

Ces métaux lourds en question

par Claude BOUDENE (*)

Insistons d'abord sur la nécessité de définir ce vocable de plus en plus usité pour définir un nombre de métaux de plus en plus grand et qui est un véritable « fourre-tout » pour désigner tous les métaux qui posent actuellement problème au toxicologue !...

La première définition venant à l'esprit est celle qui repose sur ce qualificatif de « lourds » qui évoque une notion de poids spécifique, donc de densité.

Dès 1964, l'Encyclopedia of chemical science définissait les métaux lourds comme ayant une densité supérieure à 4 [1] et en 1974 LAPEDES [2] réservait ce terme à ceux dont la densité est approximativement 5 ou plus. La même année, BURREL [3] enfermait les métaux lourds à l'intérieur d'un rectangle, délimité, dans le tableau de la classification des éléments de MENDELEEF, par le titane et l'hafnium d'une part, et l'arsenic et le bismuth d'autre part, qui groupe des métaux dont la densité va de 4,5 pour le titane à 22,5 pour l'osmium.

Ce travail de découpage, effectué sur le tableau de MENDELEEF, proposé par DOMANGE [4] fait apparaître un bloc de 36 cases qui sont essentiellement occupées par des métaux, à deux exceptions près, celles de l'arsenic et de l'antimoine.

Il faut d'ailleurs remarquer que la classification de MENDELEEF laisse apparaître, dans son ensemble un nombre prépondérant de métaux par rapport à celui des métalloïdes.

Puis, la toxicologie des métaux n'ayant cessé de se développer au cours de ces dernières années et notamment, celle des métaux de densité élevée, de nombreux auteurs ont pris l'habitude de désigner sous le nom de « métaux lourds » tous les métaux ayant une connotation toxique.

C'est alors qu'apparaît l'incompatibilité entre ces deux types de définitions puisque le béryllium, dont la toxicité est fort connue, est un des métaux les plus légers, avec une densité de 1,85.

Nous avons personnellement proposé à l'époque déjà lointaine où la toxicologie était surtout analytique, à l'origine, et où l'étudiant en pharmacie était familiarisé avec l'analyse

dichotomique des éléments minéraux, de donner le terme de « métaux lourds » à ceux qu'il était facile de séparer des autres métaux par formation de sulfures insolubles se prêtant facilement à une élimination par décantation.

Cette propriété analytique, facile à mettre en œuvre par barbotage d'H₂S à différents pH montrait déjà leur affinité commune pour les groupements thiols dont on sait le rôle essentiel dans le fonctionnement de certaines enzymes.

Nous retiendrons surtout parmi eux, le mercure, le cadmium et le plomb qui ont constitué et constituent encore le noyau « dur » de cette catégorie.

Mais ce caractère thiole n'explique cependant pas l'ensemble des mécanismes d'action toxique de ces trois métaux qui ont part ailleurs en commun une forte affinité pour les protéines qu'ils précipitent en les dénaturant.

Cette propriété les a fait longtemps utiliser en biologie clinique comme défécants : citons à ce propos le réactif de PATEIN au nitrate de mercure, et le réactif de COURTONNE au sous-acétate de plomb.

Ces deux propriétés majeures doivent être, à notre avis, gardées, en mémoire et modulées dans leur interprétation toxicologique, en fonction de la publication originale de NIEBOER et RICHARDSON [5] qui proposent de remplacer ce terme jusqu'alors non défini de « métaux lourds » par une classification ayant une véritable signification chimique et biologique. Cette classification procède elle-même de la classification des atomes initialement décrite par LEWIS [6] dès 1923, et reprise par plusieurs publications de PEARSON [7] dont la plus récente remonte à 1968. La classification initiale de LEWIS applicable à toute classe de réaction chimique repose sur la généralisation de la réaction acide-base



dans laquelle A est un acide de LEWIS, ou un accepteur d'électrons, et :B une base de LEWIS ou un donneur d'électrons.

A:B est le complexe formé entre eux par transfert partiel d'électrons de :B vers A.

