

CEA-R-5939



COMMISSARIAT À L'ÉNERGIE ATOMIQUE

A0003215



FR0104578

Gestion INIS

Doc. Enreg. le 12/12/2002
N° TRN F.R.O.10.05.78

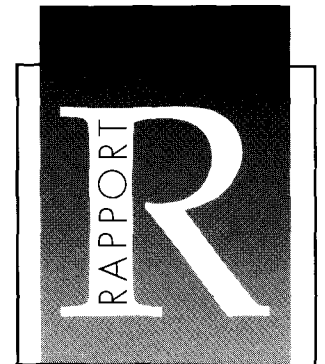
BIOCINÉTIQUE ET TOXICITÉ DE L'URANIUM

par

**Florence MÉNÉTRIER, Valérie RENAUD-SALIS,
Anne FLURY-HERARD**

DIRECTION DES SCIENCES DU VIVANT
DÉPARTEMENT DE RADIOBIOLOGIE
ET DE RADIOPATHOLOGIE

CEA / Fontenay-aux-Roses



DIRECTION DES TECHNOLOGIES
DE L'INFORMATION

**RAPPORT
CEA-R-5939**

DIRECTION DES SCIENCES DU VIVANT

2000

« BIOCINETIQUE ET TOXICITE DE L'URANIUM »

Résumé - Ce rapport a été réalisé dans le cadre d'une collaboration avec la Direction du Cycle du Combustible. Son objectif est de faire le point des connaissances acquises sur : le devenir de l'uranium dans l'organisme (biocinétique), après ingestion ; sa toxicité (essentiellement rénale) et la réglementation en vigueur concernant son incorporation.

Qu'il s'agisse de l'amont ou de l'aval du cycle du combustible, l'uranium occupe la première place, sur le plan quantitatif, des éléments du cycle; il est actuellement soit entreposé temporairement soit recyclé. A ce titre, les quantités importantes d'uranium posent, à l'évidence, la question du risque sanitaire de l'uranium.

Le risque à long terme concerne la contamination de la biosphère et donc l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés par la population. Il s'en suit donc un risque de toxicité radiologique par contamination interne et de toxicité chimique.

Ce rapport souligne :

- la nécessité de valider certaines données expérimentales et épidémiologiques de biocinétique utilisées ou non dans les modèles de la CIPR. Des questions demeurent sur l'absorption gastrointestinale en fonction de la forme chimique (état de valence, complexes, mélanges divers), de la masse et de variations individuelles (âge, pathologie) suite à une ingestion chronique d'uranium. Les principaux sites de dépôt de l'uranium dans l'organisme, l'os et le rein, sont connus. Des incertitudes demeurent quant à la cinétique osseuse, suite à une ingestion chronique et dans certaines pathologies,
- la nécessité de considérer l'uranium d'abord comme un toxique chimique, essentiellement au niveau rénal et donc de déterminer le seuil de lésion fonctionnelle. Dans ce sens, il apparaît important de rechercher des marqueurs spécifiques,
- le problème posé par la non prise en compte de la toxicité chimique de l'uranium dans les textes législatifs réglementant l'incorporation de cet élément.

2000 - Commissariat à l'Energie Atomique - France

« URANIUM : BIOKINETICS AND TOXICITY »

Summary - This report was achieved as a part of a collaboration with the Fuel Cycle Direction. Its aim was to give the state of the art about : the behaviour of uranium in the human organism (biokinetics) after ingestion, its toxicity (mainly renal) and the current regulation about its incorporation.

Both in the upstream and in the downstream of the fuel cycle, uranium remains, quantitatively, the first element in the cycle which is, at the present time, temporarily disposed or recycled. Such a considerable quantity of uranium sets the problem of its risk on the health. In the long term, the biosphere may be affected and consequently the public may ingest water or food contaminated with uranium. In this way, radiological and chemical toxicity risk may be activated.

This report emphasizes :

- the necessity of confirming some experimental and epidemiological biokinetic data used or not in the ICRP models. Unsolved questions remain about the gastrointestinal absorption according to chemical form (valency state, mixtures...), mass and individual variations (age, disease) further a chronic ingestion of uranium. It is well established that uranium is mainly deposited in the skeleton and the kidney. But the skeleton kinetics following a chronic ingestion and especially in some diseases has to be more elucidated,
- the necessity of taking into account uranium at first as a chemical toxic, essentially in the kidney and determining the threshold of functional lesion. In this way, it is important to look for some specific markers,
- the problem of not considering chemical toxicity of uranium in the texts regulating its incorporation.

2000- Commissariat à l'Energie Atomique - France

- Rapport CEA-R-5939 -

CEA Fontenay-aux-Roses
Direction des Sciences du Vivant
Département de Radiobiologie et de Radiopathologie

BIOCINÉTIQUE ET TOXICITÉ DE L'URANIUM.

par

Florence MENETRIER, Valérie RENAUD-SALIS, Anne FLÜRY-HERARD

- Octobre 2000 -

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

I. EXPOSITION DE L'HOMME.....	5
A. Rappel physico-chimique.....	5
B. Niveaux dans l'environnement	6
C. Méthodes d'analyse utilisées.....	6
II. BIOCINETIQUE.....	7
A. Absorption.....	9
B. Distribution et rétention	13
C. Excrétion et rétention dans le rein.....	16
III. TOXICITE.....	18
A. Etudes expérimentales	18
1. NÉPHROTOXICITÉ.....	18
2. AUTRES EFFETS TOXIQUES.....	22
B. Etudes épidémiologiques.....	23
IV. LA FIXATION DES LIMITES	24

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

Les auteurs tiennent à remercier messieurs les docteurs P. BEAU et J. LAFUMA pour leurs conseils scientifiques.

INTRODUCTION

Qu'il s'agisse de l'amont ou de l'aval du cycle du combustible, l'uranium occupe la première place, sur le plan quantitatif, des éléments du cycle du combustible nucléaire, sous différentes formes.

- L'uranium enrichi sous forme d'oxyde UOX constitue le combustible des centrales. Après utilisation dans un réacteur, le combustible usé retiré du cœur comprend environ 96 % d'uranium, alors que 1 % de plutonium et 3 % de produits de fission se sont formés.
- Mais la majorité de l'uranium naturel initial se retrouve sous forme d'uranium appauvri (de l'ordre de 85 %), après l'enrichissement. Seulement quelques pour cent de cet uranium appauvri est réutilisé pour entrer dans la fabrication d'oxydes mixtes de plutonium et d'uranium constituant le combustible MOX (Mixed Oxyde) et la plus grande partie de cet uranium appauvri est entreposée.
- En France, une partie du combustible usé est retraité. A la sortie du réacteur, celui-ci est refroidi en piscine avant qu'une partie suive la voie du retraitement, traitement chimique (procédé PUREX) permettant de séparer l'uranium (dit URT pour uranium de retraitement) et le plutonium des autres radionucléides formés.
- Une partie de l'URT sera réenrichi (dit URE) pour former un nouveau combustible particulier. Finalement l'URE à la sortie du réacteur sera aussi entreposé.

A l'issue des différentes étapes du cycle du combustible, de grandes quantités d'uranium sont entreposées, une partie étant recyclée. Que l'uranium soit considéré comme un produit naturel, une matière valorisable, un « résidu » ou « déchet », du fait des quantités mises en œuvre et de la diversité des formes d'uranium, estimer l'impact des différents isotopes de l'uranium sur l'environnement et l'homme est indispensable .

Ce travail a été réalisé pour montrer combien les données sur le comportement biologique de l'uranium sont nombreuses mais aussi combien, à partir de ces données très diverses, il est difficile de décrire et quantifier un modèle unique de comportement biologique chez l'homme. La diversité des modèles expérimentaux, des formes physico-chimiques, des paramètres biologiques mesurés et des conséquences sanitaires analysées, dont quelques exemples illustrent le document, permettent de comprendre qu'il reste beaucoup à apprendre de la chimie et de la biologie de l'uranium. La gestion sur le très long terme des matières radioactives, justifie un regain d'intérêt sur les conséquences d'expositions chroniques à faible, voire très faible concentration.

L'uranium fut connu d'abord pour sa toxicité chimique. En effet dès 1824, C. Gottlob Gmelin de l'université de Tübingen (Allemagne) dans un traité concernant les effets sanitaires de dix-huit sels métalliques, s'intéressait à l'uranium. Ayant testé des sels d'uranyle, il avait noté une action toxique faible après administration par voie orale alors qu'une injection intraveineuse pouvait facilement entraîner la mort de l'animal. Après la découverte des propriétés radioactives de l'uranium (1896) par H. Becquerel, cet élément est reconnu économiquement et militairement intéressant, juste avant la seconde guerre mondiale. En 1942, devant l'ampleur des utilisations et des quantités d'uranium devant être manipulées, les Etats-Unis entreprennent, dans un délai très rapide, dans le cadre du Projet Manhattan, la plus vaste étude de toxicité jamais réalisée auparavant pour un toxique, sur plusieurs espèces animales et sur l'Homme, sur la toxicité aiguë mais explorant également le comportement et les mécanismes d'action biologique de différents composés d'uranium .

En milieu professionnel le risque essentiel résulte de l'inhalation de particules issues de poussières d'uranium. Après les études centrées sur les effets « précoces » de l'uranium, de nombreuses études expérimentales ou épidémiologiques sur les travailleurs, se sont intéressées aux effets toxiques tardifs de l'uranium sur le poumon.

En dehors d'un contexte professionnel, l'exposition humaine résulte de la consommation d'eau de boisson ou d'aliments contenant de l'uranium. Élément naturel, l'uranium est présent en concentrations très variables dans la biosphère, les variations dépendant essentiellement du contexte géologique. L'utilisation de l'uranium dans l'industrie en grandes quantités, pose plus précisément la question de l'impact sur l'environnement et l'Homme de l'uranium mis en œuvre dans ces activités humaines.

Aujourd'hui, dans le contexte de la gestion de grandes quantités d'uranium, il est nécessaire d'analyser les conséquences d'une contamination de la biosphère: transfert dans les plantes, dans les aliments ou dans l'eau de boisson, transfert à faible concentration et chronique, sur des périodes multicentennaires ou millénaires. De ce fait, l'exposition de la population, est liée essentiellement à l'ingestion chronique d'aliments ou d'eau contaminés. Les conséquences de cette incorporation chronique d'uranium ne peuvent être estimées que sur la base de données expérimentales adaptées

En dehors des pathologies pulmonaires, de nombreuses études ont été réalisées sur la toxicité de l'uranium; certaines sont anciennes (datant de plusieurs décennies, essentiellement dans le cadre du Projet Manhattan) et parfois disparates quant aux conditions expérimentales (variantes en ce qui concerne l'espèce animale, la forme physico-chimique, la voie d'administration ou la durée de l'étude...) rendant l'interprétation délicate. Seules quelques études récentes concernent des administrations répétées d'uranium, et ont été menées selon une méthodologie satisfaisante.

