

ETUDE EXPERIMENTALE DES DIFFERENTS EFFETS OBSERVES
APRES INHALATION DE RADIOELEMENTS EMETTEURS ALPHA.
RELATION DOSE - EFFET.

M. MORIN, R. MASSE, J.C. NENOT, H. METIVIER
D. NOLIBE, J.L. PONCY, J. LAFUMA

CEN-FAR, DP^r, SPTE
B.P. n° 6 - 92260 FONTENAY AUX ROSES

L'étude commencée il y a six ans sur l'induction de cancers par l'inhalation de radioéléments émetteurs alpha chez près de 1.500 rats est maintenant totalement exploitable.

Nous ne rappellerons pas les techniques d'inhalation (1) et de traitement histopathologique des échantillons (2); ces méthodes ont été décrites dans de précédentes publications. Les radioéléments utilisés ont été les Plutonium 239 et 238 (oxyde et nitrate), l'Américium 241 (oxyde et nitrate), le Curium 244 (nitrate) et le thorium 227 (chlorure) (3).

Nous observons une différence selon que le radioélément inhalé se trouvait dans le poumon sous forme particulaire ou sous forme monodispersée.

Sous forme particulaire, le radioélément a une rétention pulmonaire longue et élevée, mais n'a que peu d'influence sur les autres organes; sous forme monodispersée au contraire, son temps de séjour dans le poumon est court, mais la contamination générale est importante.

Il est évident que, dans le premier cas, nous obtenons surtout des cancers pulmonaires, alors que dans le second cas, nous observons en plus l'apparition de cancers dans le squelette et les autres organes.

La dispersion rapide du 238 Pu, du 241 Am et du 244 Cm, sous la forme d'oxyde ou de nitrate, entraîne pour une même dose totale un débit de dose élevé qui raccourcit la durée de vie de l'animal et empêche le développement des tumeurs pulmonaires dont l'apparition est assez tardive. Les cancers osseux, qui ont tendance à métastaser dans l'organisme et particulièrement dans le poumon, apparaissent plus rapidement que les cancers pulmonaires; au contraire les cancers des tissus mous apparaissent tardivement et nous en trouverons davantage chez les animaux ayant reçu de faibles doses d'irradiation et ayant de ce fait une durée de vie plus longue, donc plus proche de celle des animaux témoins.

A titre d'exemple, on observe, avec le Nitrate d'Américium-241, que par rapport à la dose pulmonaire, celles des autres organes sont:

os = 0.25, foie et rein = 0.1, tissus mous = 0.02

- TABLEAU 1 -

Tableau 1 - Cancers pulmonaires (320 cancers)

Type histologique des tumeurs	ELEMENTS DIFFUSIBLES							NON DIFFUSIBLES	
	²²⁷ Th Chlo- rure	²³⁸ Pu Oxyde Nitra te		²⁴¹ Am Oxyde Nitra te Nitra te + Tabac			²⁴⁴ Cm Nitra te	²³⁹ Pu Oxyde Nitra te	
1. Bronchiolo- alvéolaire (pneumocy- tes II)	2	4	4	40	44	11	4	38	11
2. Bronchogé- nique (épidermoïde)	2	4	3	22	32	11	3	45	13
3. Sarcome	0	0	0	15	2	0	3	7	0
Incidence des cancers par rapport au nombre de rats "at risk"	17% (23)	50% (16)	58% (12)	78% (99)	32% (244)	81% (27)	37% (27)	83% (108)	80% (30)
Dose moyenne (en rad)	300	655	1295	1045	850	1165	385	3920	2975

Dans ce tableau, nous exprimons nos pourcentages en fonction du nombre de rats "at risk", c'est à dire des rats mourant après l'apparition du premier cancer. Nous ne tenons pas compte ainsi des rats morts très jeunes à la suite d'une infection. Pour un même élément, plus la dose d'irradiation est élevée, moins on trouve de cancers bronchioloalvéolaires, tandis que le nombre de cancers bronchogéniques augmente.

Les types histologiques dépendent aussi de la souche de rats utilisée. Par exemple, la fréquence des sarcomes après inhalation d'actinides est de 17% chez les Wistar et seulement de 2,5% chez les Sprague Dawley. La fréquence des sarcomes chez le rat semble d'ailleurs être liée à un caractère familial, on les trouve souvent groupés dans une même fratrie.