On connaît des exemples de tels complexes avec des composés de coordination et des ions complexes dans lesquels A est un élément métallique et B un ligand.

Ajoutons encore que A est encore appelé un réactif électrophile et B un réactif nucléophile.

(*) Professeur à la Faculté de Pharmacie, Chatenay-Malabry.

Tableau I.
D'après DOMANGE (1964).

CLASSIFICATION PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS

Période	Groupe IA		Groupes																Groupe O
	1	2	III A	IV A	V A	VI A	VII A	VIII A	IX A	X A	IB	II B	III B	IV B	V B	VI B	VII B	2	
1	H																	He	
2	Li	Be																Ne	
3	Na	Mg																Ar	
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	
6	Cs	Ba	La-Lu	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn	
7	Fr	Ra	Ac	Th	Pa	U-													

Lanthanides	57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu
-------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

Uranides	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Mv	102 No
----------	---------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	-----------	-----------

L'équilibre de cette réaction et la stabilité du complexe formé dépendent évidemment des affinités respectives des éléments en présence.

En tenant compte de la configuration électronique des métaux, et notamment de leur rayon ionique, PEARSON a différencié les métaux durs (accepteurs durs) constitués de petits atomes, peu polarisables (déformables), des métaux mous (accepteurs mous) de plus grand rayon ionique et facilement polarisables, dont les orbitales extérieures peuvent être déformées par un champ magnétique voisin.

Toujours d'après PEARSON, les acides durs (métaux durs) ont tendance à s'unir à des bases dures pour donner naissance à des liaisons fragiles de type ionique (par transfert total d'électrons), tandis que les acides mous (métaux mous) ont tendance à s'unir à des donneurs mous (ligands) pour donner des complexes dont la stabilité est du type liaison de covalence.

Entre les métaux durs et les métaux mous, PEARSON a envisagé une classe intermédiaire (borderline) dans laquelle on peut ranger les éléments de transition qui comprennent des métaux précipitables par H₂S et pouvant donc correspondre également à notre définition des métaux lourds. Cette classification (tableau II) recoupe assez bien celle proposée par NIEBOER et RICHARDSON (tableau III).

Rappelons que les éléments de transition ont une structure atomique possédant une avant-dernière couche, et parfois une antépénultième, qui ne sont ni saturées, ni pseudo-saturées.

De ce fait, les sous-couches énergétiques des couches les plus externes s'enchevêtrent et le départ d'électrons de la couche externe présente une énergie voisine de celle correspondant aux électrons de la couche interne voisine.

Cela a comme conséquence qu'en dehors de la valence correspondant à la perte des électrons de la couche externe, apparaissent des valences provenant de la perte d'électrons de la couche interne voisine incomplète. Il en résulte que ces métaux possèdent plusieurs valences du même type. On peut citer parmi ces métaux Cr, Co, Mn et Ni dont il n'est pas besoin de rappeler l'intérêt pour le toxicologue.

Enfin, la stabilité des « complexes » formés dépend évidemment de la nature des donneurs parmi lesquels des métalloïdes comme l'oxygène, le soufre et l'azote jouent un rôle prédominant parce que ces trois éléments sont des composants majeurs de molécules biologiques essentielles comme les acides nucléiques et les protéines, qu'elles soient à vocation enzymatique ou non.

Ces donneurs sont d'autant plus mous, et ont donc, d'après PEARSON d'autant plus d'affinité pour les accepteurs mous que sont les métaux lourds, que leur numéro atomique augmente et que leur électronégativité diminue, de l'oxygène au soufre en passant par l'azote.

