATS

1) Fixation

La détermination de la quantité de cadmium présente dans les organes du rat, après ingestion unique d'acétate de cadmium (20 mgCd/kg) montre qu'il se fixe de façon prépondérante dans le foie et dans les reins. Cette fixation atteint son maximum 72 heures après l'intoxication et reste pratiquement constante jusqu'à 6 jours (tableau 2-1) (figure 2-4). Les activités dans les autres organes examinés (poumons, coeur, rate, gonades) ainsi que dans les os restent très faibles et correspondent à des taux voisins de $10^{-3}\%$ de la dose ingérée.

TABLEAU 2-1 : POURCENTAGE DE L'ACTIVITE ^{109}Cd DANS LES ORGANES DU RAT, ET ELIMINE PAR LES MATIERES FECALES. VOIE ORALE. DOSE UNIQUE 20 mgCd/kg.

| Echéance Organe | 1h | 2h | 4h | 8h | 24h | 48h | 72h | 6j |
|------------------------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| Foie | $0,4 \pm 9,10^{-2}$ | $0,46 \pm 0,27$ | $0,65 \pm 0,42$ | $0,45 \pm 0,23$ | $0,61 \pm 0,45$ | $0,81 \pm 0,6$ | $0,91 \pm 0,29$ | $0,87 \pm 0,1$ |
| Rein ($\times 10^{-2}$) | $3,2 \pm 1,6$ | $2,25 \pm 0,83$ | $2,75 \pm 1,61$ | $2,53 \pm 1,13$ | $4,48 \pm 1,2$ | $7,2 \pm 1,8$ | $7,6 \pm 0,9$ | $9 \pm 1,8$ |
| Matières fécales | - | - | $4,8 \cdot 10^{-2}$ | 4,65 | 15,1 | 77,9 | 84,3 | (100) |

L'étude de la cinétique sanguine a montré que le cadmium se retrouve très rapidement à la fois dans le plasma (figure 2-5) et dans la purée globulaire. Cependant les faibles activités détectées et les rendements de comptage obtenus ne permettent pas de déterminer correctement l'évolution dans le temps des quantités fixées dans les globules.

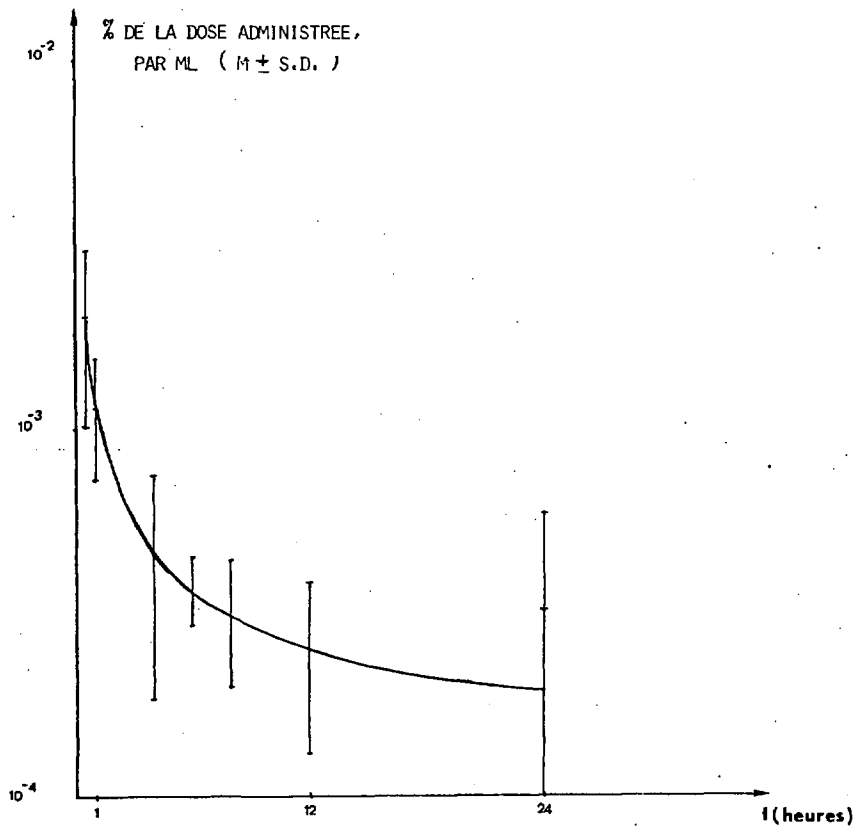


FIGURE 2-5:

CINETIQUE PLASMATIQUE DU ^{109}Cd
VOIE ORALE - DOSE UNIQUE 20 MG Cd / KG

Lors d'intoxication par doses réitérées (10 mgCd/kg) la dernière dose ingérée (repérée par marquage au ^{109}Cd) présente des taux de fixation dans le foie, après 1, 2 et 3 semaines de traitement par l'acétate de cadmium, qui sont significativement inférieures (test du C_1) à ceux obtenus à la suite d'une ingestion unique. Dans le cas du foie, après 4 et 8 semaines de traitement ainsi que pour les reins à toutes les échéances étudiées, une différence significative n'a pu être mise en évidence (tableau 2-2).

TABLEAU 2-2 : FIXATION DE LA DERNIÈRE DOSE INGEREE APRES PLUSIEURS SEMAINES D'INTOXICATION A L'ACETATE DE CADMIUM (10 mgCd/kg (6 jours/semaine). SACRIFICE 72 heures APRES LA DERNIERE INGESTION.

| | FOIE % par organe | | REINS $\times 10^{-2}$ % par organe | |
|------------|----------------------|-----------|--|------|
| TÉMOINS | 0,82 ± 0,18 | | 9,2 ± 1,7 | |
| 1 SEMAINE | 0,38 ± 0,18 | S. p=0,01 | 8,5 ± 3,6 | N.S. |
| 2 SEMAINES | 0,46 ± 0,19 | S. p=0,01 | 7,9 ± 1,9 | N.S. |
| 3 SEMAINES | 0,48 ± 0,14 | S. p=0,01 | 8,7 ± 2,0 | N.S. |
| 4 SEMAINES | 0,63 ± 0,31 | N.S. | 7,8 ± 2,1 | N.S. |
| 8 SEMAINES | 0,54 ± 0,33 | N.S. | 7,9 ± 3,2 | N.S. |

Si le cadmium est ingéré à une dose vingt fois plus faible (1 mgCd/kg), après 4 semaines, le pourcentage de la dose ingérée fixé au niveau des reins est significativement plus élevé que chez les animaux intoxiqués à la demi-dose infralétale pendant le même temps (tableau 2-3).

TABLEAU 2-3 : FIXATION DE LA DERNIERE DOSE INGEREE (AcCd + ^{109}Cd) APRES 2, 4 ET 5 SEMAINES D'INTOXICATION A L'ACETATE DE CADMIUM 1 mgCd/kg (6 jours/semaine). SACRIFICE 72 HEURES APRES LA DERNIERE INGESTION. COMPARAISON AVEC LES VALEURS OBTENUES POUR LES MEMES ECHEANCES LORS DE L'INTOXICATION PAR DOSES REITEREES A LA DEMI-DOSE INFRALETALE.

| | FOIE % par organe | | REINS $\times 10^{-2}$ % par organe | |
|--------------|----------------------|------|--|-------------|
| 2 SEMAINES | 0,26 + 0,10 | N.S. | 5,9 + 2,6 | N.S. |
| 4 SEMAINES : | 0,59 + 0,25 | N.S. | 13,4 + 2,4 | S. $p=0.01$ |
| 5 SEMAINES | 0,49 + 0,15 | | 15 + 1,9 | |

TABLEAU 2-4 : FIXATION TOTALE DANS LE FOIE ET LES REINS APRES 1, 4 6 ET 8 SEMAINES D'INTOXICATION PAR VOIE ORALE (10 mgCd/kg ; 6 jours/semaine).

| | FOIE (% dose, par organe) | REINS (10^{-2} % dose, par organe) |
|------------|---------------------------|---------------------------------------|
| 1 semaine | 0,45 \pm 0,09 | 6,2 \pm 1,1 |
| 4 semaines | 0,37 \pm 0,03 | 5,5 \pm 1,5 |
| 6 semaines | 0,65 \pm 0,16 | 12,5 \pm 1 |
| 8 semaines | (0,74) | (13,9) |

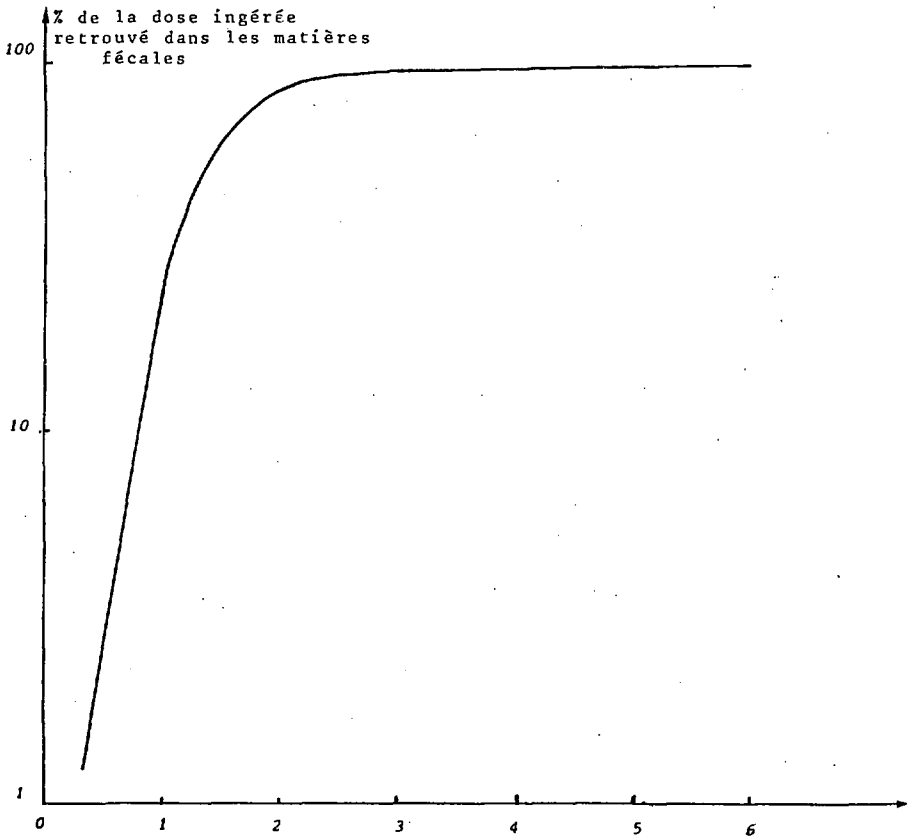


FIGURE 2-6 : COURBE D'ELIMINATION FECALE CUMULEE DU CADMIUM. VOIE ORALE. DOSE UNIQUE 20 mgCd/kg.