Toutes ces études montrent que, dans le contexte d'interactions éventuelles des déchets radioactifs avec la santé:

- l'uranium doit essentiellement être pris en compte comme un toxique chimique, en particulier au niveau rénal ;
- il est nécessaire d'étudier les variations de la biocinétique et de la toxicité de l'uranium en fonction de variations individuelles (âge, pathologie) ; La population dans son ensemble étant potentiellement concernée, ceci souligne la nécessité de prendre en compte, dans la mesure du possible, les variations de la toxicité en fonction de l'âge et de certaines variations physio-pathologiques.
- il est nécessaire d'étudier le rôle de la forme physico-chimique (complexes, mélanges divers) des composés potentiellement présents dans les déchets.

Il s'en suit donc un risque de toxicité radiologique par contamination interne mais aussi et surtout de toxicité chimique.

I. EXPOSITION DE L'HOMME

A. Rappel physico-chimique

L'uranium est un élément chimique de numéro atomique 92. Il existe partout à l'état naturel. Sa concentration dans la croûte terrestre est estimée à environ 2 mg/kg, dans l'eau de mer à environ 3.3 µg/l. L'uranium compte 17 isotopes avec des nombres de masse compris

entre 227 et 242. Tous sont radioactifs et ont des demi-vies qui s'échelonnent entre 1.3 minutes (^{227}U) et $4.5 \cdot 10^9$ années (^{238}U). Dans l'environnement naturel, on retrouve 3 isotopes : ^{234}U , ^{235}U et ^{238}U .

Isotope	Abondance (%)	$T_{1/2}$ (ans)	Activité spécifique (Bq/g)
^{234}U	0.0055	$2.5 \cdot 10^5$	$2.3 \cdot 10^8$
^{235}U	0.720	$7 \cdot 10^8$	80 000
^{238}U	99.274	$4.5 \cdot 10^9$	12 400

L'uranium existe sous plusieurs états d'oxydation +2, +3, +4, +5, +6. La forme hexavalente est la plus couramment rencontrée dans l'environnement. L'uranium est habituellement présent dans les milieux aqueux et les systèmes biologiques sous forme d'ion uranyle UO_2^{++} où l'uranium est hexavalent.

Dans le cas de l'uranium appauvri, les teneurs des 3 isotopes sont modifiées comme suit : ^{235}U : 0.3 %, ^{234}U : 0.0013 %, ^{238}U : 99.699 %.

B. Niveaux dans l'environnement

Dans l'air : les niveaux moyens de l'uranium sont variables : 0.02 ng/m³ (Tokyo) et 0.08 ng/m³ à New-York. Le volume d'air quotidien inhalé étant environ de 20 m³ et la concentration moyenne dans l'air de l'uranium étant de 0.05 ng/m³, l'incorporation d'uranium chaque jour est environ de 1 ng (World Health Organization, 1998).

Dans l'eau : la concentration moyenne en uranium dans l'eau de boisson est variable selon les lieux géographiques. Des valeurs de 0.03 à 2.5 µg/l ont été mesurées aux Etats-Unis; cependant des valeurs de plusieurs centaines de µg/l ont été mesurées dans divers lieux au Canada. En revanche, au Japon, la valeur moyenne mesurée dans les installations d'eau potable serait de 9 ng/l.

L'OMS a recensé des apports d'uranium journaliers dans l'eau de boisson compris entre 0.8 µg et 2.1 µg (World Health Organization, 1998).

Dans l'alimentation : des apports quotidiens en uranium compris entre 1.3 µg et 3 µg par jour selon les lieux géographiques ont été mesurés (Welford, 1967 et Singh et al., 1990).

Un apport quotidien moyen, par les aliments et l'eau, de 1.9 µg est habituellement admis dans la CIPR 23 (1975).

Les exemples précédents montrent que, en moyenne, 40 % de l'uranium ingéré chaque jour provient de l'eau de boisson.

C. Méthodes d'analyse utilisées et évolution des seuils de sensibilité

Dans les conditions physiologiques, le bilan quotidien entre apport et élimination d'uranium est équilibré (CIPR 23). Seule une faible fraction de l'uranium traverse la barrière intestinale et la plus grande partie de l'uranium est éliminée directement par les fécès. La mesure de l'uranium urinaire permet de suivre l'élimination de l'uranium ayant traversé la barrière digestive . Pour suivre la biocinétique de l'uranium, les méthodes de mesure sont importantes pour estimer les variations physiologiques, tant au niveau de l'apport que de l'élimination après incorporation . Les méthodes de mesure et leur sensibilité ont évolué au cours du temps et ce point est à prendre en compte dans l'interprétation des données de la biocinétique de l'uranium.

Dans l'urine (chez l'Homme)

- Pour la mesure de l'excrétion urinaire de l'uranium, Cavadore et al. (1999) ont comparé 2 méthodes de mesure : la mesure de l'activité alpha des isotopes de l'uranium après séparation radiochimique par chromatographie d'extraction et la mesure directe de la masse d'uranium par spectrofluorimétrie laser à résolution temporelle (SLRT). Les auteurs ont ainsi dosé l'excrétion urinaire de l'uranium chez des travailleurs non exposés professionnellement, dans le but de déterminer quelle est l'excrétion moyenne naturelle de l'uranium apporté par l'alimentation. Les résultats sont généralement inférieurs à 0.4 µg/l (les valeurs se situant au-dessus résultent de la consommation d'eau minérale uranifère).

Selon la technique utilisée, 2 populations peuvent être distinguées par leur valeur moyenne 0.06 et 0.11 µg/l respectivement pour la spectrométrie alpha et la SLRT. Ces valeurs sont en accord avec celles rapportées dans la CIPR 23 (1975) ; en effet des valeurs d'excrétion urinaire quotidienne (la diurèse étant environ de 1.5 litre par jour) d'uranium comprises entre 0.04 et 0.4 µg par jour ont été mesurées, à l'époque, chez des personnes habitant dans des zones à faible teneur d'uranium dans l'eau.

L'utilisation de la SLRT (sur des minéralisats d'urine) permet d'atteindre une limite de détection de 0.1 µg/l pour des temps de mesure de 30 secondes. Des temps d'intégration de la mesure plus longs permettent d'abaisser la limite de détection. Pour des dosages en urgence, l'application de la SLRT sur des urines non minéralisées permet d'obtenir un résultat en 90 secondes, la limite de détection dans ce cas est de 2 µg/l.

- Singh et al. (1990), dosant l'excrétion urinaire d'uranium (extraction par solvants puis spectrométrie alpha) de sujets vivant dans l'Utah (USA), ont obtenu une valeur moyenne de 4.4 µg/j. Cela correspond à une concentration de environ 2.9 µg/l.

La comparaison des valeurs obtenues dans ces 2 études montre qu'il existe des variations significatives selon le lieu et selon les méthodes de dosage utilisées.

Dans l'eau

Les différentes méthodes de mesure de l'uranium dans l'eau (fluorimétrie solide, spectrométrie de masse) présentent habituellement des seuils de détection de 0.1 µg/l.

II. BIOCINETIQUE

Pour évaluer la toxicité de l'uranium, il est nécessaire de savoir quel est son comportement dans l'organisme: cinétique de transfert, accumulation dans les organes de rétention, cinétique d'élimination,... c'est à dire connaître sa biocinétique, qui a pour but de déterminer le devenir biologique d'un élément dans l'organisme. En ce qui concerne l'ingestion de l'uranium, une fraction seulement de l'élément est transférée dans le sang après passage de la barrière gastrointestinale¹, quantifiée par le facteur f₁ (ABSORPTION). La fraction absorbée est alors distribuée dans les différents organes de dépôt, essentiellement l'os et le rein. L'élément peut alors être retenu en fonction de son affinité pour les différents organes pendant des durées variables (demi-vie) (RETENTION) ou rapidement excrété dans l'urine (EXCRETION). La partie non absorbée au niveau de l'intestin (fraction quantitativement la plus importante) est éliminée dans les fécès.

Malgré un grand nombre d'études expérimentales sur la biocinétique de l'uranium, les résultats sont difficiles à interpréter du fait de leur disparité. La qualité de la comparaison est limitée par le grand nombre de conditions expérimentales mettant en jeu des paramètres différents:

- la forme physico-chimique du sel d'uranium. Le sel le plus employé est le nitrate d'uranyle $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2, 6\text{H}_2\text{O}$; l'ion uranyle (UO_2^{++}) étant le plus soluble dans les liquides biologiques. Or la solubilité du composé conditionne son absorption.
- la voie d'administration (intraveineuse, voie orale). A la différence de la voie orale, l'injection par voie intraveineuse d'un élément permet de court-circuiter la muqueuse intestinale et le foie mais n'est pas représentative des voies d'incorporation physiologique.
- la durée de l'étude (en aiguë, subchronique ou chronique). Une étude en aiguë correspond à une administration unique d'un élément; des études subchronique ou chronique supposent des administrations répétées d'un élément respectivement sur une durée de 3 mois (rat) et de plus de 1 an (généralement 2 ans chez le rat).
- l'espèce animale (chien, rat, souris, hamster, singe, porc...). Il existe des différences de métabolisme entre les espèces animales. C'est une des raisons de l'introduction de facteurs d'incertitude lors de l'extrapolation de résultats de l'animal à l'Homme.
- le sexe, avec des différences de métabolisme selon le statut hormonal du sujet.

Nous avons résumé dans le tableau ci-dessous des paramètres qui peuvent faire varier la biocinétique d'un élément.

¹ Toutefois pour être plus précis, il faudrait tenir compte de « l'effet de premier passage » : lorsqu'un élément arrive dans le tractus digestif, après une administration par voie orale, il peut traverser 4 sites physiologiques avant d'atteindre la circulation sanguine. Il s'agit de la lumière intestinale, de la muqueuse intestinale, du foie où il peut être métabolisé et du poumon.