En conclusion de l'analyse de ces différentes données chimiques nous proposons de définir les métaux lourds comme des métaux possédant en commun la propriété de donner des sulfures

Classification of Lewis Acids

Hard	Soft
H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ Be^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Mn^{2+} Al^{3+} , Sc^{3+} , Ga^{3+} , In^{3+} , Lu^{3+} N^{3+} , Cl^{3+} , Gd^{3+} , Lu^{3+} Cr^{3+} , Co^{3+} , Fe^{3+} , As^{3+} , $\text{CH}_3\text{Sn}^{3+}$ Si^{4+} , Ti^{4+} , Zr^{4+} , Th^{4+} , U^{4+} Pu^{4+} , Ce^{4+} , Hf^{4+} , WO^{4+} , Sn^{4+} UO_2^{2+} , $(\text{CH}_3)_2\text{Sn}^{2+}$, VO^{2+} , MoO^{2+} BeMe_2 , BF_3 , $\text{B}(\text{OR})_3$ $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$, AlCl_3 , AlH_3 RPO_2^+ , ROPO_2^+ RSO_2^+ , ROSO_2^+ , SO_2 I^+ , I_3^+ , Cl^+ , Cr^{6+} RCO^+ , CO_2 , NC^+ HX (hydrogen bonding molecules)	Cu^+ , Ag^+ , Au^+ , Tl^+ , Hg^+ Pd^{2+} , Cd^{2+} , Pt^{2+} , Hg^{2+} , CH_3Hg^+ , $\text{Co}(\text{CN})_5^{2-}$, Pt^{4+} , Te^{4+} Tl^{3+} , $\text{Tl}(\text{CH}_3)_3$, BiI_3 , Ga - $(\text{CH}_3)_3$ GaCl_3 , GaI_3 , InCl_3 RS^+ , RSe^+ , RTe^+ I^+ , Br^+ , HO^+ , RO^+ I_2 , Br_2 , ICN , etc. trinitrobenzene, etc. chloranil, quinones, etc. tetracyanoethylene, etc. O , Cl , Br , I , N , RO^+ , RO_2^+ M^0 (metal atoms) bulk metals CH_2 , carbenes
Borderline	
Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+} , Sn^{2+} , Sb^{3+} , Bi^{3+} Rh^{3+} , Ir^{3+} , $\text{B}(\text{CH}_3)_3$, SO_2 , NO^+ , Ru^{2+} , Os^{2+} , R_3C^+ , C_6H_3^+ , GaI_3	

Tableau II.
D'après PEARSON (1968).

insolubles. Le caractère thioleprive qu'elle induit a évidemment des répercussions biologiques importantes sur leur profil toxicologique mais cette importance doit être modulée en fonction d'autres propriétés chimiques exprimées dès 1923 par la théorie originale de LEWIS,

reprise par PEARSON puis par NIEBOER et RICHARDSON.

Les métaux lourds étant symboliquement représentés par le mercure, le cadmium et le plomb, nous rappellerons succinctement, pour illustrer cette proposition de définition, un certain

Tableau III.
D'après NIEBOER et RICHARDSON (1980).

Legend:

- Class A (diagonal lines)
- Borderline (horizontal lines)
- Class B (vertical lines)

Lanthanides: Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu

Actinides: Th, Pa, U, Np, Pu, Am, Cm, Bk, Cf, Es, Fm, Md, No, Lr

nombre de propriétés toxicologiques de ces métaux en tentant d'expliquer leurs caractéristiques communes, mais aussi leurs différences respectives, en fonction de leur configuration électronique et de leurs propriétés chimiques qui en découlent.

Sur le plan toxicologique, il faut tout d'abord rappeler que depuis plusieurs décennies l'opinion générale ressentie par les hygiénistes sur leur toxicité a été dominée par la connaissance de leur pouvoir cumulatif dans l'organisme humain.

C'est d'ailleurs à leur intention que le comité mixte FAO-OMS [8] a défini pour la première fois en 1972 la notion de DHTP (Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire) alors que, jusqu'à cette époque, cet organisme n'avait fixé, aussi bien pour les contaminants que pour les additifs aux aliments que des DJA (Dose Journalière Admissible).

En effet, compte-tenu de leur accumulation dans l'organisme, résultant surtout, dans le cas général d'une population non professionnellement exposée, de l'ingestion, longtemps répétée, de faibles doses journalières, mais aussi de l'hétérogénéité de leur présence dans une ration alimentaire en fonction de la nature même de certains aliments plus fortement contaminés que d'autres, la fixation d'une dose hebdomadaire, et non journalière, est une expression beaucoup plus réaliste d'une exposition chronique.