2) Elimination

Que ce soit après une ingestion unique ou après ingestion quotidienne pendant plusieurs semaines, l'élimination urinaire a toujours été insignifiante tandis que l'élimination par les matières fécales a toujours été importante (figure 2-6).

Elimination biliaire

Les rats sont anesthésiés au carbonate d'éthyle intra-musculaire (0,25 ml par 100 g de poids corporel d'une solution aqueuse à 50%). Après laparotomie, une fistule biliaire est réalisée sur le canal cholédoque où l'on introduit l'extrémité d'un cathéter. La bile est ainsi recueillie par simple écoulement dans les flacons de comptage, toutes les heures.

Les résultats obtenus montrent que l'élimination biliaire bien que très faible se produit dans les premières 8 heures suivant l'ingestion (tableau 2-5).

TABLEAU 2-5 : ELIMINATION BILIAIRE. ACTIVITE DANS LA BILE, APRES INGESTION DE $6,6 \cdot 10^5$ Bq de ^{109}Cd .

| Temps | 45mn-1h | 1-2h | 2-3h | 3-4h | 4-5h | 5-6h | 6-7h | 7-8h |
|---------------|---------|------|------|------|------|------|------|------|
| Activité (Bq) | 0,5 | 2,4 | 3,6 | 6,3 | 8,5 | 5,9 | 3,9 | 2,2 |

4. CONCLUSION

L'étude du devenir du cadmium dans l'organisme à la suite de l'ingestion d'une dose de 20 mgCd/kg sous forme d'acétate a montré que le cadmium était très faiblement absorbé. Six jours après l'ingestion près de 100% de la dose ingérée a été retrouvée dans les

matières fécales. Dans les organes, le métal se fixe principalement dans le foie et dans les reins avec des taux de fixation respectivement égaux à 0,91% et 7,2.10⁻²%, 72 heures après l'intoxication. Ce taux restera pratiquement constant jusqu'à 6 jours après l'ingestion. Ces résultats sont compatibles avec ceux obtenus par MOORE et al. (28) qui ont montré que la rétention du cadmium dans le corps entier, en fonction du temps, pourrait être divisée en deux phases : une phase d'élimination rapide (0 à 10 jours) correspondant au transit du cadmium non absorbé dans le tractus gastro-intestinal ; suivie d'une phase d'élimination lente. L'analyse de cette composante lente a conduit à une période biologique de 206 jours pour le cadmium administré par voie orale.

La majeure partie du cadmium qui s'accumule dans le foie et dans les reins est liée à une protéine spécifique (Cd Binding protein ou métallothionéine) dont la synthèse est induite lors du passage de l'élément dans l'organisme (49, 50).

L'administration quotidienne de cadmium à la demi-dose infralétale (10 mgCd/kg) a montré qu'il faut prolonger le traitement pendant 4 semaines pour que les taux de fixation dans le foie soient identiques à ceux obtenus après ingestion unique. Dans le cas des reins, quelle que soit la durée du traitement, les pourcentages fixes ne sont jamais significativement différents de ceux obtenus après ingestion unique. Dans le foie, la synthèse de la métallothionéine ne serait donc induite de façon suffisante qu'après 3 à 4 semaines de traitement.

Si le cadmium est administré quotidiennement à la dose de 1 mgCd/kg, il semble se fixer dans les reins de façon plus importante que lors d'une intoxication à la demi-dose infralétale. Dans le cas de faibles niveaux de contamination, la synthèse de la métallothionéine n'est peut être pas en cause et l'accumulation rénale proviendrait seulement de l'affinité du cadmium pour certaines métalloenzymes (4, 7).

L'étude de la cinétique sanguine au cours des premières 24 heures suivant l'ingestion, a montré un passage très rapide du cadmium dans le sang. L'élimination biliaire est très précoce, dans les premières 8 heures suivant l'ingestion. Cependant la bile ne représenterait qu'une voie de transit sans élimination pour le cadmium, la muqueuse intestinale réabsorbe le métal qui se retrouve dans la circulation générale (6).

L'élimination urinaire reste très faible même après 3 semaines d'intoxication. L'élimination du cadmium par l'urine ne deviendrait importante qu'après atteinte rénale (2, 16, 32, 46) qui conduirait également à une augmentation rapide des quantités fixées dans le foie et les reins (42).

La faible fixation du cadmium au niveau d'un os long ne permet pas d'expliquer ni l'ostéoporose mise en évidence chez le rat (52) ni les pseudo-fractures décelées chez les japonais atteints du mal de Itaï-Itaï. Ces deux phénomènes proviendraient d'une modification du métabolisme calcique provoquée par l'ingestion de cadmium (1, 14).

CHAPITRE III

ETUDE DE L'ABSORPTION PULMONAIRE DU CADMIUM

Nous avons étudié l'absorption du cadmium après inhalation de particules d'oxyde de cadmium et son influence sur l'absorption digestive d'un composé soluble tel que l'acétate de cadmium.

1. ABSORPTION DES METAUX APRES INHALATION SOUS FORME PARTICULAIRE

Le tube digestif et le système respiratoire sont les deux principales voies d'entrées des métaux dans l'organisme. La voie pulmonaire prendra toute son importance aussi bien dans le cas de l'exposition professionnelle que dans le cas d'une exposition due soit à

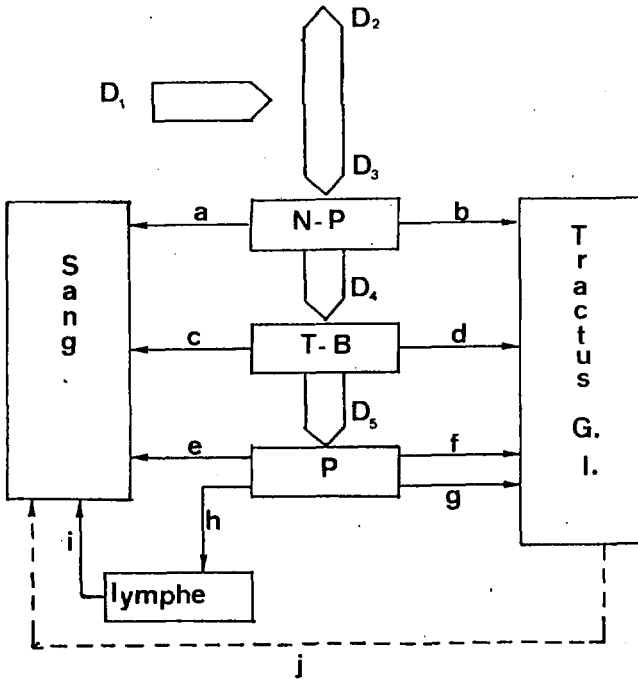


FIGURE 3-1 : COMPORTEMENT DES POUSSIÈRES METALLIQUES INTRODUITES DANS LE SYSTEME RESPIRATOIRE (43).

D_1 = quantité de poussière inhalée
 D_2 = quantité exhalée
 D_3 = quantité déposée dans le compartiment N-P
 D_4 = quantité déposée dans le compartiment T-B
 D_5 = quantité déposée dans le compartiment P

f = phagocytose des particules déposées dans les alvéoles, par les macrophages et transport vers le T. G. I.
g = identique à f mais phénomène plus lent
h = transport vers le système lymphatique
i = transport de la lymphe vers le sang
j = absorption gastro-intestinale des particules éliminées par les processus b, d, f, g.

- Absorption rapide directement dans le sang à partir des compartiments NP(a), TB(c), P(e).
- Clearance mucociliaire vers le tube digestif à partir des compartiments NP(b), TB(d).

la pollution de l'air soit au tabac. Le métal ou ses composés peuvent pénétrer dans le système respiratoire sous forme de particules, de gaz ou de vapeurs. Nous avons étudié plus spécialement le cas de l'inhalation de particules métalliques.

L'absorption du métal va être gouvernée par trois phénomènes :

- dépôt,
- clearance muco-ciliaire,
- clearance alvéolaire.

Le système respiratoire pourra être décrit par un schéma à trois compartiments (figure 3-1).

a) Compartiment naso-pharyngé (N-P) correspondant à la partie supérieure du système respiratoire.

b) Compartiment trachéo-bronchial (T-B) comprenant la trachée et l'arbre bronchique jusqu'aux bronchioles terminales. Ces deux compartiments sont considérés comme représentatifs de la surface épithéliale du système respiratoire qui est ciliée et couverte de mucus.

c) Compartiment pulmonaire (P) correspondant à la partie fonctionnelle des poumons (alvéoles).

1) Dépôt

Le dépôt des particules dans le système respiratoire va être régi par des phénomènes tels que sédimentation, diffusion, condensation. L'importance de ces différents processus va être liée aux caractéristiques physiques des particules (taille, densité). Le dépôt dépendra également des caractéristiques de la respiration incluant la voie d'inhalation (nez, bouche), le volume mort et le débit respiratoire.