Paramètres biocinétiques (administration par voie orale)	Facteurs de variation
Absorption (f1)	1. Solubilité du composé chimique initial 2. Masse 3. Durée de l'administration (gavage, <i>ad libitum</i> ²) 4. Espèce animale 5. Age 6. Sujet nourri quotidiennement ou à jeun
Transport dans le sang	1. Complexes ion-transporteurs a. Transporteur protéique (transferrine...) b. Transporteur : bicarbonate, citrate... c. Autre (globule rouge) 2. Espèce animale
Distribution-Rétention Organes de dépôt	1. Espèce animale 2. Age 3. Sexe Parfois plusieurs compartiments dans un même organe avec des demi-vies d'élimination différentes
Excrétion	complexe ultrafiltrable ou non

Facteurs influençant la biocinétique

A. Absorption intestinale

Etudes chez l'animal

Absorption après exposition unique

* Chez le rat, plusieurs études, portant sur l'absorption (mesure de f1) de l'uranium, rapportent des valeurs comprises entre 0.044 % et 0.088 % pour des quantités d'uranium pouvant varier de 2.3 µg/ kg à 25 000 µg/ kg (Sullivan, 1980a et 1983). La valeur de f1 ne variant pas significativement a été estimée en moyenne à 0.06 %. Cependant l'étude de Hamilton (1948) fait état d'une valeur de f1 de 0.35 %, nettement supérieure aux autres études.

* Chez les autres animaux étudiés (hamster, chien, babouin), plusieurs études recensées par Wrenn et al. (1985) ont montré que le f1 serait proche de 1 % soit environ un ordre de grandeur au-dessus de la valeur observée chez le rat. Sullivan et al. (1980a, 1988) ont

² Administration par gavage : administration unique directement au niveau de l'estomac ;
administration *ad libitum* : accès libre à la nourriture ou à l'eau de boisson.

comparé le facteur d'absorption f_1 de plusieurs espèces, pour plusieurs radionucléides; les auteurs ont trouvé des variations importantes en fonction de l'espèce et du radionucléide.

* Plusieurs études ont montré que l'absorption est nettement plus importante chez l'animal à jeun que chez l'animal normalement nourri. Ainsi Bhattacharyya et al. (1989) ont montré que l'absorption était 10 fois plus importante chez la souris et le babouin, à jeun depuis 24 heures avant l'administration d'uranium.

* La Touche et al. (1987) ont étudié l'absorption du nitrate d'uranium chez des rats à jeun 12 h avant gavage. Les dosages s'échelonnant entre 0.003 et 45 mg d'uranium par kg de poids, l'absorption gastro-intestinale (mesure de f_1) mesurée était respectivement comprise entre 0.6 et 2.8%. Les auteurs ont conclu à une augmentation de l'absorption lorsque la quantité administrée augmente alors que Sullivan et al. (1980a) n'avaient pas observé de modification de l'absorption lorsque la masse ingérée augmente.

* L'étude de l'absorption gastro-intestinale (mesure de f_1) a par ailleurs montré que la prise d'aliments après le gavage, réduit le f_1 et entraîne des variations inter-animaux. C'est pourquoi La Touche et al. (1987) ont fait en sorte de priver de nourriture pendant 4 h après le gavage, les animaux suivis dans le cadre de leur étude, afin de limiter les variations interindividuelles.

* Une absorption accrue d'uranium a été mise en évidence chez des animaux nouveau-nés (rat, porc), la période de perméabilité de la barrière digestive à l'uranium variant selon l'espèce:

- l'absorption chez le rat de 2 jours a été estimée aux environs de 1 à 7 % c'est à dire environ 100 fois plus importante que chez l'adulte (Sullivan, 1980b). Les quantités administrées par gavage étaient de 0.12 et de 210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ entraînant des absorptions respectivement de 6.7 % et 1.3 %.

- chez le porc miniature de 1 jour, Sullivan et al. (1982), ont observé une absorption de 34.5 % après une administration par gavage de 1.5 à 2 mg d'uranium par kg.

Les auteurs formulent l'hypothèse que, chez l'animal nouveau-né, l'absorption des actinides à travers la barrière intestinale se réaliserait de manière privilégiée grâce à leur fixation à des macromolécules. En effet au moment où l'intestin grêle du nouveau-né est perméable aux immunoglobulines (issues du colostrum maternel), il pourrait également être perméable à diverses macromolécules, à des colloïdes ou à des particules insolubles et permettre ainsi le passage de métaux lourds. Chez le rat, l'acquisition de l'immunité commence avant la naissance et se termine après la naissance, alors que le passage des immunoglobulines à travers la barrière intestinale, chez le porc, s'effectue exclusivement après la naissance. Les auteurs attribuent l'absorption massive d'uranium chez le porc de 1 jour à la possibilité de passage plus important que chez le rat, de macromolécules à cet âge.

L'ensemble de ces résultats montrent une dispersion importante du taux d'absorption après ingestion unique, en fonction de l'espèce (de moins de 0,1% à 1%), de l'activité digestive (taux jusqu'à 10 fois plus important chez l'animal à jeun), en fonction de la maturité de la barrière digestive, les nouveaux-nés ayant un taux d'incorporation jusqu'à 10 à 100 fois plus élevé.

Exposition subchronique

Dans ces expositions répétées, différents facteurs ont été analysés :

* Influence de la solubilité : Yuile (1973) a rapporté des études de toxicité comparant la solubilité de différents composés d'uranium. Les animaux (rats et lapins) sont suivis pendant 30 jours, leur alimentation ayant été enrichie avec l'un des composés d'uranium étudié. Ainsi les auteurs n'ont pas observé de toxicité des composés relativement insolubles

dans l'eau comme UO_2 , U_3O_8 et UF_4 (d'après des critères d'atteintes histopathologiques ou de perte de poids) ; alors que UO_3 , UO_4 , UCl_4 , UO_2F_2 et $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ solubles dans l'eau à des degrés divers sont toxiques. Ceci confirme le fait que les composés peu solubles sont peu ou pas absorbés au niveau de la muqueuse intestinale.

* Variation en fonction de l'espèce pour des concentrations ingérées élevées (600 mg/l): Tracy et al. (1983) ont étudié l'absorption d'uranium chez le rat Sprague-Dawley et le lapin New-Zealand, normalement nourris et ayant libre accès à de l'eau contenant du nitrate d'uranium à une concentration de 600 mg par litre pendant des périodes de 90 jours. Les auteurs ont estimé l'incorporation d'uranium à 10 mg/j par rat (33 mg/kg) et à 60 mg/j par lapin soit (17 mg/kg). Le taux d'absorption est évalué à 0.035 % chez le rat et à 0.28 % chez le lapin d'après les quantités accumulées dans les différentes parties du corps comme le rein et l'os.

* Variations inter-espèces pour des concentrations ingérées variables (1 à 600 mg/l) : au cours des dix dernières années, des études ont été menées dans le but d'étudier le taux d'absorption d'uranium après une administration subchronique dans l'eau de boisson d'animaux de laboratoire. Tracy et al. (1992) ont étudié l'absorption chez le rat Sprague-Dawley et le lapin New-Zealand, normalement nourris et ayant libre accès à de l'eau contenant du nitrate d'uranium (à des concentrations comprises entre 0.96 et 600 mg par litre) pendant des périodes de 91 jours. Chez le rat, d'après les données fournies par les auteurs, on peut estimer que les quantités d'uranium ingérées quotidiennement par chaque animal étaient approximativement comprises entre 0.045 et 33 mg d'uranium par kg et par jour.

En conclusion, pour des composés solubles, après exposition subchronique sur plusieurs semaines, 0.06% de l'uranium ingéré est absorbé que ce soit dans l'une et l'autre espèce (rat et lapin)³, la fraction absorbée semblant être indépendante de la quantité ingérée, dans la gamme étudiée.

Exposition chronique

Très peu d'études ont été entreprises sur la biocinétique de l'uranium pour des expositions chroniques, exposition quotidienne sur plusieurs mois ou années (la durée est déterminée en fonction de l'espérance de vie de l'espèce):

Maynard et al. (1953) ont étudié l'absorption d'uranium chez des rats dont la ration alimentaire avait été enrichie, pendant 2 ans, en uranium à raison de 0.05-0.5 % de UO_2F_2 ou de 0.5-2 % de $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$. A l'issue de cette étude, la fraction d'uranium effectivement absorbée a été estimée entre 0.038 et 0.078 % pour des quantités ingérées chaque jour, comprises entre 20 et 470 mg/ kg/ j. L'absorption intestinale semble, dans les conditions expérimentales utilisées, être indépendante de la quantité d'uranium ingérée.

Le taux d'absorption d'environ 0,06% peut être retenu pour les expositions subchroniques et chroniques à l'uranium dans les espèces animales les plus utilisées (rat, lapin).

Etudes chez l'Homme

³ La demi-vie de rétention de l'uranium dans l'os chez le lapin a une seule composante longue de plus de 200 jours à la différence de ce qui se passe chez le rat où elle est de 20 jours. Ce temps de rétention long chez le lapin n'était pas connu de Tracy et al. lors de l'étude de 1983. Les auteurs expliquent ainsi, dans leur article de 1992, qu'ils ont de ce fait surestimé l'absorption intestinale (donnée à 0.28 % en 1983) et corrigée à 0.06 % en 1992.

Les taux d'absorption observés chez l'Homme après exposition subchronique ou chronique diffèrent significativement de ceux obtenus chez les animaux de laboratoire, caractérisés par un taux d'absorption de 0,5% à 3%, la prépondérance de l'absorption par l'eau de boisson et un état d'équilibre apport/excrétion atteint en quelques jours :

*Estimation des taux d'absorption :

Deux études ont suggéré que l'absorption de l'uranium apporté par l'alimentation pouvait s'élever à 12 voire 31% (Hamilton, 1972 et Welford, 1967). Ces études supposent qu'il existe des composés hautement absorbables dans l'alimentation. Cependant, d'après leur étude effectuée sur 4 sujets suivis dans des conditions strictes en milieu hospitalier, Spencer et al. (1990) ont suggéré que l'absorption à partir des aliments était négligeable alors que celle observée à partir de l'eau serait de 5%.

Par ailleurs Wrenn et al., d'après leur revue de 1985, ont conclu que l'absorption intestinale chez l'homme devrait être probablement de l'ordre de 1-2 % et serait peu influencée par la quantité d'uranium ingérée.