Précisons d'ailleurs que ce pouvoir cumulatif commun à ces trois métaux a vraisemblablement une étiologie physico-chimique différente.

Ce sont ces ressemblances et différences que nous allons maintenant tenter d'illustrer à partir de quelques exemples choisis dans le tableau V qui rappelle les principaux points

d'impacts toxiques de ces trois métaux sur l'organisme et pour l'étude détaillée desquels le lecteur pourra utilement se référer à l'ouvrage de LAUWERYS [9].

Un premier exemple de recherche d'une relation entre la structure électronique et la toxicité peut être envisagé à propos du mercure et du cadmium.

Rappelons en effet que ces deux métaux font partie du groupe IIB de la classification périodique ce qui laisse présager certaines similitudes toxicologiques.

Leur couche électronique périphérique comporte 2 électrons ce qui leur confère une valeur de 2.

Ils possèdent également une sous-couche électronique à 10 électrons ce qui autorise une certaine déformabilité, encore appelée « mollesse » de leur structure électronique d'où le terme de métaux « mous » qui leur a été attribué par PEARSON.

Le mercure qui a un numéro atomique nettement plus élevé, donc un nombre d'électrons plus important que le cadmium, est, de ce fait, beaucoup plus facilement polarisable.

Cela expliquerait que la monovalence qu'on lui prête souvent (en reconnaissant l'existence de sels mercureux comme le calomel) ne serait en fait qu'une fausse monovalence provenant du fait que cette plus grande possibilité de polarisation permettrait à 2 atomes de s'unir entre eux au sein d'une liaison covalente.

Cette facile polarisation du mercure favorise par ailleurs la formation de dérivés alkylés stables dans l'environnement, ce qui n'est pas le cas du cadmium [5] [10].

Tableau IV.
D'après NIEBOER et RICHARDSON (1980).

METAL-ION BINDING SITES IN PROTEINS BASED ON CRYSTALLOGRAPHIC STUDIES

Functional groups sought by class A metal ions	Functional groups sought by class B metal ions
Carboxylate: $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}^-$	Sulphydryl: $-\text{SH}$
Carbonyl: $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}$, $\text{R}-\text{NHC}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{R}}$	Disulphide: $-\text{S}-\text{S}-$
Alcohol: $\text{R}-\underset{\text{OH}}{\text{C}}$	Thioether: $-\text{SR}$
Phosphate: $\text{R}-\text{OPO}_3^-$	Amino: $-\text{NH}_2$
Phosphodiester: $\text{R}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}-\text{R}'$	Heterocyclic nitrogen: imidazole of histidine, nucleotide bases

Tableau V.
Principaux impacts du mercure, du cadmium et du plomb en toxicologie.

MERCURE	
- Mercure minéral :	
· néphrotoxicité (glomérulaire pour la vapeur de mercure)	
· neurotoxicité	
· dermatotoxicité	
· génotoxicité (?)	
- Mercure organique :	
Dérivés alkylés	· neurotoxicité dominante
	· néphrotoxicité faible
	· perméabilité placentaire : génotoxicité et tératotoxicité
Dérivés alkoxylés	· neurotoxicité plus faible
	· néphrotoxicité tubulaire
CADMIUM	
· rôle de la métallothionéine	
· pouvoir cumulatif exceptionnel	
· néphrotoxicité	
· ostéotoxité	
· génotoxicité-cancérogénicité (?)	
PLOMB	
- Plomb ionisé :	
· hématotoxicité	
· neurotoxicité centrale et périphérique	
· néphrotoxicité	
· génotoxicité	
· formation de chélates	
- Plomb organique :	
· neurotoxicité dominante	
· hématotoxicité	

Il faut signaler à ce propos que la formation de dérivés organo-métalliques liposolubles modifie radicalement le métabolisme d'un métal tel qu'on le connaît habituellement à travers l'étude de ses composés minéraux le plus souvent ionisés et hydrosolubles ; la toxicologie du mercure offre un exemple très significatif de ces différences.