2) Clearance par la muqueuse ciliée

Elle se produit à partir des compartiments N-P et T-B et va entraîner le transport des particules vers le tractus gastro-intestinal ou entraîner leur expectoration. La fraction des particules allant dans ces deux compartiments n'est généralement pas absorbée de façon importante sauf dans le cas de sels très facilement solubles.

3) Clearance alvéolaire

Elle pourra se dérouler suivant plusieurs processus :

- transport des particules du compartiment alvéolaire vers la muqueuse ciliée et ensuite rejet vers le tube digestif ou expectoration. La phagocytose par les macrophages alvéolaires joue probablement un rôle important dans ce phénomène.;

- passage du métal dans le tissu pulmonaire ;

- passage du métal dans le système lymphatique et dans le sang, avec transport ultérieur vers les autres tissus.

2. MATERIELS ET METHODES

Les expériences sont faites sur des rats mâles et femelles wistar d'un poids moyen de 150 grammes en début d'intoxication. Les animaux sont exposés à des microparticules d'oxyde de cadmium obtenues par pyrolyse à 650°C d'aérosols d'acétate de cadmium à 0,2%. Le diamètre de 93 à 100% des particules de cadmium est inférieur ou égal à 3 µm.

Description de l'appareillage (figure 3-2)

Le dispositif expérimental utilisé comprend :

- une alimentation à air comprimé. Un manodétendeur maintient constante la pression de l'air (2 bars), une partie (L) est dirigée vers le nébuliseur afin d'obtenir l'aérosol d'acétate de cadmium. Une autre partie (H) pénètre entre les deux réfrigérants afin de diluer l'aérosol ;

- un nébuliseur en verre Jouan (A). Le nébuliseur est alimenté en solution aqueuse de cadmium à l'aide d'une pompe péristaltique (I). Le niveau dans le nébuliseur est maintenu constant à l'aide d'un trop-plein soudé sur les parois de l'appareil ;

- un four tubulaire (B) avec régulation thermique ;

- deux réfrigérants. Le premier long de 25 cm est alimenté à l'eau de la ville. Le deuxième (D) long de 20 cm est alimenté par une saumure de calcium refroidie à l'aide d'une sonde cryogénique (G) ;

- l'enceinte d'intoxication (E) comportant 12 trous. Onze serviront pour la mise en place des conteneurs à rats (F). Le douzième trou (J) va recevoir un filtre millipore Hawp qui permettra de connaître la quantité d'oxyde de cadmium arrivée au niveau de la tête du rat.

La durée d'exposition journalière est de 30 minutes pendant 4, 8 et 12 semaines (5 jours/semaine). La quantité de cadmium inhalée par les animaux a été évaluée par la formule de GUYTON (19) (tableau 3-1).

Ces intoxications ont été réalisées dans le laboratoire de toxicologie (Professeur BOUDENE) du Centre d'Etudes Pharmaceutiques de CHATENAY-MALABRY (Université de PARIS-SUD).

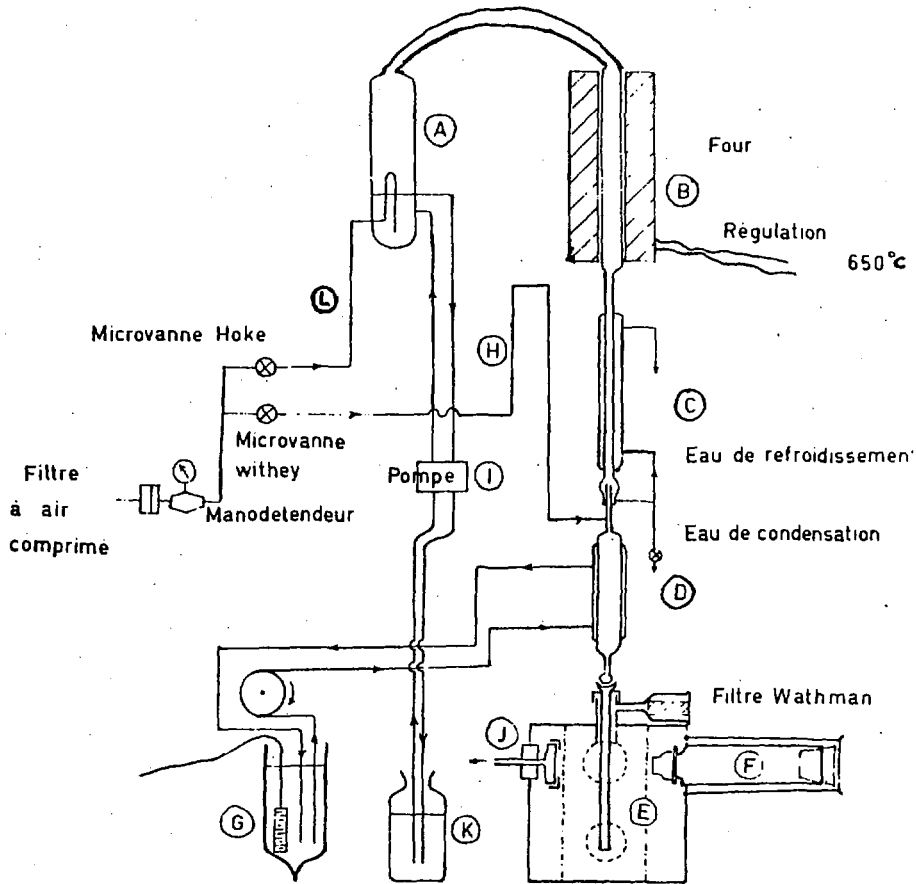


FIGURE 3-2 : DISPOSITIF EXPERIMENTAL UTILISE POUR L'INTOXICATION PAR VOIE RESPIRATOIRE.

TABLEAU 3-1 : QUANTITES DE CADMIUM PRESENTES DANS L'ENCEINTE D'INTOXICATION ET INHALEES PAR LES ANIMAUX.

| | mgCd/m ³ d'air | Cadmium inhalé µgCd/rat |
|-------------|---------------------------|----------------------------|
| 4 semaines | 0,917 | 63,4 |
| 8 semaines | 1,031 | 164,2 |
| 12 semaines | 0,898 | 235,4 |

Au terme de chaque période de traitement, les animaux sont divisés en deux groupes.

Sur le premier, 3 à 4 animaux, nous avons déterminé la quantité de cadmium présente au niveau des poumons, du foie et des reins 24 heures après la dernière exposition aux poussières d'oxyde de cadmium. Les dosages ont été effectués par spectrométrie d'absorption atomique avec une lampe à cathode creuse en cadmium.

Les animaux du deuxième groupe ont été intoxiqués par voie orale à la demi-dose infralétale (10 mgCd/kg) 24 heures après la dernière exposition aux poussières d'oxyde de cadmium. Le dosage du cadmium contenu dans les organes est effectué suivant la technique décrite précédemment en utilisant du ¹⁰⁹Cd comme traceur. Les rats sont sacrifiés 72 heures après l'ingestion.

Dosage par spectrométrie d'absorption atomique

L'échantillon mis en solution est vaporisé dans une flamme à haute température (air-acétylène dans le cas du cadmium) de telle façon que les atomes à un état d'énergie stable traversent un faisceau lumineux provenant d'une lampe émettant les raies caractéristiques du métal à doser (cadmium $\lambda = 228,8$ nm). Si l'échantillon contient le métal étudié, les atomes vont passer à un état d'énergie excité en absorbant la raie spécifique du métal émise par la

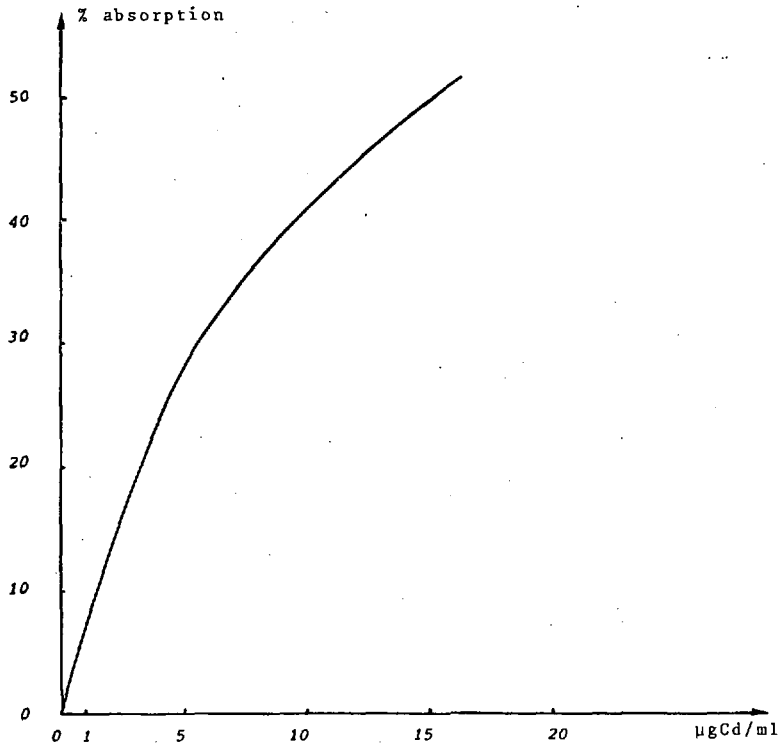


FIGURE 3-3 : COURBE D'ETALONNAGE DU SPECTROMETRE D'ABSORPTION ATOMIQUE.

lampe. La mesure de l'absorption permettra de déterminer la concentration du métal dans la solution étudiée, après étalonnage du dispositif (figure 3-3).

Préparation des échantillons

La technique est utilisée pour les poumons et les reins pris en totalité et sur un prélèvement de foie d'environ 1,4 à 2 grammes.

Après séchage en étuve, les organes sont mis en contact à froid avec 10 ml d'acide nitrique pendant une nuit. Après un chauffage léger permettant le démarrage de la minéralisation, les flacons sont mis au bain de sable à 180°C pendant 2 jours minimum, en ajoutant de temps en temps quelques gouttes d'eau oxygénée à 110 volumes. En fin de minéralisation, la solution est pratiquement incolore.