* La plupart des études effectuées depuis 1985 tendent à montrer que **fl peut être compris entre 0.5 et 3%**. En 1994, Harduin et al. ont rassemblé les résultats suivants concernant l'absorption de U présent dans une eau minérale française (à raison de 3.55 Bq/l avec un rapport $^{234}\text{U}/^{238}\text{U}$ égal à 2.5 soit environ 81 µg d'uranium par litre environ) consommée par 5 volontaires. Après un jour de consommation et d'après le dosage urinaire de la quantité totale excrétée, les auteurs en ont conclu que l'absorption avait été comprise entre 0.5 et 5 % (la moyenne étant aux environs de 1.5-2%); après 15 jours de consommation, que l'absorption avait été comprise entre 0.3 et 2 % (la moyenne étant aux environs de 1-1.5%).

* Chez l'enfant de 5 ans, des données limitées suggèrent que l'absorption n'est pas modifiée et ne varie pas de manière significative avec l'âge. Cependant, il a été supposé que les enfants auraient atteint l'état d'équilibre⁴ en ce qui concerne l'uranium. Or chez l'enfant en croissance rapide, la rétention d'uranium pourrait être plus importante que l'élimination, risquant d'entraîner une accumulation accrue d'uranium (CIPR 69, 1995 et Leggett, 1995).

Evolution de fl dans la CIPR

La valeur du facteur fl a changé dans les différentes publications de la CIPR, reflétant l'analyse des données expérimentales publiées:

- * dans la CIPR 2 (1959) : 0.01% sur la base d'études réalisées sur des rats,
- * dans la CIPR 6 (1964) : 1% d'après des données limitées acquises sur des chiens et un ou deux sujets humains,
- * dans la CIPR 30 (1979) : 5% pour les composés inorganiques solubles (comme le nitrate d'uranyle : uranium hexavalent) dans l'eau d'après des données acquises sur 4 volontaires et 0.2% pour des composés comme UF₄, UO₂, U₃O₈ où l'uranium est

⁴ D'après une revue de Wrenn et al. (1985), le squelette de l'homme atteindrait un état d'équilibre en moyenne en 11 jours, dans le cadre d'une administration d'uranium uniquement liée à l'alimentation.

Une fois l'état d'équilibre atteint, lors de l'administration chronique d'une substance, toute quantité de cette substance parvenant dans l'organisme est excrétée (par l'urine et les fèces). C'est pourquoi dans la population générale, on admet que l'excrétion d'uranium est équivalente à l'apport quotidien.

Singh et al. (1990), ont mesuré l'excrétion urinaire quotidienne d'uranium chez des personnes dont la seule source d'uranium était dans l'alimentation. En moyenne, ils ont obtenu une valeur de 4.4 µg plus ou moins 0.6 µg par jour, ces valeurs étaient de l'ordre de grandeur des apports journaliers mesurés. Les auteurs ont mis en évidence d'importantes variations de l'excrétion quotidienne pour un même sujet (jusqu'à un facteur 5 environ).

habituellement tétravalent. Il est même suggéré dans ce document qu'une valeur de 20% pourrait être appropriée pour de faibles expositions (environ 1 µg par jour) à des complexes organiques d'uranium rencontrés dans l'environnement.

* Dans la CIPR 68 (1994), les valeurs de fl en fonction de la forme physicochimique du composé absorbé ont été regroupées. De manière générale, l'absorption gastro-intestinale décroît lorsque la solubilité du composé dans l'eau décroît.

Forme physico-chimique		fl
UF ₆ , UO ₂ F ₂ , UO ₂ (NO ₃) ₂	hexavalent	2%
UF ₄ , UO ₂ , U ₃ O ₈	tétravalent	0.2%

Variations de fl en fonction de la forme physico-chimique

* Sur la base des données animales et des données restreintes acquises chez l'enfant, les valeurs suivantes de fl ont été retenues dans la CIPR 72 (1996) :

	Enfant (moins de 1 an)	Adulte
fl	4 %	2 %

Variations de fl en fonction de l'âge

Ainsi chez le rat et le lapin, l'absorption gastrointestinale d'uranium de l'eau de boisson apparaît nettement plus faible (en moyenne de 0.06 %) que chez l'Homme (entre 0.5 % et 3 %). Ceci souligne la nécessité d'appliquer un « facteur d'incertitude » avant d'extrapoler les données obtenues chez l'animal à l'Homme.

Des études complémentaires doivent être menées pour identifier les facteurs qui expliquent cette différence et l'étude de l'administration chronique d'uranium apparaît nécessaire pour déterminer chez l'homme :

- les variations d'absorption d'uranium lorsque les quantités administrées augmentent,
- la fraction absorbée par les aliments, à comparer au taux d'absorption de l'uranium dans l'eau,
- l'importance de l'absorption d'uranium en fonction de l'âge, notamment chez le sujet en croissance.

De plus, à l'exutoire d'un entreposage industriel, l'uranium peut se trouver sous forme de complexe ou mélangé à des composés divers ; il faudra alors étudier comment peut évoluer sa solubilité dans ce contexte et donc son absorption dans l'organisme.

B. Distribution et rétention

Transport dans le sang

Chez les mammifères, l'uranium incorporé tend à être transformé en composé hexavalent. L'uranium ayant pénétré dans le sang est rapidement distribué dans l'organisme.

Chez l'animal

Les données acquises sur des animaux de laboratoire ont montré que l'uranium plasmatique est en partie associé à une fraction ultrafiltrable⁵ de faible poids moléculaire (citrate et bicarbonates) pour 47% environ, une autre partie étant faiblement associée à la transferrine pour 32% environ⁶ et le reste (environ 20 %) serait lié aux membranes des globules rouges (Berlin et al., 1986 et Durbin, 1984).

Des études effectuées sur les babouins, ont montré que 50% de l'uranium présent dans le sang, est associé aux globules rouges entre 10 et 1000 heures après l'injection (Lipsztein, 1981).

Chez l'Homme

Chez l'homme, après une injection intraveineuse de nitrate d'uranium, la concentration sanguine en uranium évolue de la manière suivante :

- 25% après 5 minutes,
- 5% après 5 heures,
- 1% après 20 heures,
- < 0.5% après 100 heures.

Cependant des variations interindividuelles importantes existent (Luessenhop, 1958).

Les quelques mesures réalisées sur le sang de donneurs exposés à de l'uranium uniquement dans leur environnement, semblent indiquer qu'une quantité importante d'uranium est liée aux globules rouges (CIPR 69, 1995, Fisenne and Perry, 1985).

Distribution*Chez l'animal*

- Chez le chien après injection d'uranium, le rein et le squelette contiennent presque 50% de la charge systémique à 1 j et environ 90% entre le 2^{ème} et le 6^{ème} jour (Morrow, 1982a).
- Chez le babouin, il est estimé que le rein et le squelette contiennent 80 à 90% de la charge systémique 4 jours après l'injection (Durbin, 1984).
- Chez le lapin, la demi-vie de rétention de l'uranium dans l'os a une seule composante longue de plus de 200 jours à la différence de ce qui se passe chez le rat où elle est de 20 jours (Tracy et al., 1992).
- Le rat présente des similarités avec l'homme en ce qui concerne les paramètres biocinétiques suivants : fractions initiales déposées dans l'os et le rein, et demi-vie de rétention dans le rein. En ce qui concerne le squelette, la demi-vie de rétention comprend une seule composante de 20 jours chez le rat, et est comparable à la composante « courte » chez l'Homme⁷.

Chez l'Homme

⁵ **fraction ultrafiltrable** : fraction pouvant être filtrée directement du plasma à travers la paroi capillaire du glomérule rénal, selon un phénomène passif.

⁶ **transferrine** : protéine du plasma sanguin qui fixe le fer et le transporte aux différents organes.

⁷ Chez ce dernier il existerait également une très petite quantité d'uranium retenue avec une demi-vie de 5000 jours (composante « longue ») (Tracy et al., 1992) mais cette valeur n'a pas fait l'objet d'un consensus.

- Chez l'homme, des mesures de la distribution systémique d'uranium ont été réalisées après autopsie de sujets qui avaient reçu une injection I.V. de nitrate d'uranium (les doses variaient entre 0.097 et 0.28 mg/kg d'uranium) en phase terminale de leur maladie (« Boston study »)⁸ (Luessenhop et al., 1958). Les résultats (% de la dose administrée) sont rassemblés dans le tableau suivant :

durée après injection (jours)	% de la dose administrée		
	Squelette	Reins	autres tissus mous
2.5	10	16.6	8.4
18	4.9	7.2	5.9
74	1.4	0.7	1.9
139	0.6	1.2	1.2
566	1.3	0.4	0.3

% de la dose administrée (avec de l'uranium hexavalent) retenue dans les organes de dépôt chez l'homme

Dans cette étude, les auteurs ont essentiellement utilisé des composés où l'uranium est hexavalent.

Cependant Luessenhop et al. (1958), dans la même étude (Boston study), rapporte également l'injection de l'uranium sous forme tétravalente (UCL₄). Dans ce dernier cas, la distribution apparaît modifiée, on peut en particulier noter une rétention non négligeable dans le foie et la rate. Cette modification de la distribution peut être attribuable à la formation de colloïdes susceptibles de se former lorsque l'uranium est à la valence IV. Les colloïdes formés pourraient être piégés dans des éléments du système réticulo-endothélial présents dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Ce système joue un rôle d'épuration essentiel, participant à la défense de l'organisme en phagocytant les particules étrangères.

Durée après injection (jours)	% de la dose administrée			
	Squelette	Reins	Foie	Rate
21	14.4%	1.1%	9.2%	5.6%

% de la dose administrée (avec de l'uranium tétravalent) retenue dans les organes de dépôt chez l'homme

Dépôt dans l'os

Le squelette est le site majeur de rétention de l'uranium.

- **Le comportement de l'uranium dans l'os est plus proche de celui des alcalino-terreux (calcium) que des actinides (comme Pu ou Am).** Ainsi le modèle de répartition

⁸ L'étude de Boston est intéressante car elle permet d'obtenir des données sur le comportement de l'uranium dans le rein et l'os, chez l'homme. Cependant il faut noter qu'il n'y a qu'un sujet par point (durée après injection). De plus l'état de santé des patients observés (ils étaient généralement dans le coma et souffraient probablement de troubles métaboliques) a certainement introduit un biais dans les paramètres de distribution mentionnés.

osseuse développé pour le calcium a été appliqué à l'uranium. L'ion UO_2^{++} remplace le calcium à la surface des cristaux osseux (complexes d'hydroxyapatite) (Moss, 1985) de la substance minérale mais ne participe pas à leur formation.

- Des études autoradiographiques ont montré que l'uranium se dépose initialement à la surface de l'os en particulier dans les zones de croissance. La redistribution dans le volume osseux dépend de l'espèce : fraction redistribuée au travers du volume osseux chez le chien (Rowland, 1969 et Stevens, 1980) mais pas chez le rat (Priest, 1982) ni chez la souris. La redistribution peut s'échelonner sur plusieurs mois après l'injection intra-veineuse d'un composé de nitrate d'uranyle.