Le mercure et le cadmium en tant qu'accepteurs « mous » correspondent à la classe B de NIEBOER et RICHARDSON (surtout le mercure en raison de son plus grand rayon ionique), ont une affinité pour les ligands « mous » et, à l'intérieur de cette catégorie pour les sites soufrés des acides aminés et des protéines. On peut ainsi expliquer leur toxicité rénale particulière dans laquelle il est reconnu que le glutathion joue un rôle prédominant.

Dans le cas particulier du cadmium, son affinité, également importante pour les sites azotés, explique sa liaison particulière avec la métallo-

thionéine (protéine soufrée de faible poids moléculaire, environ 6 600) qui contribue à amplifier la toxicité rénale de ce métal. En effet, cette protéine synthétisée dans le foie prend en charge le cadmium circulant dans l'organisme pour le véhiculer dans le rein où il s'accumule de manière pratiquement irréversible puisqu'on estime que, chez l'homme, la demi-vie du cadmium dans cet organe est de l'ordre de 20 à 40 ans.

Enfin l'affinité du cadmium et, à un moindre degré du mercure, pour les sites azotés des bases puriques et pyrimidiques contribuent à déstabiliser la structure des acides nucléiques sans qu'on ait pu, tout au moins jusqu'alors, prouver une réelle action cancérogène de ces deux métaux sur l'homme, bien que le CIRC (Centre International de Recherches sur le Cancer) vienne de classer le cadmium en catégorie I des substances cancérogènes.

Les métaux lourds dans l'air : sources, émissions, mesure, effets

Pour compléter ce bref aperçu sur la toxicité du cadmium il faut également rappeler certaines similitudes existant, au plan de la structure électronique, entre le cadmium et le calcium qui fait partie du groupe II A de la classification périodique.

Rappelons qu'ils possèdent tous les deux la valence 2 et que leurs atomes sont de taille comparable, avec un rayon ionique voisin d'un angström. Il en résulte que le cadmium peut remplacer le calcium dans certaines protéines en contenant et qu'il peut interférer dans son métabolisme avec toutes les conséquences qui en résultent au plan de l'ostéotoxicité.

Le plomb a été classé par PEARSON (et partiellement par NIEBOER et RICHARDSON) dans une catégorie intermédiaire (borderline) entre les métaux « mous » et « durs ».

S'il possède, en effet, une affinité évidente pour les sites actifs soufrés des ligands « mous » il n'en dédaigne pas pour autant, à l'opposé du cadmium et surtout du mercure, les ligands « durs » tels que les sites azotés inclus dans un environnement oxygéné.

Une illustration de ces différences peut être signalée à propos des actions antidotiques respectives des chélateurs sur ces trois métaux. On sait en effet depuis plusieurs décennies que l'EDTA (Acide éthylène diamino-tétracétique), qui est resté un antidote de choix contre l'intoxication saturnine, est totalement déconseillé dans le cas du mercure et du cadmium. Rappelons par contre que le BAL (dimercaptopropanol) et d'autres molécules porteuses de thiols, de découverte plus récente, comme l'acide dimercaptosuccinique, demeurent les seuls antidotes de l'intoxication hydrargyrique.

Il ne faudrait cependant pas sous-estimer, pour autant le caractère thioloprive du plomb qui est à l'origine d'un trait dominant de sa toxicité, notamment au niveau du système hématopoïétique.

En effet le plomb est un puissant inhibiteur de la synthèse de l'hémoglobine, d'une part par son action sur les ARN de transfert responsables de la synthèse protéique au niveau de la globine, mais d'autre part, et surtout, par son action sur la synthèse de l'hème qui est sous la dépendance de deux enzymes à thiols : l'ALA-déshydratase et l'hème-synthétase. L'inhibition de l'ALA-déshydratase, notamment, se traduit par l'impossibilité de l'ALA (Acide dèltalévulinique) de se cycliser en porphobilinogène d'où l'élévation de son excrétion urinaire qui constitue actuellement un des meilleurs tests biologiques de surveillance du saturnisme professionnel.