Pour le dosage, le minéralisat est réduit à 2 ml environ, refroidit puis replit avec de l'eau distillée. En général, le volume est ajusté à 10 ml. La même technique sera utilisée pour les filtres.

Les dosages ont été effectués sur un spectromètre d'absorption atomique PERKIN-ELMER 403S.

3. RESULTATS

Les quantités de cadmium fixées et les taux de fixation correspondants dans les poumons, le foie et les reins de rats intoxiqués pendant 4, 8 et 12 semaines par des poussières d'oxyde de cadmium, sont reportées dans le tableau 3-2. Au niveau des poumons et des reins, les pourcentages de la quantité de cadmium inhalée, évalués par la formule de GUYTON, semblent indépendants de la durée de l'intoxication. Dans le cas du foie, un seul résultat a pu être obtenu pour 8 semaines d'intoxication à cause d'une précipitation de la

solution lors de la réduction du minéralisat.

TABLEAU 3-2 : INTOXICATION PAR VOIE RESPIRATOIRE. OXYDE DE CADMIUM.
QUANTITE DE CADMIUM FIXEE PAR ORGANE.

| | POUMONS | | | FOIE | | | REINS | | |
|-------------|---------|--------|------|------|--------|-----|-------|--------|-----|
| | µG/G | µG/ORG | % | µG/G | µG/ORG | % | µG/G | µG/ORG | % |
| 4 SEMAINES | 8,4 | 9,7 | 16,3 | - | - | - | - | - | - |
| 8 SEMAINES | 15 | 22.6 | 13.7 | 1,45 | 13 | 7,9 | 2,8 | 5,7 | 3,4 |
| 12 SEMAINES | 22,7 | 34 | 14 | - | - | - | 3,2 | 7 | 3 |

L'étude de l'absorption orale de l'acétate de cadmium (10 mgCd/kg) après 4, 8 et 12 semaines d'intoxication par voie respiratoire nous a conduit à déterminer les taux de fixation reportés dans le tableau 3-3. La comparaison des valeurs obtenues dans un lot d'animaux non intoxiqués par voie respiratoire et celles déterminées chez les animaux intoxiqués pendant 4, 8 et 12 semaines, n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative au seuil de probabilité de 5% (test du C_1 de FISHER-YATES-FERRY). Cependant dans le cas du foie pour 4 et 12 semaines, et des reins après douze semaines d'intoxication, les valeurs du C_1 correspondent à la limite supérieure donnée par les tables pour un risque de 5%. Un nombre plus grand d'animaux devrait permettre de préciser la signification de l'écart observé

dans les deux populations.

TABLEAU 3-3 : FIXATION D'UNE DOSE INGÉREE (10 mgCd/kg) APRES INTOXICATION PAR VOIE RESPIRATOIRE. SACRIFICE 72 HEURES APRES L'INGESTION.

| | FOIE % | | REINS % | |
|-------------|--------|------|---------------------|------|
| TÉMOINS | 0,82 | | $9,2 \cdot 10^{-2}$ | |
| 4 SEMAINES | 0,23 | N.S. | $6,0 \cdot 10^{-2}$ | N.S. |
| 8 SEMAINES | 1,15 | N.S. | $5,8 \cdot 10^{-2}$ | N.S. |
| 12 SEMAINES | 1,55 | N.S. | $5,5 \cdot 10^{-2}$ | N.S. |

L'étude de l'élimination urinaire a montré qu'elle restait toujours négligeable en ce qui concerne le cadmium administré par voie orale.

4. CONCLUSION

L'exposition répétée à des particules d'oxyde de cadmium pendant 4, 8 et 12 semaines conduit à des pourcentages de fixation dans les poumons et les reins égaux à 14 et 3% de la quantité inhalée. Les pourcentages fixés dans ces deux organes seraient indépendants de la durée de l'intoxication. La fixation dans le foie est de l'ordre de 8% après 8 semaines de traitement.

Les valeurs obtenues pour le foie et les reins sont nettement supérieures à celles déterminées dans le cas d'une intoxication quotidienne par voie orale pour des échéances similaires (tableau 2-5). Le cadmium fixé dans ces deux organes proviendrait d'une absorption transpulmonaire dans la lymphe et dans le sang. Dans ce cas, la synthèse de la métallothionéine serait induite rapidement et de façon importante à la fois au niveau hépatique et au niveau rénal.

Après inhalation d'oxyde de cadmium, l'absorption gastro-intestinale du cadmium sous forme d'un sel soluble (acétate) ne semble pas modifiée de façon importante. Une étude menée avec un nombre d'animaux plus grand devrait permettre de préciser l'importance de l'influence d'une intoxication par voie respiratoire préalable ou concomitante sur l'absorption digestive d'un sel soluble de cadmium,

C H A P I T R E I V

CALCUL DES CONCENTRATIONS MAXIMALES ADMISSIBLES DE CADMIUM-109

Les résultats obtenus lors de l'étude de la fixation du cadmium après administration soit par voie orale, soit par voie respiratoire, ont été utilisés pour la détermination des concentrations maximales admissibles (C. M. A.) de cadmium-109 dans l'eau et dans l'air.

La C. M. A. d'un radionucléide dans l'air ou dans l'eau correspond à l'activité volumique de ce radionucléide qui, pour une inhalation ou une ingestion exclusive, entraîne au niveau de l'organe critique un débit d'équivalent de dose ne dépassant pas les valeurs limites recommandées (tableau 4-1) lorsque l'équilibre biologique est atteint ou après 50 ans d'exposition.

TABLEAU 4-1 : DEBITS D'EQUIVALENTS DE DOSE LIMITES POUR L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE.

| Organes | Valeurs limites |
|---|-----------------|
| Corps entier gonades. Organes hématopoïétiques | 0,1 rem/sem. |
| Organes internes | 0,3 rem/sem. |
| Peau | 0,1 rem/sem. |

Pour un homme de référence, on trouvera dans les tableaux 4-2 et 4-3 les valeurs des différents paramètres intervenant dans le calcul des C. M. A., en particulier les valeurs des énergies effectives c'est-à-dire l'énergie absorbée dans l'organe pour une désintégration du ^{109}Cd , multipliée par l'efficacité biologique relative du rayonnement émis.

Les C. M. A. sont déterminées d'une part pour une exposition professionnelle au rythme de 40 heures par semaine, 50 semaines par an pendant 50 ans, d'autre part pour une exposition professionnelle continue, 168 heures par semaine pendant 50 ans.

TABLEAU 4-2 : MASSE DES ORGANES DE L'HOMME DE REFERENCE (9). ENERGIES EFFECTIVES POUR LES DIFFERENTS ORGANES (8) DANS LE CAS DU ^{109}Cd .

| | Masse (m en g) | Energie effective (MeV) |
|-------------------------|----------------|-------------------------|
| Corps entier | 70 000 | 0,11 |
| Contenu tube digestif | | |
| Estomac | 250 | 0,10 |
| Intestin grêle | 400 | 0,11 |
| Gros intestin inférieur | 135 | 0,092 |
| Gros intestin supérieur | 220 | 0,092 |
| Poumons (2) | 1000 | 0,10 |
| Reins (2) | 310 | 0,098 |
| Foie | 1800 | 0,10 |

TABLEAU 4-3 : TEMPS D'ENTREE ET TEMPS DE SEJOUR DANS LES DIFFERENTES PARTIES. TRACTUS GASTRO-INTESTINAL DE L'HOMME STANDARD(8).

| Partie du tractus gastro intestinal constituant le tissu critique | Temps d'entrée t (jours) | Temps de séjour T (jours) |
|---|--------------------------|---------------------------|
| Estomac E | 0 | 1/24 |
| Intestin grêle (I.G.) | 1/24 | 4/24 |
| Partie supérieure du gros intestin(G.I.S.) | 5/24 | 8/24 |
| Partie inférieure du gros intestin | 13/24 | 18/24 |

. Débit respiratoire de l'homme standard (8) :

- air inhalé pendant une journée de travail de 8h = 10^7 cm^3
 - air inhalé pendant 16h en dehors du travail = 10^7 cm^3
- TOTAL $2 \cdot 10^7 \text{ cm}^3/\text{j}$

. Consommation moyenne d'eau (teneur en eau des aliments comprise)(8) :

- eau consommée pendant une journée de travail de 8h = 1100 cm^3
 - eau consommée pendant 16h en dehors du travail = 1100 cm^3
- TOTAL $2200 \text{ cm}^3/\text{j}$

Un grand nombre de facteurs doit être pris en considération pour déterminer l'organe dont l'atteinte par le rayonnement entraîne le dommage le plus grand pour l'organisme. Les critères suivants sont d'une importance primordiale :

- a) l'organe dans lequel la concentration de la substance radioactive est la plus grande ;
- b) le rôle essentiel que joue l'organe ;
- c) l'organe atteint du fait de la voie de pénétration du radionucléide dans l'organisme ;

d) la radiosensibilité de l'organe.

Pour la plupart des radionucléides, le cas (a) représente le facteur déterminant lors du choix de l'organe critique.

Dans le cas du ^{109}Cd , nous avons choisi comme organe de référence : le foie, les reins et le tube digestif pour la voie orale ; le foie, les reins et les poumons pour la voie respiratoire.

Pour chaque organe, autre que le tractus gastro-intestinal (T. G. I.), les calculs sont faits en fonction d'un modèle à un compartiment, c'est-à-dire qu'à chaque organe on attribue une période biologique et qu'on admet que le radionucléide qui se concentre dans l'organe est éliminé à taux constant.

1. EXTRAPOLATION A L'HOMME DES RESULTATS OBTENUS CHEZ L'ANIMAL

L'étude de la fixation et de la période biologique d'un radioélément administré à diverses espèces de mammifères (41) a montré que l'extrapolation de ces résultats est difficile et souvent incorrecte. Cependant le risque pris en n'extrapolant pas peut être important.