- Chez l'homme et l'animal adulte, 4 à 25 % de la dose absorbée ou injectée est retrouvée dans le squelette dès la première semaine suivant l'administration (CIPR 69, 1995).

- Le chien est l'espèce la plus utilisée pour l'étude de l'incorporation dans le squelette : Après injection I.V., Stevens et al. (1980) ont étudié la rétention de l'uranium dans le squelette de chien beagle. 7.7% de la dose injectée est retenue dans l'os avec une demi-vie moyenne de 2 ans et demi.

Les mêmes auteurs ont montré que la quantité et la durée de rétention de l'uranium dans l'os dépendent du type osseux (moins de 1 an à aucune élimination détectable) :

* En général, les os présentant un taux de renouvellement rapide et contenant une grande quantité d'os spongieux (vertèbres lombaires et thoraciques ainsi que l'humerus) ont une concentration plus élevée en U mais la demi-vie de rétention est plus courte.

* Dans les os à taux de renouvellement plus lent et contenant une plus grande quantité d'os compact (vertèbres cervicales, cubitus, tibia...) la concentration est moins élevée en uranium mais la rétention est plus longue.

Comme dans le cas du calcium, une fraction non négligeable d'uranium déposée dans l'os retourne plus rapidement vers le plasma par d'autres processus que la résorption osseuse. Dans le cas des patients ayant reçu une injection de nitrate d'uranyle en phase terminale de leur maladie, il a été estimé que 80-90% de la quantité déposée dans le squelette le quittait après un an et demi. (CIPR 69, 1995).

Cas de l'enfant

Leggett (1994) a proposé les bases d'un modèle biocinétique pour l'uranium applicable à l'enfant. D'après ce modèle, le transfert d'uranium du plasma vers les surfaces osseuses est plus important, le squelette immature en croissance de l'enfant fixant une fraction plus importante de l'uranium injecté que le squelette mature.

C. Excrétion et rétention dans le rein

Un schéma rappelant la constitution du néphron est disponible en *annexe 1*.

L'uranium hexavalent comme dans l'ion uranyle UO_2^{++} , est rapidement excrété au niveau du rein.

Des données expérimentales acquises chez l'homme ont montré que, **dans les premiers jours suivant une injection d'uranium, environ 80% est excrété au niveau du rein**. Des résultats similaires ont été obtenus chez le babouin (Lipsztein, 1981).

Les données animales et humaines indiquent que la quasi-totalité de l'uranium est excrétée sur une période de quelques mois mais un petit pourcentage de la quantité injectée serait retenue plusieurs années (Stevens, 1980 ; Sontag, 1984 et CIPR 69, 1995).

Ces données acquises dans des conditions physiologiques peuvent être modifiées dans des cas de pathologies osseuses ou rénales ou hépatiques:

Après injection intraveineuse de nitrate d'uranyle sur des patients souffrant de maladies osseuses avec des remaniements osseux accrus (maladie de Paget⁹, ostéomalacie¹⁰); Terepka et al. dans l'ouvrage de Hursh et Spoor (1973) ont observé une diminution de l'excrétion de l'uranium suggérant une augmentation des dépôts osseux.

Par ailleurs, chez des sujets en phase terminale de leur maladie, il a été constaté au cours des premiers jours après une injection I.V. de nitrate d'uranium, que l'excrétion, dans les fécès, représentait moins de 1% de l'excrétion totale. (inférieure à 1% également chez le babouin, 2 à 5% chez le chien).

Leggett (1989) et Morrow et al. (1982) ont décrit le processus d'élimination de l'uranium au niveau rénal.

Les bicarbonates et citrates d'uranium sont éliminés rapidement par ultrafiltration au niveau du glomérule. Le complexe U-transferrine n'est pas « ultrafiltrable » au niveau du glomérule. Cependant ce complexe fragile se dissocie lorsque les complexes U-carbonate sont éliminés. Il en résulte un état d'équilibre entre les complexes transferrine et carbonates dans le plasma et une élimination de la plus grande partie de U. Les complexes carbonates et citrates d'uranyle filtrés se dissocient lorsque le pH diminue, c'est le cas dans les tubules. L'ion uranyle ainsi libéré peut alors se complexer avec d'autres substances du filtrat ou se lier à des composants de la membrane luminale. Une partie de l'uranium complexé dans la lumière et une partie des ions uranyle libérés suivent toute la longueur des tubules arrivant ensuite dans la vessie. Ces différents mouvements expliquent l'excrétion importante et rapide après injection.

Modèles biocinétiques de l'uranium dans la CIPR

Les paramètres de distribution et d'excrétion de l'uranium retenus par la CIPR sont en *annexe 2* qui décrit l'évolution des modèles biocinétiques entre les CIPR 30 et 69.

La majeure partie de l'uranium (à la valence VI) plasmatique est excrétée rapidement dans l'urine, le reste se distribuant essentiellement dans le rein et le squelette quelques jours après l'absorption.

Ainsi il apparaît qu'après une injection unique I.V. d'un composé soluble d'uranium, une très petite quantité d'uranium peut être retenue, plusieurs années, spécifiquement dans le squelette. Mais les données sont actuellement insuffisantes pour prévoir quelle serait la cinétique osseuse à long terme de l'uranium après une administration répétée de composés d'uranium présents dans l'eau de boisson ou dans l'alimentation, en particulier dans certaines pathologies.

Dans le cas de l'uranium à la valence IV, il serait nécessaire de vérifier si la distribution est effectivement modifiée, en faveur du système réticuloendothélial, d'en explorer les causes et les conséquences.

⁹ La maladie osseuse de Paget se caractérise anatomiquement par l'hypertrophie et la déformation de certains os.

¹⁰ L'ostéomalacie correspond à une déminéralisation généralisée du squelette.

III. TOXICITE

L'uranium entraîne une toxicité radiologique et chimique. La toxicité radiologique varie en fonction de l'activité spécifique du composé, la toxicité chimique est du même type que celle observée pour les métaux lourds. La forme physico-chimique et la solubilité du composé conditionnent le taux d'absorption, la répartition dans des organes de rétention et l'accumulation. Les manifestations toxiques varient en fonction des quantités incorporées et des organes de rétention.

En ce qui concerne les risques radiologiques, les lésions ne peuvent se produire que dans les tissus où le temps de rétention, la dose et le débit de dose sont importants.

Lorsque l'uranium est absorbé sous forme soluble, la rétention est essentiellement osseuse et rénale. La toxicité chimique au niveau rénal est prépondérante pour l'uranium naturel, de faible activité spécifique, absorbé sous forme de composés hydrosolubles.

Dans ce document, nous nous sommes focalisés sur les effets au niveau du rein, les autres conséquences de l'absorption étant rappelées de manière plus succincte.

A. Etudes expérimentales

1. TOXICITE RENALE, NEPHROTOXICITE

La toxicité rénale chez l'homme et chez l'animal a été largement décrite dans une revue réalisée par Hodge (1973).

a) Exposition aiguë

Le dommage le plus fréquent, provoqué par l'uranium chez les animaux de laboratoire est l'atteinte rénale qui se traduit par une néphrite tubulaire aiguë pouvant être mortelle. Après une injection intra-veineuse d'uranium sous forme soluble, la dose mortelle pour 50 % des animaux en 3 semaines varie suivant l'espèce animale : 0.1 mg/ kg pour le lapin, 20 mg/ kg pour la souris (Galle, 1997).

L'action toxique de l'uranium sur les reins a été beaucoup étudiée (au niveau cellulaire, subcellulaire et biochimique) mais n'est pas complètement élucidée. Plusieurs effets ont été identifiés **pour des quantités relativement élevées en exposition aiguë**. L'U(VI) complexé est filtré à partir du sang dans le glomérule rénal (Morrow et al, 1982). L'uranium se concentre alors au niveau du tubule proximal lorsque l'eau est réabsorbée. L'acidité accrue (notamment par réabsorption des bicarbonates) entraîne la dissociation du complexe d'uranium et l'U(VI) peut alors se combiner, pour la plus grande partie, avec des protéines cellulaires épithéliales. **En effet la rétention d'uranium au niveau du rein est réduite par la présence d'agents complexants et s'élève avec l'acidité urinaire.** C'est ainsi que la plus grande sensibilité du lapin par rapport à la souris pourrait être due à l'acidité plus grande de son urine (Galle, 1997).

* Leggett (1989) a rapporté que la fraction de U retenue, **se liait à la membrane luminale des tubules**, le dépôt initial le plus important étant sur la membrane à bordure en brosse au niveau du tiers distal des tubules proximaux. Les composés spécifiques membranaires qui se lient à l'uranium ne sont pas connus. Le rôle des groupements phospholipides comme site de liaison de l'uranium est invoqué par de nombreux auteurs.

L'hypothèse retenue est la suivante: la liaison de l'uranium à la membrane à bordure en brosse entraîne une diminution de la réabsorption de Na^+ et d'autres substances qui déclenche alors une excrétion urinaire accrue de protéines, de glucose, de catalase, de phosphate, de citrate, de sodium etc...au niveau des parois du tubule entraînant un dysfonctionnement du rein à ce niveau avant même qu'il y ait une atteinte de la structure de la cellule. Ce mécanisme a été vérifié chez l'homme (Berlin et al., 1986).

Une augmentation anormale de paramètres urinaires se manifeste après une injection I.V. de nitrate d'uranyle à partir de 10 μg U/kg chez le chien, de 100 μg U/kg chez le rongeur (Morrow, 1982b et Domingo, 1995). En ce qui concerne le seuil de toxicité rénale, l'Homme présenterait une sensibilité, estimée à 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$, intermédiaire entre celle du chien et du rat (Seiler et al., 1988).

Les dysfonctionnements au niveau des parois du tubule (décrits ci-dessus) pourraient induire des changements de la structure de la membrane plasmique puis des modifications dans le milieu intracellulaire. Les conséquences possibles intra-cellulaires, fragilisation de la membrane des lysosomes et dysfonctionnement des mitochondries, seraient donc susceptibles d'altérer la respiration cellulaire et le métabolisme oxydatif. L'ion uranyle inhibant le transport de Na^+ (qu'il soit ATP dépendant ou ATP indépendant) ainsi que les phosphorylations oxydatives mitochondriales dans le tubule rénal proximal pourrait ainsi causer, dans certaines conditions, la mort de la cellule par suppression de la respiration cellulaire.