La localisation des tumeurs dépend peu de la distribution de dose. On trouve 0,3% de cancers des voies respiratoires supérieures avec les actinides qui se déposent dans le poumon profond, alors qu'avec le radon qui se dépose dans les voies supérieures on trouve seulement 5% de ce même type de cancer, ce qui représente tout de même un assez faible pourcentage par rapport aux autres formes de cancers (4).

- TABLEAU 2 -

Tableau 2 - Cancers extrapulmonaires (139 Cancers)

	<u>ELEMENTS DIFFUSIBLES</u>						<u>NON DIFFUSIBLES</u>	
	<u>²³⁸Pu</u>		<u>²⁴¹Am</u>			<u>²⁴⁴Cm</u>	<u>²³⁹Pu</u>	
	Oxyde	Nitrate	Oxyde	Nitrate	Nitrate + Tabac	Nitrate	Oxyde	Nitrate
Sang	2	2	5	3	2	1	0	1
Os	0	4	14	19	8	1	0	1
Tissus Mous	3	1	18	40	13	1	1	0
Incidence des cancers par rapport au nombre de rats " at risk ".	55%	58%	37%	29%	88%	18%	3%	10%

Nous constatons sur ce tableau la très faible incidence de cancers extrapulmonaires chez les animaux ayant inhalé du Plutonium 239, et, nous retrouvons, comme dans le tableau précédent, le pourcentage très élevé de cancers avec le tabac + américium.

Après inhalation d'éléments diffusibles, 1/3 des cancers extrapulmonaires sont toujours des cancers osseux.

Avec le Plutonium-238 et le Curium-244, un second tiers est composé de cancers du sang, alors qu'avec l'Américium-241, ce second tiers se compose de cancers de la peau et de l'appareil urogénital.

L'inhalation supplémentaire de tabac multiplie considérablement les risques de cancers. Dans le poumon, le pourcentage passe de 12% pour l'Am-241 nitrate seul à 71% si on ajoute du tabac; de même le pourcentage dans les autres organes passe de 9% en nitrate seul à 74% avec le tabac dont 40% dans l'appareil urogénital qui semble particulièrement sensible à l'action combinée du tabac.

ETUDE CINETIQUE DES PHENOMENES.

1 - Evolution de la morphologie des cancers.

La mort des animaux à des temps différents pour une même dose nous a permis de constater le caractère évolutif des tumeurs pulmonaires. On observe

toujours, indépendamment de la dose, une succession d'images morphologiques qui se déroule dans le temps. L'apparition des carcinomes malins correspondant à 100% du temps d'évolution, les papillomes ou adénomes bénins apparaissent après 85% de ce temps et les adénomatoses ou les métaplasies ne sont vues qu'après 70% de ce même temps.

Le même animal peut présenter les trois étapes en différents points de son poumon. Plus la dose est élevée et plus la séquence se déroule rapidement. Chez les témoins, on observe la même séquence mais infiniment plus lente. L'irradiation se comporte donc comme un " accélérateur " d'une évolution naturelle, accélération liée à l'importance de la dose.

2 - Répartition des tumeurs parmi les groupes d'animaux.

Chez les témoins, tous les cancers observés l'ont été sur des animaux dont la durée de vie a été longue par rapport à la moyenne du groupe. Quand la dose d'irradiation augmente, on observe d'abord un nombre croissant de tumeurs parmi les animaux mourant parmi les plus jeunes, puis aux fortes doses, on observe de nouveau que seuls les animaux les plus âgés présentent de nouveau des cancers. Ce fait est dû à un phénomène de létalité précoce lié à la dose et dont l'action est d'autant plus importante que la dose est plus élevée.

De toute façon, on passe toujours par un effet maximum après lequel si on augmente la dose d'irradiation on ne fait que diminuer et même supprimer l'apparition des cancers; le terrain semble alors " stérilisé " et les cellules cancéreuses ne peuvent plus s'y multiplier. Cette dose à effet maximal est variable selon le radioélément. Elle se situe en dessous de 500 rads pour l'oxyde d'Américium-241, le nitrate de curium-244 et le thorium; entre 500 et 1.000 rad pour le Plutonium-238 oxyde ou nitrate, de 500 à 5.000 rad pour le nitrate d'Américium, enfin, à partir de 1.000 rad pour le Plutonium-239.