THOMAS et EBERHARDT (45) ont décrit une méthode d'extrapolation basée sur le poids de l'animal étudié et sur un rapport de similitude R déduit de l'analyse des résultats obtenus chez divers animaux. Il faut constater que les limitations statistiques de cette méthode sont considérables à la fois en théorie et à la fois à cause du faible nombre de résultats expérimentaux disponibles.

Cette méthode est basée sur l'application de la loi $y = \alpha P^\beta$ à l'analyse des taux de fixation et des périodes biologiques obtenues chez l'animal et chez l'homme pour 10 radioéléments administrés

par voie orale. Dans cette expression P est le poids de l'animal en grammes, β est un facteur constant égal à 0,75 et α un coefficient caractéristique de chaque espèce. Les auteurs ont mis en évidence une relation linéaire entre les valeurs de α déterminées pour deux espèces. La pente de cette droite est appelée R rapport de similitude.

Mise en oeuvre de la méthode

- Etude chez le rat et détermination de α à partir de son poids.
- Détermination de α pour l'homme à partir de R ou de graphes.
- Calcul de la valeur extrapolée.

Nous avons appliqué cette méthode pour extrapoler à l'homme les résultats obtenus chez le rat soit par nous-mêmes, soit par d'autres auteurs.

Le tableau 4-4 résume les données biologiques concernant le cadmium 109 administré par voie orale, utilisées par la C.I.P.R., obtenues expérimentalement chez le rat et extrapolées à l'homme.

TABLEAU 4-4 : FRACTION DU RADIONUCLEIDE INGERE ATTEIGNANT L'ORGANE DE REFERENCE (f_e). PERIODES BIOLOGIQUES (T_b).

| | | DONNÉES C.I.P.R. | VALEURS CHEZ LE RAT | VALEURS EXTRAPOLÉES |
|--------------|-------|---------------------|------------------------|------------------------|
| CORPS ENTIER | F_E | $2,5 \cdot 10^{-3}$ | $2,3 \cdot 10^{-2}$ | 0,15 |
| | T_B | 200 J | 206 J (*) | 2,5 ANS |
| FOIE | F_E | $1,9 \cdot 10^{-3}$ | $8,2 \cdot 10^{-3}$ | $4,8 \cdot 10^{-2}$ |
| | T_B | 200 J | | 2,5 ANS |
| REINS | F_E | $2,5 \cdot 10^{-4}$ | $9,2 \cdot 10^{-4}$ | $5,4 \cdot 10^{-3}$ |
| | T_B | 300 J | | 2,5 ANS |

* MOORE et All. (28)

La valeur de f_e et T_b (tableau 4-4) obtenues après extrapolation à l'homme des valeurs obtenues chez le rat diffèrent sensiblement de celles utilisées par la C. I. P. R.. Cependant elles ne semblent pas incompatibles avec les valeurs de f_e déterminées chez l'homme.

A la suite de l'ingestion d'une dose unique de Cd 115, chez 5 personnes, une absorption moyenne de 6% a été déterminée (35). Une absorption, voisine de 10% et même supérieure peut être considérée comme possible (17).

Les périodes biologiques déterminées par extrapolation sont inférieures à celles obtenues chez l'homme. Pour le corps entier, elle serait comprise entre 13 et 47 ans (17, 21) tandis que pour le foie et les reins, elles seraient respectivement égales à 6,2 et 17,6 ans (47).

Nous avons essayé la même méthode d'extrapolation dans le cas de la voie respiratoire mais les résultats obtenus ne sont pas satisfaisants. Les valeurs obtenues chez le rat sont du même ordre que celles trouvées chez l'homme pour lequel un taux d'absorption variant de 25 et 50% est possible suivant la nature du composé inhalé (17).

Les données biologiques utilisées pour le calcul de la (C. M. A.) air sont reportées dans le tableau 4-5 (f_a = fraction du radionucléide inhalé atteignant l'organe de référence).

TABLEAU 4-5 : FRACTION DU RADIONUCLEIDE INHALE ATTEIGNANT L'ORGANE DE REFERENCE (f_a). PERIODES BIOLOGIQUES (T_b).

| | Organe entier | Poumons | Foie | Reins |
|----------------------------|---------------|---------|---------|---------------------|
| f_a expérimental | 0,41 | 0,14 | 0,08 | 0,03 |
| Période biologique T_b | 2,5 ans | 2,5 ans | 2,5 ans | 2,5 ans |
| f_a calculée (formule 1) | - | - | 0,10 | $1,2 \cdot 10^{-2}$ |

La dernière ligne du tableau donne les valeurs de f_a obtenues par le calcul à partir des résultats déterminés pour la voie orale, en utilisant la formule donnée par la C. I. P. R. :

$$f_a = \left(0,5 + \frac{0,25}{f_1}\right) f_e \quad (1)$$

avec f_e : fraction de la quantité ingérée atteignant l'organe ;

f_1 : fraction du radionucléide ingéré passant du T. G. I. au sang.

Le calcul de la (C. M. A.) air sera effectué avec les résultats obtenus expérimentalement.

2. CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DU CADMIUM-109

Le cadmium 109, d'une période de 470 jours, donne par capture électronique de l'argent 109 métastable ($T = 39$ s) qui va passer à l'état stable soit par émission d'un photon γ de 0,088 MeV, soit par conversion interne avec émission d'électrons d'énergie égale à 0,061 MeV.

3. CONCENTRATIONS MAXIMALES ADMISSIBLES DANS L'EAU ET DANS L'AIR

A. Organes critiques autres que le tractus gastro-intestinal (8)

Elles sont calculées en admettant que les substances radioactives parviennent à l'organe critique à raison de $P \mu\text{Ci}/\text{jour}$ et en sont éliminées selon une loi exponentielle simple.

P représente le taux d'absorption du radionucléide par l'organe critique :

$$P = M \times S$$

avec M : activité volumique du radionucléide dans l'eau ou dans l'air ;

S : produit du taux moyen d'absorption d'eau ou d'air par la fraction du radioélément qui parvient à l'organe critique.

$$P_{\text{air}} = (\text{C. M. A.})_{\text{air}} \times 6,9.10^6 f_a \text{ cm}^3/\text{j}$$

$$P_{\text{eau}} = (\text{C. M. A.})_{\text{eau}} \times 750 f_e \text{ cm}^3/\text{j}$$

Pour une durée d'exposition de 40 heures par semaine, dans le cas d'un isotope sans produit de filiation, les C. M. A. seront données par les formules suivantes :

$$(\text{C. M. A.})_{\text{air}} = \frac{2,8.10^{-10} m \times R}{T f_a \epsilon \{1 - \exp(-\frac{\text{Ln}2 \times t}{T})\}} \mu\text{Ci}/\text{cm}^3 \quad (2)$$

$$(\text{C. M. A.})_{\text{eau}} = \frac{2,6.10^{-6} m \times R}{T f_e \epsilon \{1 - \exp(-\frac{\text{Ln}2 \times t}{T})\}} \mu\text{Ci}/\text{cm}^3 \quad (3)$$

avec R : débit d'équivalent de dose limite, en rem par semaine ;

m : masse de l'organe de référence, en gramme ;

f_e, f_a : fraction de la quantité ingérée ou inhalée atteignant l'organe ;

T : période effective, en jours ;

ϵ : énergie effective, en MeV ;

t : temps d'exposition, en jours (t = 50 ans).

B. Segments du tractus gastro-intestinal

1. Méthode C. I. P. R. (8)

a) Intestin grêle. Gros intestin

Les équations (4) et (5) sont établies en considérant la dose délivrée à un petit élément du T. G. I. et en limitant le débit d'équivalent de dose, quel que soit l'élément, à

R = 0,3 rem/semaine dans le cas de l'exposition professionnelle. Ce calcul est basé sur deux hypothèses principales :

- la dose délivrée à la paroi intestinale n'est égale en moyenne qu'à la moitié de la dose délivrée au contenu du T. G. I.;

- la dose en un point atteint au temps t après ingestion de la substance est tout à fait indépendante des substances ingérées avant ou après.

Dans le cas d'un isotope sans produit de filiation :

$$(C. M. A.)_{\text{eau}} = \frac{7,4 \cdot 10^{-6} m \times R}{\tau \epsilon e^{-\lambda_0 t}} \mu\text{Ci/cm}^3 \quad (4)$$

$$(C. M. A.)_{\text{air}} = \frac{8,2 \cdot 10^{-10} m \times R}{f_a \tau \epsilon e^{-\lambda_0 t}} \mu\text{Ci/cm}^3 \quad (5)$$

avec m : masse du contenu du segment considéré, en grammes,
 τ : temps de transit dans le segment (tableau 4-3),
 t : temps d'entrée du radioélément dans le segment (tableau 4-3).

On fait l'hypothèse que l'absorption du radioélément se produit uniquement dans l'intestin grêle.

* *Gros intestin* : $\lambda_0 =$ constante de décroissance radioactive λ_r (jours⁻¹).

* *Intestin grêle* : $\lambda_0 = \lambda_r + \lambda_b$.

Dans l'intestin grêle, une fraction f_1 est absorbée. On prend une valeur de λ_b telle que l'absorption à ce taux constant pendant le temps de transit (τ_{IG}) entraîne une absorption totale égale à la fraction f_1 :

$$\lambda_b = \frac{1}{\tau_{IG}} \text{Ln} \frac{1}{1 - f_1}$$

b) Estomac

Dans le cas de l'estomac les expressions des C. M. A. sont légèrement différentes car on admet que les substances ingérées restent dans l'estomac pendant une heure puis vont dans l'intestin grêle.

$$(C. M. A.)_{\text{eau}} = \frac{2,2 \cdot 10^{-6} m \lambda_o}{\epsilon_o (1 - e^{-\lambda_o/24})} \mu\text{Ci}/\text{cm}^3 \quad (6)$$

$$(C. M. A.)_{\text{air}} = \frac{2,5 \cdot 10^{-10} m \lambda_o}{f_a \epsilon (1 - e^{-\lambda_o/24})} \mu\text{Ci}/\text{cm}^3 \quad (7)$$

λ_o : constante de décroissance radioactive (jours⁻¹),
m : masse du contenu de l'estomac, en grammes.