Mais cet impact hématologique, qui se traduit naturellement par une anémie, a peut-être des répercussions neurologiques qui sont en passe de devenir une des préoccupations majeures des spécialistes de la toxicologie du plomb.

En effet, à la suite de l'observation de symptômes neuropsychiatriques lors d'accès aigus de porphyrie hépatique, l'hypothèse a été lancée, il y a une décennie, que des précurseurs métaboliques de l'hème pourraient être responsables de cette neurotoxicité.

En particulier, l'ALA, à la différence du plomb ionisé, passe bien la barrière hémato-méningée à des concentrations telles que celles qu'on rencontre dans le plasma dans le cas de porphyrie aiguë intermittente.

Or il y a une similitude de structure chimique entre l'ALA et le GABA dont on découvre chaque jour le rôle de plus en plus important de neurotransmetteur.

La compétition qui en résulte entre ces deux molécules entraîne une diminution du GABA au niveau des récepteurs présynaptiques.

Cette baisse du taux du GABA pourrait être responsable chez le jeune enfant, plus sensible que l'adulte à l'intoxication saturnine, des troubles du comportement se traduisant notamment par une hyperexcitabilité (agitation) et par un abaissement du quotient intellectuel.

Pour en terminer avec l'impact des propriétés thioloprives du plomb sur l'organisme il faut rappeler également que de nombreux auteurs ont rapporté une fragilité globale observée chez des ouvriers exposés que l'on peut attribuer à une inhibition par le plomb des groupements fonctionnels thiols des ATPases membranaires.

Enfin un des autres aspects dominants des propriétés chimiques du plomb, dans leur rapport avec sa toxicité, est leur similitude partielle avec celles du calcium.

Il faut rappeler notamment que certains anions donnent avec ces deux métaux des sels insolubles. Parmi ceux-ci, l'ion phosphate revêt une importance particulière sur le plan biologique et l'insolubilité commune des phosphates de ces deux métaux explique l'interférence du plomb sur le métabolisme osseux du calcium ; il explique également que plus de 90 % de notre charge corporelle en plomb (150 à 250 mg chez l'adulte) soit localisée dans notre squelette.

Cette similitude partielle avec le calcium explique aussi leur compétition au niveau de l'absorption intestinale ; il est actuellement reconnu qu'une surcharge calcique de notre régime alimentaire diminue l'exposition digestive au plomb.

Cette même interférence se retrouve au niveau de la calmoduline dont dépendent de nombreux systèmes biochimiques importants, notamment dans le domaine de la phosphorylation membranaire cérébrale.

Or, certains auteurs ont pu montrer [11] que le plomb est capable de se lier à cette molécule et de l'activer, dans certaines limites de concentration, aussi puissamment que le calcium. Ils

pensent même que cette liaison du plomb avec la calmoduline, à l'intérieur de la cellule, serait responsable d'une part importante de la charge en plomb de nos tissus mous.

En conclusion, après avoir tenté de définir ce qu'est un métal « lourd » et de dégager certaines propriétés physico-chimiques communes au mercure, au cadmium et au plomb, nous avons essayé de relier certaines de ces propriétés à des « impacts » toxiques communs.

Dans une démarche analogue, NIEBOER et RICHARDSON ont cru pouvoir conclure que les ions de la classe B (métaux « mous ») étaient plus toxiques que ceux de la classe intermédiaire (borderline), eux-mêmes plus toxiques que ceux de la classe A (métaux « durs ») ?

Il nous paraît difficile, au terme de cet essai, d'être aussi catégorique car trop de contradictions nous sont apparues : pour n'en citer qu'une, nous avons souligné que la toxicité dominante du plomb se situait au niveau de son action sur le système hématopoïétique et pouvait très facilement s'expliquer par son pouvoir thiolooprive, notamment sur l'ALA déshydratase, qu'il est possible de mettre facilement en évidence « in vitro ».