* L'uranium pourrait ensuite se « détacher » des membranes lumineales en se combinant avec des ligands du flux urinaire tubulaire, par détachement des microvillosités ayant fixé U, par élimination des cellules mortes ou par pénétration dans la cellule.

Le mode d'entrée de l'uranium dans les cellules tubulaires n'est pas connu mais pourrait s'effectuer par endocytose après fixation aux composés anioniques des membranes.

Dans la cellule, l'uranium s'accumule largement dans les lysosomes. Lorsque la concentration d'uranium est suffisamment élevée, des microcristaux de phosphate d'uranium se forment, suivis d'une destruction du lysosome et parfois une exocytose des cristaux dans la lumière du tubule. Galle (1974) a suggéré que la concentration de l'uranium sous forme de microcristaux de phosphate d'uranium serait un moyen utilisé par la cellule pour se protéger. Leggett (1989) présente l'hypothèse selon laquelle il y aurait ainsi une élimination de l'uranium cependant il ajoute qu'il pourrait également y avoir relargage d'enzymes toxiques pour la cellule si l'éclatement des lysosomes se produit au sein de la cellule.

Une étude récente s'est intéressée à la toxicité in vitro de l'U sur les cellules rénales du tubule proximal (Mirto et al., 1999). Les résultats ont montré une toxicité des complexes U-bicarbonate mais non des complexes U-citrate. Dans le premier cas, l'uranium pénètre et précipite dans le compartiment cytoplasmique alors qu'aucune pénétration cellulaire n'a été observée avec les complexes citrates.

Après une intoxication aiguë à l'uranium n'entraînant pas une forte mortalité cellulaire, les dommages rénaux semblent réversibles suggérant l'intervention de processus de réparation et de régénération des tubules.

Par ailleurs, dans le cas d'une exposition aiguë entraînant une néphropathie, la diminution de la filtration glomérulaire observée sans diminution de l'excrétion urinaire n'est toujours pas complètement expliquée (Morrow, 1982b).

Les mécanismes d'action toxique de l'uranium au niveau des cellules rénales, en particulier les mécanismes de filtration/réabsorption, les mécanismes de transport intra-cellulaire, les mécanismes d'adaptation et de réponse cellulaire, sont insuffisamment connus en particulier

en fonction des formes physico-chimiques et nécessitent des études *in vitro* complémentaires.

b) Exposition sub-chronique

Lors d'incorporations répétées d'uranium, les anomalies de la réabsorption au niveau des tubules pourraient résulter d'une ou plusieurs des raisons suivantes:

- une diminution progressive du nombre des microvillosités au niveau des cellules à bordure en brosse,
- une altération progressive des organites de ces mêmes cellules,
- une augmentation du taux de mort cellulaire au niveau de la bordure en brosse et leur remplacement par des cellules ayant des propriétés fonctionnelles altérées.

Les études réalisées ont analysé les variations morphologiques cellulaires (histopathologiques), ainsi que la variation de paramètres biochimiques, sanguins et urinaires, pour déceler les modifications de fonction et caractériser les atteintes rénales.

Constatant l'insuffisance de données sur les effets d'une ingestion répétée d'uranium, Ortega et al. (1989) ont étudié sur des rats les effets d'une administration d'uranium dans l'eau de boisson, pendant 4 semaines. Les doses s'échelonnaient entre 0 et 16 mg d'acétate d'uranium dihydrate/ kg de poids et par jour soit 0 à 8.9 mg/ kg/ j d'uranium. Les résultats suivants ont été observés :

- les paramètres urinaires (volume, protéines totales, urée et créatinine) étudiés ne montrent pas de différence avec les témoins ;
- aucune lésion histopathologique n'a été observée ; toutefois une augmentation du nombre de lysosomes dans les cellules épithéliales des tubules proximaux du rein est décrite chez les rats ayant reçu 16 mg/ kg/ jour d'acétate d'uranium.
- en ce qui concerne les paramètres sanguins une augmentation de la glycémie à partir de 4 mg/kg/j ; une diminution de l'aspartate et de l'alanine aminotransférases à partir de 8 mg/kg/j ; **une augmentation des protéines totales dans tous les échantillons traités (dès 2 mg/kg/j)** ; aucune modification des niveaux d'urée, de créatinine ou d'albumine ; à 16 mg/ kg/ j, une augmentation significative de l'hématocrite, de l'hémoglobine et du nombre d'érythrocytes.

Les auteurs ont considéré que la « **dose sans effet indésirable observé** » (DSEIO) était environ de 2 mg/ kg/ jour de dihydrate acétate d'uranium soit **1.1 mg d'uranium/ kg/ j chez le rat, sur la base des paramètres sanguins.**

L'étude de référence en toxicologie expérimentale, sur le plan de la méthodologie, est celle de Gilman et al. (1998) publiée en 3 parties : c'est la seule étude de toxicité subchronique visant à déterminer une « dose sans effet indésirable observé » (DSEIO).

* Dans la première partie (Gilman, 1998a), les rats mâles et femelles consommaient une eau de boisson contenant de l'uranium (sous forme de nitrate d'uranyle) *ad libitum* sur une période de 91 jours. Plusieurs groupes existaient en fonction de la concentration de nitrate d'uranium (NU) dans l'eau de boisson, comprise entre 0.96 et 600 mg par litre. Les quantités correspondantes d'uranium sont données dans le tableau suivant, en mg par kg et par jour :

uranium (mg/ kg/ j)	0.96 mg NU / l	600 mg NU/ l
Rat mâle	0.06	37
Rat femelle	0.09	54

Si des changements histopathologiques ont été observés dans le foie, la thyroïde et le rein, ce dernier est l'organe principalement concerné. Bien que **les lésions rénales soient différentes sur le plan qualitatif mais aussi quantitatif selon le sexe de l'animal, même les groupes les plus faiblement exposés sont touchés**. Chez le mâle, les lésions concernent les tubules (vacuolisation cytoplasmique, vésicule nucléaire, dilatation tubulaire) mais aussi les glomérules. Chez la femelle, les lésions les plus importantes correspondent à une sclérose capsulaire du glomérule ainsi que des membranes interstitielles (reticulon sclerosis of the interstitial membranes). La raison des différences de sensibilité entre mâles et femelles n'est pas connue.

Aucune « dose sans effet indésirable observé » (DSEIO) n'a pu être déterminée dans cette étude puisque des lésions rénales ont été observées même dans les groupes les moins exposés. **Chez le rat, la « dose minimale ayant un effet indésirable observé » (DMEIO) sur le rein, aussi bien pour les mâles que pour les femelles, d'après les lésions dégénératives du tubule proximal, est considérée de 0.96 mg de NU par litre équivalent à 0.06 mg d'uranium / kg/ j pour les mâles et 0.09 mg d'uranium / kg/ j pour les femelles.**

** Dans la deuxième partie, (Gilman et al., 1998b) les auteurs ont poursuivi l'étude sur le lapin. La DMEIO observée est de 0.96 mg de NU par litre équivalent à 0.05 mg d'uranium / kg/ j pour les mâles et de 4.8 mg de NU par litre équivalent à 0.49 mg de U / kg/ j pour les femelles. Contrairement à ce qui a été observé chez le rat, les atteintes rénales distinctes (sur un plan qualitatif et quantitatif) selon le sexe suggèrent des comportements pharmacocinétiques différents entre le mâle et la femelle.

*** La troisième partie (Gilman et al., 1998c) avait pour but d'examiner **la réversibilité de l'atteinte rénale**. Des lapins mâles exposés à une eau de boisson contenant du NU (dans une gamme de 24 à 600 mg NU/l) pendant 91 jours, ont ensuite eu accès à une eau de boisson sans uranium surajouté pendant 91 jours (correspondant à la période de récupération). Les apports quotidiens ont été mesurés: dans le groupe le moins exposé, 1.36 mg d'uranium/ kg/ jour et dans le groupe le plus exposé, 40.98 mg d'uranium/ kg/ jour. Des changements histopathologiques sont observés uniquement dans le groupe le plus exposé, et même après 91 jours de récupération, la plupart des lésions rénales sont toujours apparentes; en particulier les atteintes au niveau de la membrane basale du tubule et de l'interstitium rénal (apparition de fibrose dans la membrane basale et dans l'interstitium rénal) semblent irréversibles à cette concentration. La réversibilité d'une atteinte rénale pour des apports plus faibles que ceux explorés dans cette étude reste à explorer.

Ainsi il apparaît que des intoxications aiguës ou des expositions répétées à des quantités subtoxiques d'uranium sous forme soluble, par diverses voies d'administration peuvent être létales pour des cellules tubulaires. Les cellules lésées sont apparemment remplacées par des nouvelles cellules atypiques dépourvues de capacités fonctionnelles (Wrenn et al., 1985). Cependant il semble que toutes les cellules tubulaires endommagées ne sont pas remplacées.

Il a été constaté une diminution du poids de reins suite à une intoxication chronique à l'uranium. Si le nombre de cellules rénales tuées est important, l'animal ne survivra pas.

Si des progrès ont été réalisés dans la connaissance des effets toxiques de l'uranium sur le rein, les mécanismes d'atteinte des cellules tubulaires demandent toutefois à être approfondis en particulier dans le cadre d'expositions répétées.

Dans certaines conditions d'exposition, des phénomènes de régénération cellulaire avec perte, au moins partielle, de fonction ont été suggérés.

2. AUTRES EFFETS TOXIQUES

* **La dose létale 50 (LD50)** par voie orale est environ de 200 mg/ kg chez le rat et de 242 mg/ kg chez la souris. C'est la toxicité rénale (néphrite tubulaire aiguë) qui entraîne la mort chez l'animal. Parmi les autres signes de toxicité aiguë, on peut citer la piloérection, une perte de poids significative et des hémorragies (yeux, pattes et « nez ») (Domingo, 1987). La majorité des animaux meurt entre le 6^{ème} et le 8^{ème} jour.

* **Effets sur le développement et sur la fertilité**

Domingo et al. (1989) ont étudié les effets de l'uranium sur des souris, femelles gestantes, après gavage, pour des quantités d'uranium comprises entre 0 et 28 mg/ kg/ j.

- Aucun effet létal sur l'embryon n'a été mis en évidence dans la gamme de doses étudiées.
- La « dose sans effet indésirable observé » (DSEIO) aussi bien pour la toxicité maternelle que pour celle sur les embryons a été déterminée comme étant de 2.8 mg/ kg/ j.
- Pour des doses supérieures à 14 mg/ kg/ j, des malformations spécifiques apparaissent. Les auteurs décrivent des troubles de l'ossification voire même une absence d'ossification du squelette.