Cette méthode du calcul décrite par la C. I. P. R. présente des points faibles.

- La valeur de t prise dans les équations (4) et (5) n'est pas clairement définie par la C. I. P. R.. L'utilisation de t, correspondant au temps d'entrée des aliments dans le segment du T. G. I. considéré, revient à calculer la C. M. A. en limitant le débit d'équivalent de dose au début de chaque segment.

- Dans le cas d'un élément passant du tube digestif dans l'organisme, il n'est pas tenu compte de l'absorption dans l'intestin grêle lors du calcul de la C. M. A. en considérant le gros intestin comme segment critique.

Plusieurs méthodes de calcul ont été décrites par divers auteurs, pour tenir compte de ces remarques. Nous avons utilisé les méthodes données par DOLPHIN et EVE (12, 13) et par VACCA et coll. (48).

2. Méthode DOLPHIN et EVE (12)

Chaque segment du T. G. I. est considéré comme un organe et l'équation donnant la C. M. A. est déterminée en limitant la dose moyenne à 0,3 rem par semaine pour chaque segment.

a) Estomac

Il a été montré (13) que l'estomac se vide dans l'intestin grêle de façon exponentielle avec une période $T_s = 45$ minutes.

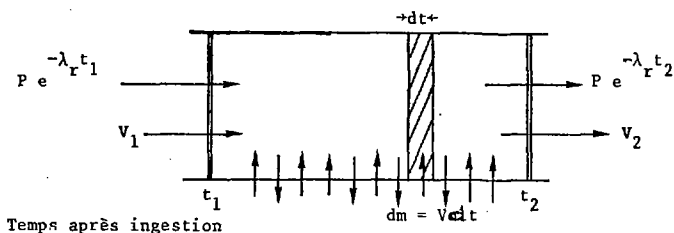
$$(C. M. A.)_{\text{eau}} = 2,2 \cdot 10^{-6} \frac{m}{\epsilon} (\lambda_r + \lambda_s) \mu\text{Ci}/\text{cm}^3 \quad (8)$$

m : masse du contenu de l'estomac, g,

λ_r : constante de décroissance radioactive, jours⁻¹,

$\lambda_s = \frac{\text{Ln}2}{T_s}$ en jours⁻¹.

b) Intestin grêle. Gros intestin



Si $P \mu\text{Ci}/\text{j}$ pénètre dans le tube digestif au temps $t = 0$, l'activité entrant dans un segment au temps t_1 est $P e^{-\lambda_r t_1}$. L'activité quittant ce segment est $P e^{-\lambda_r t_2}$ au temps t_2 .

Si V_1 et V_2 sont les débits massiques moyens entrant et sortant d'une section, la différence entre ces deux débits provient de l'absorption et de la sécrétion à travers le segment. On suppose que cette différence varie exponentiellement au long d'une section d'où :

$$V_2 = V_1 \exp \{- \lambda_a (t_2 - t_1)\}$$

Les équations obtenues pour les C. M. A. sont les suivantes :

* Dans le cas de l'intestin grêle, dans lequel se produit l'absorption d'une fraction f_1 :

$$(C. M. A.)_{\text{eau}} = \frac{2,2 \cdot 10^{-6}}{\epsilon} \times \frac{(t_2 - t_1)(\lambda_r + \lambda_b - \lambda_a)}{\frac{\exp(-\lambda_r t_1)}{V_1} - \frac{\exp(-\lambda_r t_2)}{V_2}} e^{-\lambda_b t_1} \quad (9)$$

* Dans le cas du gros intestin :

$$(C. M. A.)_{\text{eau}} = \frac{2,2 \cdot 10^{-6}}{\epsilon} \times \frac{(t_2 - t_1)(\lambda_r - \lambda_a)}{\frac{\exp(-\lambda_r t_1)}{V_1} - \frac{\exp(-\lambda_r t_2)}{V_2}} \times \frac{1}{1 - f_1} \quad (10)$$

Les données utilisées par DOLPHIN et EVE pour représenter le tractus gastro-intestinal sont rassemblées dans le tableau 4-6.

TABLEAU 4-6 : VALEURS UTILISABLES POUR LE CALCUL DES C. M. A. PAR LA METHODE DE DOLPHIN ET EVE.

| | Débit massique g/j | | Temps de transit ($t_1 - t_2$) jours |
|------------------------------------|--------------------|-------|---|
| | V_1 | V_2 | |
| Intestin grêle | 7600 | 600 | 4/24 |
| Gros intestin Partie supérieure | 600 | 150 | 13/24 |
| Gros intestin Partie inférieure | 150 | 135 | 1 |

3. Méthode VACCA et coll. (48)

Cette méthode de calcul de la C. M. A. est basée sur le calcul de la dose à un niveau quelconque du tube digestif en essayant de la relier à la concentration du radionucléide ingéré dans le contenu du tube digestif en ce lieu.

Les équations permettant le calcul de la C. M. A. dans les aliments et les valeurs utilisables pour le calcul sont représentées dans les tableaux 4-7 et 4-8.

TABEAU 4-7 : EQUATION PERMETTANT LE CALCUL DE LA C. M. A. DANS LES ALIMENTS.

$$C. M. A. = \frac{1,936 \cdot 10^{-3} (D. M. A.)}{R_L f_L e^{T'}} \\ T' = \frac{3}{2} Tr e^{-\lambda_r t} (1 - e^{-\lambda_r \tau})$$

| | |
|--|--|
| <p>C. M. A. ($\mu\text{Ci/g}$) : concentration maximale admissible. D. M. A. (rems) : dose maximale admissible hebdomadaire.</p> | |
| <p>$R_L = 0,25 e^{1,2L}$</p> <p>$f_L = (1 - f_1) + \frac{0,25 f_1}{R_L}$</p> <p>$e(\text{MeV})$: énergie effective</p> <p>Tr(jours) : période radioactive</p> <p>t(jours) : instant d'arrivée du front de l'ingérat</p> <p>τ(jours) : durée de transit</p> | <p>L(mètres) distance à partir du pylore</p> <p>$R_L = 0,4$ pour l'estomac</p> <p>f_1 : fraction du radionucléide ingéré qui parvient au sang</p> <p>$f_L = 1$ pour l'estomac</p> <p>$f_L = f_{\text{aeccum}}$ pour le gros intestin</p> <p>λ_r : constante radioactive</p> |

4. RESULTATS

Les concentrations maximales admissibles (C. M. A.) de cadmium 109 calculées à partir des données biologiques obtenues chez le rat et extrapolées à l'homme, sont représentées dans les

TABLEAU 4-8 : VALEURS UTILISABLES POUR LE CALCUL DES C. M. A..

| Appareil digestif | Front de l'ingérat | L(mètres) | R_L | t(heures) | τ (heures) | Solubilité | | |
|-------------------|---------------------|-----------|-------|-----------|-----------------|---------------------------------|---|----------------------------------|
| | | | | | | Nulle $f_L = 0$ $R_L f_L$ | Partielle $0 < f_L < 1$ $R_L f_L$ | Totale $f_L = 1$ $R_L f_L$ |
| Estomac | | - | 0,4 | 0 | 5 | 0,4 | 0,4 | 0,4 |
| Intestin grêle | Début du jéjunum | 0,21 | 1/3 | 1/3 | 6 | 1/3 | $f_L/3$ | 0,25 |
| | Début de l'iléon | 1,25 | 1 | 1 | 6 | 1 | f_L | 0,25 |
| Gros intestin | Caecum | 2,81 | 6 | 6 | 8 | 6 | $6f_L$ | 0,25 |
| | Début du transverse | 2,93 | 6,75 | 6,75 | > 8 | 6,75 | $6,75f_L$ | 0,27 |
| | Début du descendant | 3,37 | 10 | 10 | > 8 | 10 | $10f_L$ | 0,4 |
| | Début du sigmoïde | 3,57 | 14 | 14 | > 8 | 14 | $14f_L$ | 0,56 |

| ORGANES | C.M.A. C.I.P.R. | | METHODE C.I.P.R. | | METHODE DOLPHIN | | METHODE VACCA | |
|--|-------------------|-------------------|--|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 40 H/SEM. | 168 H/SEM. | 40 H/SEM. | 168 H/SEM. | 40 H/SEM. | 168 H/SEM. | 40 H/SEM. | 168 H/SEM. |
| FOIE $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ Bq/m^3 | 0.05 | 0.02 | $\frac{5,2 \cdot 10^{-4}}{3,4 \cdot 10^7}$ | $\frac{3,2 \cdot 10^{-4}}{1,2 \cdot 10^7}$ | | | | |
| REINS $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ Bq/m^3 | 0.05 | 0.02 | $\frac{1,5 \cdot 10^{-3}}{5,6 \cdot 10^7}$ | $\frac{5 \cdot 10^{-4}}{1,9 \cdot 10^7}$ | | | | |
| ESTOMAC $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ | | | $1,3 \cdot 10^{-1}$ | $4,5 \cdot 10^{-2}$ | $1,2 \cdot 10^{-1}$ | $4,2 \cdot 10^{-2}$ | $1,6 \cdot 10^{-3}$ | $5,3 \cdot 10^{-4}$ |
| INT. GRÊLE $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ | | | $5 \cdot 10^{-2}$ | $1,7 \cdot 10^{-2}$ | $3,7 \cdot 10^{-2}$ | $1,3 \cdot 10^{-2}$ | | |
| GROS INTESTIN SUPERIEUR $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ | | | $1,6 \cdot 10^{-2}$ | $5,5 \cdot 10^{-3}$ | $7,8 \cdot 10^{-3}$ | $2,7 \cdot 10^{-3}$ | | |
| INFERIEUR $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ | $5 \cdot 10^{-3}$ | $2 \cdot 10^{-3}$ | $4,3 \cdot 10^{-3}$ | $1,5 \cdot 10^{-3}$ | $4 \cdot 10^{-3}$ | $1,4 \cdot 10^{-3}$ | | |
| CORPS ENTIER $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ | 0.5 | 0.2 | $3,9 \cdot 10^{-3}$ | $1,3 \cdot 10^{-3}$ | | | | |

TABLEAU 4-9 : CONCENTRATIONS MAXIMALES ADMISSIBLES DE ^{109}Cd DANS L'EAU

Tableaux 4-9 et 4-10. Dans le cas d'une exposition professionnelle continue (168 heures/semaine), les valeurs des C. M. A. sont déduites de celles obtenues pour une exposition professionnelle pendant 40 heures par semaine en les divisant par un facteur égal à 2,92.