Or le cadmium et surtout le mercure, qui sont encore plus « mous » que le plomb ont effectivement, « in vitro », un pouvoir inhibiteur plus grand que le plomb sur cette enzyme. Malheureusement, aucun auteur n'a jamais observé d'atteinte hématologique évidente chez des ouvriers exposés au mercure ou au cadmium.

Cette discordance, apparemment criarde, montre combien il est difficile de prétendre relier, de manière univoque, une structure chimique à un mécanisme d'action toxique, la même difficulté étant apparue, depuis plus longtemps encore en pharmacologie, dans l'établissement d'une relation structure activité.

De telles tentatives de corrélation doivent toujours être modulées en fonction d'autres paramètres, dans ce cas particulier deux explications, peut-être d'ailleurs complémentaires, peuvent être envisagées :

– dans des expositions importantes, de type professionnel, les concentrations de mercure et de cadmium circulantes (in vivo) sont très inférieures à celles du plomb ;

– l'ALA-déshydratase est une enzyme allostérique et il est possible que l'action thiolooprive « in vivo » d'un métal à son niveau ne puisse s'exercer qu'après réarrangement moléculaire, permettant la déhiscence du site thiol actif, et relevant d'une affinité particulière du plomb pour certains sites azotés.

L'exemple de cette contradiction montre combien l'explication, puis l'interprétation, d'un mécanisme d'action toxique sont une tâche

difficile qui nécessite une approche multidisciplinaire de la toxicologie.

Cet exposé sommaire sur les métaux lourds aura ainsi contribué à apporter la preuve de la nécessité, pour le toxicologue, de posséder une solide formation de base en chimie et biochimie mais aussi de la compléter par de bonnes connaissances de physiologie et notamment de physiologie comparée, pour pouvoir extrapoler à l'homme les résultats de l'expérimentation animale. Rappelons à ce sujet que les anglo-saxons insistent de plus en plus sur la notion nouvelle de PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetics) qui associe étroitement les aspects toxicocinétique et toxicodynamique d'une molécule pour une espèce animale donnée.

Malheureusement la spécialisation forcenée dont nous sommes actuellement témoins dans le domaine scientifique risque d'entraîner une parcellisation des connaissances encore plus préjudiciables à la toxicologie qu'à d'autres disciplines.

Bibliographie

- [1] ANON. Encyclopaedia of chemical science, Princeton, Van Nostrand, 1964, p. 533.
- [2] LAPEDES D.N. Dictionnaire of scientific and technical terms, New-York, Mc Graw Hill, 1974, p. 674.
- [3] BURREL D. C. Atomic spectrometric analysis of heavy metals pollutants in waters. Ann. Arbor Mich., Ann. Arbor Science Publisher, 1974, p. 19-45.
- [4] DOMANGE L. Précis de chimie générale et de chimie minérale (2^e édition), Masson, Paris, 1964.
- [5] NIEBOER G. and RICHARDSON D. H. S. The replacement of the non descript term « heavy metals » by biologically and chemically significant classification of metal ions. *Environ. Path. Ser. B.*, 1980, 1, p.3-26.
- [6] LEWIS G. N. Valence and the structure of atoms and molecules. The Chemical catalogue Co, New-York, N. Y., 1923.
- [7] PEARSON R. G. Hard and soft acids and bases, HSAB. Part 1 – Fundamental principles. *J. Chem. Soc.*, 1968, 45, n° 9, p. 581-587.
- [8] FAO/OMS Évaluation de certains additifs alimentaires et des contaminants : mercure, plomb et cadmium. Seizième rapport du comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires, Rome, 1972.
- [9] LAUWERYS R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles (3^e édition), Masson, Paris, 1990.
- [10] JACOBSON K. B. and TURNER J. E. The interaction of cadmium and certain other metal ions with proteins and nucleic acids. *Toxicology*, 1980, 16, p. 1-37.
- [11] HABERMANN E., CROWELL K. and JANICKI P. Lead and other metals can substitute for Ca⁺⁺ in cadmodulin. *Arch. Toxicol.*, 1983, 54, p. 61-70.