Paternain et al. (1989) ont exposé des souris mâles et femelles à des doses d'uranium comprises entre 0 et 14 mg/ kg/ j (administration par gavage) jusqu'à la mise-bas des souriceaux. Jusqu'à la dose la plus élevée de cette étude, aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence. En revanche, les auteurs ont observé une diminution du nombre de nouveau-nés pour une exposition de plus de 5.6 mg/ kg/ j d'uranium.

Llobet et al. (1991) ont introduit, dans l'eau de boisson consommée *ad libitum* par des souris mâles, de l'uranium sous forme d'uranyle à des concentrations comprises entre 0 et 44.8 mg/ kg/ j d'uranium pendant 64 jours. Les femelles n'avaient pas été exposées. Pour les doses les plus élevées, les auteurs ont observé, dans les testicules, des altérations du tissu interstitiel et une vacuolisation des cellules de Leydig. Aucun effet ne fut constaté sur la spermatogenèse. Paradoxalement, ils ont cependant constaté une diminution du nombre de femelles gestantes par la suite.

* **Mutagénicité**

Il existe très peu de données concernant une éventuelle mutagénicité de l'uranium. Lin et al. (1993) ont décrit des aberrations chromosomiques *in vitro* chez des cellules ovariennes de hamster mises en contact avec du nitrate d'uranyle. Les auteurs suggèrent que ces effets génotoxiques et cytotoxiques décrits *in vitro* pourraient être des indicateurs pour les effets tératogènes décrits par Domingo et al. (1989).

* **Carcinogénicité**

- **Sur l'os**

Des cancers osseux ont été induits sur des animaux de laboratoire, par injection ou inhalation de composés solubles d'uranium présentant des activités spécifiques élevées. L'apparition de tumeurs osseuses malignes a été déclenchée expérimentalement, chez des souris, suite à l'injection de composés d'uranium avec une forte activité spécifique (avec ^{232}U ou ^{233}U). Ainsi l'injection de 1 mg/kg d'uranium 233 (10 μCi soit 370 kBq) détermine l'apparition de 13 tumeurs osseuses malignes sur 60 souris injectées (Galle, 1997).

En revanche aucun effet carcinogène n'a été rapporté chez des animaux de laboratoire après une ingestion de composés solubles ou insolubles d'uranium naturel (Wrenn et al., 1985).

- **Sur le rein**

La radiotoxicité rénale a été étudiée expérimentalement avec l'isotope ^{233}U (Galle, 1997). Après une incorporation d'uranium, il existe des points chauds constitués par les précipités de phosphate d'uranium présents dans les cellules tubulaires proximales du rein. La dose létale 50 à 30 jours chez la souris est de 1.6 MBq de ^{233}U par kg correspondant à environ 5 mg d'uranium par kg. Chez les animaux survivants, les reins sont pâles et atrophiques en particulier au niveau des tubules. Pour l'uranium 233, les radiolésions sont prédominantes ; avec l'uranium 238, des radiolésions aussi importantes sont irréalisables.

Les résultats des expérimentations animales confirment que le rein est effectivement l'organe le plus sensible ; la « dose minimale ayant un effet indésirable observé » (DMEIO) mise en évidence par expérimentation, en particulier chez le rat, la plus faible est celle concernant la toxicité du rein ; elle est de 0.06 mg/kg/j chez le rat mâle. Les effets sur la fertilité et le développement apparaissent pour des concentrations plus élevées (5,6 mg/kg/j et 2,8 mg/kg/j)

Les lésions radio-induites ne sont observables que pour les isotopes de l'uranium ayant les activités spécifiques massiques les plus élevées (232 et 233 , 234 ?) et se traduisent par une atrophie rénale et des cancers osseux. Ce type de lésions n'est pas obtenue avec des isotopes d'activité spécifique plus faible, notamment l'uranium naturel.

B. Etudes épidémiologiques

Toxicité rénale

La néphrite est le premier effet toxique aigu induit par l'uranium décrit chez l'Homme, par Hursh et Spoor (1973).

Peu d'études ont été menées sur les effets sanitaires d'une exposition chronique à des composés de l'uranium à des taux rencontrés dans l'environnement.

L'étude épidémiologique menée, au Canada, par Zamora et al. (1998) sur les effets chimiques toxiques de l'uranium sur le rein après ingestion chronique d'une eau de boisson, pouvant contenir jusqu'à 781 $\mu\text{g}/\text{l}$ s'est intéressée à 2 types de marqueurs urinaires d'une part pour évaluer la fonction rénale (créatinine, glucose, bêta-2-microglobuline : BMG),

d'autre part pour évaluer la toxicité cellulaire (alcaline phosphatase : ALP, lactate deshydrogénase : LDH).

2 groupes de personnes ont été suivies : le groupe le moins exposé (teneur en uranium inférieure à 1 µg d'uranium/ l), le groupe le plus exposé (de 2 à 781 µg d'uranium/ l). Les auteurs ont constaté les modifications suivantes :

- une différence statistiquement significative du glucose et de la lactate déshydrogénase (LDH) est observée entre le groupe le plus exposé et le moins exposé, attestant une souffrance cellulaire au niveau tubulaire,
- une corrélation positive de l'alcaline phosphatase (ALP) et de la béta-2-microglobuline (BMG) avec l'augmentation d'incorporation d'uranium évoquant une atteinte du tubule proximal. Cependant aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le groupe le plus exposé et le moins exposé.
- aucune corrélation pour la créatinine et les protéines urinaires. Ceci confirme l'absence de lésion glomérulaire, rapportée dans les expérimentations animales.

Par ailleurs, les auteurs ont mis en évidence des variations inter-sujets importantes pour un marqueur donné et pour un même apport d'uranium.

Si le risque d'atteinte rénale provoquée par l'incorporation d'uranium en grande quantité (intoxication aiguë) est connu depuis plusieurs décennies, les données humaines de Zamora et al. suggèrent que, même pour des apports quotidiens faibles, l'ingestion chronique d'uranium dans l'eau de boisson peut interférer avec la fonction rénale, également au niveau du tubule proximal.

Cependant on ne dispose pas de marqueur d'atteinte fonctionnelle spécifique pour l'uranium.

IV. LA FIXATION DES LIMITES REGLEMENTAIRES

L'uranium occupe la première place, sur le plan quantitatif, dans le contexte des résidus et déchets radioactifs. En cas de contamination de la biosphère, l'Homme serait une cible privilégiée de sa toxicité par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés.

A ce stade, il peut être utile de savoir comment l'incorporation d'uranium est réglementée en France pour une personne du public.

La réglementation française

La réglementation en vigueur sur la protection contre les rayonnements ionisants dans son ensemble, fixe une valeur à ne pas dépasser pour l'ingestion (aliments et eau) d'uranium. En revanche, la réglementation française concernant l'eau de boisson ne spécifie pas de valeurs limites pour les radionucléides.

- Les critères de potabilité de l'eau de boisson tels qu'ils sont définis dans la réglementation française¹¹ concernent des paramètres physico-chimiques et microbiologiques. Les paramètres physico-chimiques correspondent à la limitation de quantités de substances pouvant être indésirables ou toxiques pour la santé humaine. On note ainsi que l'élément chimique reconnu comme le plus toxique est le mercure, sa concentration limite à ne pas dépasser est de 1 µg/ l.

¹¹ Décret n°89-3 du 3 janvier 1989 : eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

- En ce qui concerne la protection contre les rayonnements ionisants, la réglementation française actuelle repose sur des limites d'exposition visant à ne pas dépasser une dose efficace de 5 mSv par an pour une personne du public jusqu'en mai 2000. Le décret n° 66-450 (1966)¹² modifié par le décret n° 88-521 (1988) donne les Limites Annuelles d'Incorporation (LAI) radionucléide par radionucléide. Ainsi pour l'²³⁸U, la LAI par ingestion (eau et aliments) est de 5.10^4 Bq pour une personne non exposée professionnellement. Cette valeur correspond à celle donnée par la CIPR 30 (1979).

La réglementation européenne

Toutefois la réglementation française est appelée à être modifiée dans un délai proche.

- En effet la Directive Européenne 96/29 (1996)¹³ devrait être transposée prochainement dans la réglementation française. Dans ce contexte, la valeur limite annuelle pour le public diminue d'un facteur 5, elle sera alors de 1 mSv. De plus, les LAI seront remplacées par les Doses Par Unité d'Incorporation (DPUI) données en Sv/ Bq, issues de la CIPR72, pour chaque radionucléide. Ainsi par ingestion (eau et aliments) ;
pour ²³⁸U, le DPUI est de $4.5.10^{-8}$ Sv/Bq
pour ²³⁵U, le DPUI est de $4.7.10^{-8}$ Sv/ Bq
pour ²³⁴U, le DPUI est de $4.9.10^{-8}$ Sv/ Bq

- En ce qui concerne la réglementation relative à l'eau de boisson, la Directive Européenne 98/83 (1998)¹⁴, inspirée des Directives de qualité pour l'eau de boisson de l'OMS, fixe une valeur paramétrique indicative concernant la radioactivité. Elle signifie que l'eau de boisson ne doit pas augmenter la dose efficace annuelle de plus de 0.1 mSv soit 10 % de la dose efficace annuelle totale.

Aucune concentration limite n'est donnée pour l'uranium dans la réglementation européenne concernant l'eau de boisson alors qu'une valeur guide provisoire est donnée dans les Directives OMS.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

En effet, en vue de garantir l'absence de toxicité de l'eau de boisson, l'OMS fixe des valeurs guides, pour les éléments chimiques pouvant s'y trouver. Ces valeurs garantissent une absence de nocivité pour toute personne qui boirait cette eau quotidiennement.

Les données concernant la carcinogénicité de l'uranium sont insuffisantes pour fixer une valeur guide pour l'eau de boisson. C'est pourquoi celle-ci a été fixée par rapport à une dose journalière tolérable (DJT) déterminée dans le cadre de l'étude subchronique (91 jours) effectuée chez le rat (Gilman et al, 1998); l'uranium étant présent dans l'eau de boisson à la libre consommation de l'animal (*ad libitum*).

Dans cette étude, aucune « dose sans effet indésirable observé » (DSEIO) n'a pu être déterminée, la « dose minimale ayant un effet indésirable observé » (DMEIO) sur le rein, chez le rat mâle, a été déterminée comme étant de 0,06 mg de U par kg de poids et par jour. Donc la DMEIO déterminée expérimentalement a été prise comme dose repère pour l'extrapolation à l'Homme en prenant en compte un facteur d'incertitude de 100 (pour

¹² Décret n°66-450 du 20 juin 1966 : principes généraux de protection contre les rayonnements ionisants. Modifié par le décret n°88-521 du 18 avril 1988.