Cependant, il existe une autre composante importante qui est la sensibilité individuelle. Dans chaque série, quelques rats, morts très tôt (250 à 300 jours) présentaient des cancers déjà très évolués malgré la faible dose reçue.

3 - Taille des tumeurs.

T étant la taille des tumeurs pulmonaires, nous avons $T_1 \leq 3$ mm de diamètre, $T_2 = 3$ mm à 5 mm, $T_3 \geq 5$ mm jusqu'à un lobe, $T_4 \gg$ un poumon.

N 0 ou N 1 indique la présence ou non de métastases (et non d'invasions) pulmonaires dans les ganglions; P 0 ou P 1 représente l'envahissement ou non de la plèvre et du médiastin. Nous avons enfin M 0 ou M 1 selon que nous trouvons ou non des métastases pulmonaires dans les autres organes, M 2 étant employé dans le cas de plusieurs cancers de même type dans les poumons d'un même rat. (Tableau 3)

- TABEAU 3 -

	EMETTEURS ALPHA PARTICULAIRES	EMETTEURS ALPHA EN SOLUTION
Incidence des T_4 et T_3 par rapport aux cancers totaux	53/ 134 40%	27/ 105 25%
Incidence des métastases ganglionnaires par rapport à T_4 et T_3	26/ 53 50%	4/ 27 15%
Incidence des envahissements de la plèvre par rapport à T_4 et T_3	37/ 53 75 %	26/ 27 95%

Nous avons une différence de taille des tumeurs pulmonaires selon que les radioéléments émetteurs alpha ont été inhalés sous forme de particules ou sous forme de solution. Si nous calculons la moyenne des tailles pour les Plutonium-239 et 238 (forme particulaire), on obtient un indice $T = 2.5$, alors que pour l'Américium (solution) la moyenne de l'indice est 1.9. Les cancers sont plus gros après une inhalation de particules qu'après une inhalation de solution.

Quant la dose croît, la durée de la vie des animaux est raccourcie, et, d'autre part l'apparition des cancers est accélérée. La combinaison des deux mécanismes explique l'évolution de la taille des tumeurs suivant la dose. La vitesse de l'évolution de la taille passe par un maximum, puis décroît aux doses les plus élevées.

De même, l'invasion pleurale croît avec la dose car elle semble liée à la taille des tumeurs. Par contre, les métastases ganglionnaires sont liées à la fois à la dose et aussi au fait que le radioélément a été inhalé sous forme particulaire.

On observe aux plus faibles doses, qu'il existe un certain pourcentage d'animaux très sensibles qui présentent des cancers très précoces, très invasifs et métastasants dans les ganglions lymphatiques.

Tous ces phénomènes dynamiques et qualitatifs permettent de penser que la relation entre la dose et la fréquence des cancers ne peut pas être représentée par une fonction mathématique simple.

RELATIONS DOSES-EFFETS POUR LES DOSES INFÉRIEURES A 5.000 RAD.

Nous regardons ici le nombre de cancers supplémentaires par nombre

d'animaux " at risk ".

Pour le poumon et l'os, on n'a pas tenu compte de la fréquence naturelle qui est très faible (1 ‰), pour les cancers des tissus mous une correction a été faite tenant compte de la durée de vie des animaux et de la fréquence naturelle qui représente environ 1/3 des tumeurs observées pour la dose la plus faible (3 rads):

Poumon	=	141/166	pour	3.200 rad
		120/224	"	1.000 rad
		13/50	"	350 rad
		12/120	"	150 rad
Os	=	6/15	pour	750 rad
		28/130	"	350 rad
		4/42	"	160 rad
		3/56	"	110 rad
		2/103	"	35 rad
Tissus mous	=	20/64	"	25 rad
(19 organes)		27/276	"	3 rad

Ces données montrent qu'avec des transplutoniens inhalés sous forme soluble, le risque réel n'est pas seulement le cancer du poumon ni l'ostéosarcome mais aussi l'augmentation de fréquence des cancers de tous les organes. Ceux-ci reçoivent une dose plus faible, mais leur nombre étant élevé, c'est leur somme qui constitue une part importante du risque.

ACTION D'UN CO-FACTEUR (le tabac).