Les valeurs recommandées par la C. I. P. R. étant exprimées en $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$, afin de faciliter la comparaison des valeurs les activités volumiques calculées sont exprimées dans la même unité. Cependant dans le cas des organes critiques (soulignés dans le tableau), la C. M. A. calculée est exprimée en Bq/m^3 .

TABLEAU 4-10 : CONCENTRATION MAXIMALE ADMISSIBLE DE ^{109}Cd DANS L'AIR.

| ORGANES | C.M.A. C.I.P.R. | | C.M.A. CALCULEE | |
|---|-------------------------------------|-----------------------------|--|---|
| | 40 H/SEM. | 168 H/SEM. | 40 H/SEM. | 168 H/SEM. |
| FOIE $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ | | | $1,4 \cdot 10^{-7}$ | $4,7 \cdot 10^{-8}$ |
| REINS $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ | | | $5 \cdot 10^{-7}$ | $1,7 \cdot 10^{-7}$ |
| POUMONS $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ Bq/m^3 | <u>$4 \cdot 10^{-8}$</u> | <u>10^{-8}</u> | <u>$4,3 \cdot 10^{-8}$</u> <u>1620</u> | <u>$1,5 \cdot 10^{-8}$</u> <u>550</u> |
| T.G.I. (G.I.I.) $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ | 10^{-7} | $4 \cdot 10^{-8}$ | | |
| CORPS ENTIER $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ | | | $1,4 \cdot 10^{-7}$ | $4,8 \cdot 10^{-8}$ |

Le tableau 4-9 rassemble les valeurs des C. M. A. dans l'eau recommandée par la C. I. P. R. et calculée à partir de nos résultats suivant la méthode décrite par la C. I. P. R.. Dans le cas où le tube digestif est l'organe de référence, le tableau donne les valeurs obtenues en appliquant les méthodes décrites par

DOLPHIN et EVE (13) et par VACCA et coll. (48). Ces trois méthodes ne conduisent pas à des résultats significativement différents. La C. M. A. de ^{109}Cd dans l'eau est de l'ordre de $10^{-3} \mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ alors que la valeur recommandée par la C. I. P. R. est de $5.10^{-3} \mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ pour une exposition de 40heures/semaine.

Dans le tableau 4-10, sont reportées les C. M. A. dans l'air recommandée par la C. I. P. R. dans le cas d'un composé insoluble, c'est-à-dire ne passant pas dans l'organisme, et celle calculée en utilisant les données biologiques obtenues après inhalation de particules d'oxyde de cadmium. Les deux activités sont du même ordre de grandeur, $4.10^{-8} \mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ pour l'exposition professionnelle.

5. CONCLUSION

L'étude de la fixation et de l'élimination du cadmium après administration soit par voie orale, soit par voie respiratoire nous a permis de déterminer les paramètres nécessaires au calcul des concentrations maximales admissibles de cadmium-109 dans l'eau ou dans l'air. Les résultats obtenus chez le rat ont été extrapolés à l'homme par la méthode de THOMAS et EBERHARDT (45).

Pour les organes autres que le tube digestif, nous avons utilisé la méthode décrite par la C. I. P. R.. Dans le cas où l'organe critique est un segment du tractus gastro-intestinal, la méthode de la C. I. P. R. se révélant imparfaite, nous avons appliqué les méthodes de DOLPHIN et EVE (13) et de VACCA et coll. (48). Ces différentes méthodes ne conduisent pas à des résultats significativement différents.

Dans l'eau, la C. M. A. que nous avons calculé est 5 fois plus faible que celle recommandée par la C. I. P. R. et par la législation française (53). L'organe critique n'apparaît plus comme étant la partie inférieure du gros intestin, mais ce sont le foie et les reins qui vont déterminer la C. M. A.. Ces deux organes permettent de

fixer la concentration maximale admissible de cadmium-109 dans l'eau à une valeur de 5.10^7 Bq/m³.

La valeur de la C. M. A. dans l'air, déterminée à partir de l'étude de l'inhalation de poussières d'oxyde de cadmium, est identique à celle recommandée par la C. I. P. R. dans le cas d'un composé insoluble ($1,6.10^3$ Bq/m³). Les travaux réalisés dans notre équipe ont montré que l'oxyde de cadmium n'est pas insoluble au sens où le comprend la C. I. P. R. : son passage dans l'organisme est possible. Cependant le poumon retient une grande partie de la quantité de cadmium inhalé, la solubilité ne semble pas être un facteur critique pour la détermination de la concentration maximale admissible dans l'air.

CONCLUSION

A cause de l'emploi croissant du cadmium dans l'industrie donc de sa présence constante dans l'environnement et de la gravité des intoxications dues à l'ingestion ou à l'inhalation de cet élément, s'est posé le problème de l'étude des mécanismes d'action du cadmium sur l'organisme animal. Parallèlement aux études en cours dans notre équipe concernant l'influence du cadmium sur les métabolismes calciques et phospholipidique, nous nous sommes intéressés au devenir de ce métal dans l'organisme du rat wistar à la suite d'intoxications chroniques soit par voie orale soit par voie respiratoire qui sont les deux voies de pénétration de ce toxique minéral dans l'organisme.

A cause du faible nombre et de l'imprécision des données bibliographiques en notre possession, nous avons d'abord été amenés à déterminer la DL_{50} pour une ingestion unique de cadmium. A cette fin, nous avons utilisé la méthode décrite par LITCHFIELD et WILCOXON.

La dose infralétale a été estimée à partir de nos résultats expérimentaux.

Conformément aux résultats publiés précédemment par divers auteurs, l'absorption gastro-intestinale du cadmium se révèle très faible et la fixation a lieu principalement dans le foie et les reins. Après ingestion quotidienne à la demi-dose infralétale, la synthèse de la métallothionéine, protéine responsable de la fixation du cadmium, ne serait induite de façon suffisante dans le tissu hépatique qu'après 3 à 4 semaines de traitement. Dans le cas où le cadmium est ingéré quotidiennement au vingtième de la dose infralétale, le métal se fixe préférentiellement dans les reins. Dans le cas de ces faibles doses, des mécanismes autres que ceux mettant en jeu la métallothionéine doivent être invoqués.

Après inhalation de particules d'oxyde de cadmium, le tissu pulmonaire retient une fraction importante de la quantité inhalée. Dans le foie et les reins, la synthèse de la métallothionéine doit être induite plus activement car elle permet la fixation d'une quantité de cadmium nettement supérieure à celle fixée après ingestion et ceci quelle que soit la durée de l'intoxication.

Si la fixation du cadmium ingéré est diminuée de façon significative après une à deux semaines d'intoxications par doses orales répétées, cette diminution disparaît lorsque la durée de l'intoxication augmente. Lorsque la voie d'introduction du toxique est la voie respiratoire, cette modification de la fixation de la dose ingérée n'est pas significative. Mais on peut penser que le petit nombre d'animaux que nous avons pu utiliser dans cette dernière expérimentation est responsable de cette non-significativité.

Tout au long de cette étude, les valeurs obtenues aux différentes échéances ont été comparées à l'aide de tests non paramétriques. Ce type de tests statistiques prend toute sa valeur dans le cas d'échantillons de petites tailles car leur utilisation n'est pas subordonnée à la vérification de certaines hypothèses telles que la normalité des distributions.

A partir des données biologiques obtenues chez le rat, nous avons calculé les concentrations maximales admissibles de cadmium-109, un des isotopes radioactifs du cadmium le plus répandu. Bien que l'extrapolation à l'homme des paramètres biologiques obtenus chez l'animal soit délicate, l'utilisation de la méthode décrite par THOMAS et EBERHARDT, malgré ses limitations statistiques, nous a permis d'obtenir des valeurs assez proches de celles déterminées directement chez l'homme. Ces valeurs se révèlent très différentes de celles utilisées par la C. I. P. R. pour le calcul des C. M. A. de cadmium-109 dans l'eau et conduisent à une activité volumique maximale admissible dans l'eau cinq fois plus faible que celle recommandée en particulier par la législation française.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) - ANDO M., SAYATO Y. et OSAWA T. :
"Studies on the disposition of calcium in bones of rats after continuous oral administration of cadmium".
Tox. and Appl. Pharm., 1978, 46, 625-632.
- (2) - AXELSSON B. et PISCATOR M. :
"Renal damage after prolonged exposure to cadmium : an experimental study".
Arch. Environ. Health , 1966, 12, 360-373.
- (3) - BOULEY G., DUBREUIL, DESPAUX ET BOUDENE C. :
"Toxic effects of cadmium microparticles on the respiratory system".
Scand. J. Work. Environ. and Health, 1977, 3, 116-121.
- (4) - BURGAT-SACAZE V., RICO A., GODFRAIN J. C., BRAUN J. P., BENARD P. et de SAQUI-SANNES P. :
"Toxicité à long terme du cadmium administré à très faible dose chez le rat. Répartition du cadmium, du zinc et du cuivre".
Tox. and Appl. Pharm., 1978, 46, 781-791.
- (5) - CAUJOLLE F., PHAM-HUU-CHANH, MAMY G., MOULAS F. et LUONG-THI NGOC SUONG :
"Toxicité comparée des sulfates de zinc et de cadmium".
C. R. Acad. Sci. PARIS, 1964, 258, 375-377.