Dans cette expérience, trois groupes d'animaux ont été utilisés: un groupe important a inhalé du Nitrate d'Américium-241, un autre a inhalé de la fumée de cigarettes, le troisième a inhalé la somme des deux contaminants.

Le dispositif d'inhalation de fumée de cigarettes est constitué par une enceinte étanche, remplie avec de la fumée de cigarette (1 cigarette pour 50 litres). Les animaux restent dans l'enceinte 4 fois quinze minutes par jour et ceci pendant quatre mois. Ce dispositif favorise la composante gazeuse de la fumée de cigarettes au détriment de la phase particulaire.

Les résultats obtenus ont été:

- Tabac seul : 1 cancer extra pulmonaire pour 30 rats,
- Américium seul : poumon : 56 cancers pour 120 rats
: os : 16 cancers pour 120 rats
: tissus mous : 36 cancers pour 120 rats.
- Américium + Tabac : poumon : 22 cancers pour 30 rats
: os : 8 cancers pour 30 rats
: tissus mous : 13 cancers pour 30 rats.

soit chez les animaux Américium + Tabac : 43 cancers au lieu des 28 que l'on aurait dû observer avec la somme des deux toxiques.

Cet effet synergique est certainement dû à la combinaison des mécanismes d'action cancérogène des deux éléments et non à la simple additivité de probabilité de mutation.

Le tabac a, de plus, un effet sur les métastases: pour un même nombre de cancers chez des animaux n'ayant été soumis qu'à l'inhalation d'Américium-241, on aurait dû avoir pour le poumon 0.01 au lieu de 3 observés, pour le squelette 5 au lieu de 7 et pour les tissus mous 1.3 au lieu de 7.

CONCLUSION.

Les radiations alpha ont un double effet: un effet de type initiation et un effet de type promotion. L'effet promotion qui fait intervenir une notion de vitesse de croissance semble être l'effet le plus important. Les radiations accélèrent la dynamique de phénomènes latents dans l'organisme.

La forme physico-chimique, particules ou solutions, sous laquelle se trouve le radioélément inhalé intervient sur le phénomène "dommage-dose". La forme particulaire favorise l'extension et l'invasion des tumeurs malignes spécialement vers les chaînes ganglionnaires.

Une dose élevée augmente la vitesse d'apparition des cancers et favorise leur croissance, mais intervient aussi sur la morphologie des tumeurs; nous avons plus de cancers bronchioloalvéolaires avec les faibles doses d'irradiation et plus de cancers bronchogéniques avec de fortes doses. Un autre facteur très important est la sensibilité individuelle. L'importance de ce facteur apparaît très nettement avec les faibles doses pour lesquelles ce sont souvent les animaux très sensibles qui sont porteurs de cancers. Ce facteur semble aléatoire et rend improbable l'assimilation de la relation dose-effet à une fonction linéaire.

Des résultats obtenus avec le tabac, on peut prévoir que la combinaison de l'action des radiations avec celles de certains co-facteurs chimiques aboutira à un effet de synergie importante; donc, si nous voulons dans ces cas établir des limites de sécurité valables, il nous faut connaître, pour chaque polluant le mécanisme par lequel il peut intervenir sur l'apparition des cancers.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) NENOT J.C., MORIN M., LAFUMA J.
Etude morphologique et thérapeutique des contaminations respiratoires par certains actinides en solution.
Health Physics. 20 (1971) 167
- (2) LAFUMA J., MASSE R., METIVLER H., NOLIBE D., NENOT J.C., MORIN M.
PERRAULT R., CHAMEAUD J., SKUPINSKI W.
Etude expérimentale des polluants radioactifs inhalés: I - Données actuelles, II - Inventaire lésionnel, III - Validité du modèle animal. Relations dose-effet.
Communication faite au Colloque sur les réactions bronchopulmonaires aux polluants atmosphériques - Pont à Mousson - Janvier 1974
- (3) MULLER W.A., NENOT J.C., DABURON M.L., LAFUMA J.
Metabolic and dosimetric Studies after inhalation of ^{227}Th in rats with regard to the Risk of Lung and Bone Tumors
Rad. and Environm. Biophys. 11, 309-318 (1975)
- (4) CHAMEAUD J., PERRAULT R.
- Communication personnelle -