- (6) - CAUJOLLE F., OUSTRIN J. et SILVE-MAMY G. :
"Fixation et circulation entérohépatique du cadmium".
Eur. J. Toxicol., 1971, 4, 310-315.
- (7) - CEMPEL M. et WEBB M. :
"The time-course of Cd-Thionein synthesis in the rat".
Biochem. Pharm., 1976, 25, (18), 2067-2071.
- (8) - C. I. P. R. Publication n° 2 :
"Rapport comité II sur la dose admissible en cas d'irradiation interne".
Ed. Gauthier-Villars, PARIS, 1963.
- (9) - C. I. P. R. Publication n° 23 ;
"Report of task group on reference man"
Pergamon Press, NEW-YORK, 1975.
- (10) - DECKER L. E., BYERRUM R. U. et HOPPERT C. A. :
"A study of the distribution and retention of cadmium 115 in the albino rat".
Arch. Biochem. Biophys., 1957, 66, 140-145.
- (11) - DECKER L. E., BYERRUM R. U., HOPPERT C. A. et LANGHAM R. F. :
"Chronic toxicity studies : I cadmium administered in drinking water to rats".
A. M. A. Arch. Ind. Health, 1958, 18, 228-231.
- (12) - DOLPHIN G. W. et EVE I. S. :
"Dosimetry of the gastrointestinal tract".
Health Physics, 1966, 12, 163-172.
- (13) - EVE I. S. :
"A review of the physiology of the gastrointestinal tract in relation to radiation doses from radioactive materials".
Health Physics, 1966, 12, 131-161.
- (14) - FAURAN-CLAVEL M. J. et OUSTRIN J. :
"Etude radioisotopique du métabolisme calcique chez le rat au cours d'une intoxication chronique par le cadmium".
Ann. Pharm. Françaises, 1978, 36, 15-21.
- (15) - FRIBERG L. :
"Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning".
Acta. Med. Scand., 1950, 138, Suppl. 240.
- (16) - FRIBERG L. :
"Further investigations on chronic cadmium poisoning ; a study on rabbit with radioactive cadmium".
Arch. Ind. Hyg., 1952, 5, 30-36.
- (17) - FRIBERG L., PISCATOR M., NORDBERG G. F. et KJELLSTRÖM T. :
"Cadmium in the environment 2nd Edition"
C. R. C. Press, 1974.

- (18) - GERVAIS J. et DELPECH P. :
"L'intoxication cadmique".
Arch. Mal. Prof. Méd. du travail et Sécurité Sociale,
1963, 24, 803-816.
- (19) - GUYTON A. C. :
"Measurement of the respiratory volume of laboratory
animals".
Am. J. Physiol., 1947, 150, 70-77.
- (20) - HAGINO N. :
"Itai-Itai disease and vitamine D",
Digest of Science of Labour, 1973, 28, 32.
- (21) - HAMMER D. I. et FINKLER J. P. :
"Cadmium body burdens at autopsy in the united states".
Proc. 17th Int. Cong. on Occupational Health 1972.
- (22) - KANWAR K. C. et KAUSHAL S. :
"Studies on ^{115m}Cd uptake in rat tissues".
Rad. Res., 1974, 51, 173.
- (23) - KENZABURO, TSUCHIYA :
"Causation of ouch-ouch disease (Itai-Itai byo)".
Keio. J. Med. Jap., 1969, 18, 181-211.
- (24) - KOTSONIS F. N. et KLAASEN C. D. :
"Toxicity and distribution of cadmium administered to rats
at sublethal doses".
Tox. and Appl. Pharm., 1977, 41, 667-680.
- (25) - KOTSONIS F. N. et KLAASEN C. D. :
"The relation ship of metallothionein to the toxicity of
cadmium after prolonged oral administration to rats".
Tox. and Appl. Pharm., 1978, 46, 39-54.
- (26) - LITCHFIELD J. T. et WILCOXON F. ;
"A simplified method of evaluating dose-effects experiments".
J. of Pharm. and Exp. Therapeutics, 1949, 92, 99-113.
- (27) - LOESER E. et LORKE D. :
Semi Chronic oral toxicity of Cadmium : I studies on rats".
Toxicology, 1977, 7, 215-224.
- (28) - MOORE W., STARA J. F., CROCKER W. C., MALANCHUK M. et JLTIS R.
"Comparison of ^{115m}Cd retention in rats following differents
routes of administration".
Env. Resch., 1973, 6, 473-478.
- (29) - MOORE W., STARA J. F. et CROCKER W. C. :
"Gastrointestinal absorption of different compounds of ^{115m}Cd
and the effect of different concentration in the rats".
Env. Resch., 1973, 6, 159-164.

- (30) - MOULAS F. :
"Sur les méthodes statistiques d'estimation de la DL₅₀"
Thèse de Doctorat de Spécialité : Mathématiques Appliquées,
TOULOUSE, 1964.
- (31) - NANDI M., SLONE D., JICK H., SHAPIRO S. et LEWIS G. P. :
"Cadmium contents of cigarettes".
Lancet, 1969, 2, 1329-1332.
- (32) - NORDBERG G. F. et PISCATOR M. :
"Influence of long-term cadmium exposure on urinary excretion
of protein and cadmium".
Environ. Physiol. Biochem., 1972, 2, 37.
- (33) - OUSTRIN J. :
"Etude du métabolisme des composés organométalliques au
moyen de techniques radioisotopiques et spectrographiques.
Cas du tétraéthyl germanium",
Thèse de Doctorat ès-Sciences, n° 341, TOULOUSE, 1969.
- (34) - PRODAN L. :
Cadmium poisoning
I : "The history of cadmium poisoning and uses of cadmium".
J. Ind. Hyg., 1932, 14, 132-155.
II: "Experimental cadmium poisoning".
J. Ind. Hyg., 1932, 14, 174-196.
- (35) - RAHOLA T., AARAN R. K. et MIETTINEN J. K. :
"Half-time studies of mercury and cadmium by whole-body
counting".
I. A. E. A. Symp. on the Assessment of radioactive organ
and body burden", 1971.
- (36) - SCHMIDT P. et GOHLKE R. :
"Tierexperimentelle Untersuchungen Zur Toxizität Kadmi-
um Stearats".
Z. Gesamte Hyg., 1971, 17, 827.
- (37) - SCHWARTZ D. :
"Méthodes statistiques à l'usage des médecins et biologistes".
Flammation Médecine Sciences, PARIS, 1969.
- (38) - SHUMAN M. S., VOORS A. W. et GALLAGHER :
"Contribution of cigarette smoking to cadmium accumulation
in man".
Bull. Environ. Contam. Toxicol., 1974, 12(5), 570-576.
- (39) - SILVE-MAMY G. :
"Contribution à l'étude de l'intoxication expérimentale par
le sulfate de cadmium".
Thèse de Doctorat en Pharmacie, n° 54, TOULOUSE, 1971.
- (40) - SPORN A., DINU I. et STONESCU L. :
"Toxicité aiguë et subaiguë du cadmium",
Igiene, 1970, 19, 201.

- (41) - STARA J. F., NELSON N. S., DELLA ROSA R. J. et BUSTAD L. K. :
"Comparative metabolism of radionuclides in mammals : a review"
Health Physics, 1971, 20, 113-137.
- (42) - SUGAWARA N. et SUGAWARA C. :
"Cadmium accumulation in organs and mortality during a
continued oral uptake".
Arch. Toxicol., 1974, 32, 297-306.
- (43) - TASK GROUP ON LUNG DYNAMICS :
"Deposition and retention models for internal dosimetry
of the human respiratory tract".
Health Physics, 1966, 12, 173-207.
- (44) - TASK GROUP ON METAL ACCUMULATION :
"Accumulation of toxic metals with special reference to
their absorption, excretion and biological half-times".
Environ. Physiol. Biochem., 1973, 3, 65-107.
- (45) - THOMAS J. M. et EBERHARDT L. L. :
"Extrapolation of animal radionuclide data to man : use of
similarity ratios".
Biol. Environ. Eff. Low-Level Radiation. Proc. Symp.,
1975, 2, 235-245.
- (46) - TRUHAUT R. et BOUDENE C. :
"Recherche sur le sort du cadmium dans l'organisme au cours
des intoxications. Intérêts en Médecine du Travail".
Arh. Hig. Rada., 1954, 5, 19-47.
- (47) - TSUCHIYA K., SUGITA M. et SEKI Y. :
"A mathematical approach to deriving biological half-time of
cadmium in some organs. Calculation from some observed accu-
mulation of metal in organs".
Proc. 17th International Congress on Occupational Health, 1972.
- (48) - VACCA G., BAZIN J. P. et KARHAUSEN L. :
"Modèle mathématique pour la dosimétrie du tractus gastro-
intestinal".
Radioprotection, 1969, 4(4), 295-309.
- (49) - WEBB M. :
"Cadmium".
British Medical Bulletin, 1971, 31(3), 246-250.
- (50) - WEBB M. :
"Binding of cadmium ions by rat liver and kidney".
Biochem. Pharm., 1972, 21, 2751-2765.
- (51) - WELINDER H., SKERFVING S. et HENRIKSSON O. :
"Cadmium metabolism in man".
B. J. Ind. Med., 1977, 34, 221-228.
- (52) - YOSHIKI S., YANAGISAWA T., OTAKI N., SUZUKI M. et SUDA T. :
"Bone and kidney lesion in experimental cadmium intoxication".
Arch. Environ. Health, 1975, 30, 559-562.

(53) - JOURNAL OFFICIEL :
Décret 67-228 du 15 Mars 1967 (22 Mars 1967).
Décret 66-449 du 29 Juin 1966 (30 Juin 1966).



Autorisation de dispensance accordée
TOULOUSE, le 28 MAI 1979
Le Président
de l'Université PAUL-SABATIER



J.C. MARTIN