¹³ Directive 96/29 du 13 mai 1996 : normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants.

¹⁴ Directive 98/83 du 3 novembre 1998 : qualité des eaux destinées à la consommation humaine.

les variations inter-espèces et intra-espèces). La DJT a ainsi été fixée à 0.6 µg par kg de poids et par jour.

Il en résulte que pour un adulte de 60 kg consommant 2 litres d'eau par jour et pour qui l'on considère que 10% de la quantité est apportée par l'eau de boisson, une valeur guide provisoire de **2 µg d'uranium/ litre d'eau** a été fixée par l'OMS.

Cette valeur pourra être difficile à respecter dans les régions où la quantité d'uranium est naturellement élevée de par les problèmes techniques que posent l'élimination de l'uranium de l'eau, les concentrations avant traitement pouvant atteindre plusieurs dizaines ou centaines de µg/l d'uranium. Par ailleurs, l'OMS a considéré que l'eau de boisson apporte 10 % de la quantité totale d'uranium, les mesures réalisées tendraient à montrer que l'apport par l'eau de boisson est plutôt de l'ordre de 40 %.

Ainsi, malgré la large gamme de doses administrées, aucune relation dose-effet (aucune « dose sans effet indésirable observé » : DSEIO) n'a été mise en évidence. C'est pourquoi l'OMS a fixé une valeur guide provisoire de 2 µg d'uranium/ litre d'eau.

Comme cela a été montré précédemment, l'uranium est avant tout un toxique chimique. C'est pourquoi il est intéressant de situer la valeur limite préconisée par l'OMS (concernant la toxicité chimique) par rapport à celle préconisée dans la réglementation française présente et à venir, fondée sur la toxicité radiologique en s'intéressant à l'²³⁸U d'une part et à l'uranium naturel d'autre part. *Les calculs sont décrits dans l'annexe 3.*

On constate à l'issue de ces calculs que la concentration limite donnée par l'OMS pour l'élément chimique uranium, fondée sur des données de toxicité au niveau du rein, est nettement plus sévère que la concentration limite calculée d'après les données de toxicité radiologique. Pour l'uranium naturel, on aboutit à un facteur 50 environ entre la valeur donnée par l'OMS et celle issue des Directives européennes.

Conclusion et perspectives

La toxicité chimique de l'uranium domine largement sa toxicité radiologique. Avec une concentration limite provisoire dans l'eau de boisson de 2 µg/ l, l'OMS classe l'uranium parmi les éléments chimiques les plus toxiques, par comparaison la limite en mercure dans l'eau de boisson étant de 1 µg/ l.

La toxicité de l'uranium a été beaucoup étudiée en particulier après intoxication aiguë. Sa toxicité au niveau du rein est connue depuis longtemps.

Cependant des études complémentaires en particulier avec des administrations chroniques apparaissent nécessaires pour déterminer chez l'homme :

- si l'absorption de l'uranium est linéaire en fonction de la quantité administrée,
- comment évoluent la solubilité de l'uranium dans l'eau et donc son absorption lorsqu'il est complexé ou mélangé à d'autres éléments,
- comment évolue son absorption à partir des aliments (composés organiques d'uranium),
- si l'absorption de l'uranium est nettement plus importante chez l'enfant,

- s'il existe un seuil de lésion rénale réversible c'est à dire si l'on peut déterminer une quantité d'uranium à partir de laquelle il apparaît un effet néfaste fonctionnel (effet sur des taux enzymatiques) disparaissant lorsque l'apport d'uranium est diminué,
- s'il existe des marqueurs spécifiques d'atteinte fonctionnelle,
- si l'on peut mettre en évidence une relation dose-effet toxique sur le rein (détermination d'une « DSEIO »).

- si le dépôt osseux, faible chez l'adulte, peut être augmenté notablement chez l'enfant ou dans certaines pathologies.

- Si des modifications du métabolisme, physiologiques ou pathologiques, au niveau de l'os peuvent modifier les cinétiques de relargage de l'uranium dans le sang.

Bibliographie

1. Berlin, M. and Rudell, B., Uranium, in : Handbook on the toxicology of metals, 2nd edition, ed. Friberg, L., Nordberg, G.F. and Vouk, V., 1986.
2. Bhattacharyya, M.H., Larsen, R.P., Cohen, N., Ralston, L.G., Moretti, E.D.S., Oldham, R.D. and Ayres, L., Gastrointestinal absorption of plutonium and uranium in fed and fasted adult baboons and mice : application to humans, Radiat. Prot. Dosim, 26, 159-165, 1989.
3. Cavadore, D., Poirey, B., Comba, J.B., Minaud, G., Ballet, D., La mesure de l'excrétion urinaire de l'uranium par spectrofluorimétrie laser à résolution temporelle, Radioprotection, 34, 1, 61-75, 1999.
4. CIPR 2, Rapport du Comité II sur la dose admissible en cas d'irradiation interne, 1959.
5. CIPR 6, Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, 1964.
6. CIPR 30, Limits for Intakes of Radionuclides by Workers, part1, 1979.
7. CIPR 68, Dose coefficients for Intakes of Radionuclides by Workers, 1994.
8. CIPR 69, Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides : part 3, ingestion dose coefficients, 1995.
9. CIPR 72, Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides : part 5, compilation of ingestion and inhalation dose coefficients, 1996.
10. CIPR 78, Individual monitoring for internal workers. Replacement of ICRP Publication 54, 1997.
11. Domingo, J.L., Chemical Toxicity of uranium, Toxicology and Ecotoxicology News, 2, 3, 74-78, 1995.
12. Domingo, J.L., Paternain, J.L., Llobet, J.M. and Corbella, J., The developmental toxicity of uranium in mice, Toxicology, 55, 143-152, 1989.
13. Domingo, J.L., Llobet, J.M., Tomas, J.M. and Corbella, J., Acute toxicity in rats and mice, Bull. Environ. Contam. Toxicol., 39, 168-174, 1987.
14. Durbin, P.W., Metabolic models for uranium. In : Biokinetics and analysis of uranium in man. (Moore, R.H., ed.), United States Uranium Registry, USUR-05, HEHF-47, 1984.

15. Fisenne, I.M. and Perry, P.M., Isotopic U concentration in human blood from New York City donors, *Health Physics*, 49, 1272-1275, 1985.
16. Galle, P., Rôle des lysosomes et des mitochondries dans les phénomènes de concentration et d'élimination d'éléments minéraux (uranium et or) par le rein, *J. Microscopie*, 19, 17-24, 1974.
17. Galle, P., *Toxiques nucléaires, chapitre XIII : uranium*, 1997.
18. Gilman, A.P., Villeneuve, D.C., Secours, V.E., Yagminas, A.P., Tracy, B.L., Quinn, J.M., Valli, V.E., Willes, R.J. et Moss, M.A., Uranyl nitrate : 28-day and 91-day toxicity studies in the Sprague-Dawley rat, *Toxicological Sciences*, 41, 117-128, 1998a.
19. Gilman, A.P., Villeneuve, D.C., Secours, V.E., Yagminas, A.P., Tracy, B.L., Quinn, J.M., Valli, V.E. and Moss, M.A., Uranyl nitrate : 91-day toxicity studies in the New Zealand White Rabbit, *Toxicological Sciences*, 41, 129-137, 1998b.
20. Gilman, A.P., Moss, M.A., Villeneuve, D.C., Secours, V.E., Yagminas, A.P., Tracy, B.L., Quinn, J.M., Long, G. and Valli, V.E., 91-day exposure and recovery studies in the male New Zealand White Rabbit, *Toxicological Sciences*, 41, 138-151, 1998c.
21. Hamilton, E.I., The concentration of uranium in man and his diet, *Health Physics*, 22, 149-153, 1972.
22. Hamilton, E.I., Uranium content of normal blood, *Nature*, 227, 501-502, 1970.
23. Hamilton, J.G., The metabolic properties of the fission products and actinide elements., *Rev. Mod. Phys.*, 40, 718-728, 1948.
24. Harduin, J.C., Royer, P., and Piechowski, J., Uptake and urinary excretion of uranium after oral administration in man, *Radiat. Prot. Dosim.*, 53, 245-248, 1994.
25. Hodge, H.C., A history of Uranium poisoning (1824-1942) in : *Uranium, Plutonium, Transplutonic Elements*, eds. Hodge, H.C., Stannard, J.N. and Hursh, J.B., Springer-Verlag, 1973.
26. Hursh, J.B. and Spoor, N.L., Data on man, in : *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol.36, *Uranium, Plutonium, Transplutonic Elements*, pp 197-239, eds. Hodge, H.C., Stannard, J.N. and Hursh, J.B., Springer-Verlag, 1973.
27. La Touche, Y.D., Willis, D.L. et Dawydiak, O.I., Absorption and biokinetics of U in rats following an oral administration of uranyl nitrate solution, *Health Physics*, 53, 2, 147-162, 1987.
28. Leggett, R.W. and Harrison, J.D., Fractional absorption of ingested uranium in humans, *Health Physics*, 68, 484-498, 1995.

29. Leggett, R.W., Basis for the ICRP's age-specific biokinetic model for uranium, *Health Physics*, 67 (6), 589-610, 1994.
30. Leggett, R.W., The behavior and chemical toxicity of U in the kidney : a reassessment, *Health Physics*, 57, 3, 365-383, 1989.
31. Lin, R.H., Wu, L.J., Lee, C.H., Lin-Shiau, S.Y., Cytogenetic toxicity of uranyl nitrate in chinese hamster ovary cells, *Mutation Research*, 197-203, 1993.
32. Lipsztein, J.L., An improved model for uranium metabolism in the primate, Ph. D. Dissertation, New York University, 1981.
33. Luessenhop, A.J., Gallimore, J.C., Sweet, W.H., Struxness, E.G. and Robinson, J., The toxicity in man of hexavalent uranium following intravenous administration, *Am. J. Roentgol.*, 79, 83-100, 1958.
34. Maynard, E.A., Downs, W.L. and Hodge, H.C., Oral toxicity of uranium compounds, in : *The pharmacology and toxicity of uranium compounds* (ed. by Voegtlin C. and Hodge, H.C.), National Nuclear Energy Series Div. VI, vol 1, parts 3 and 4, 1221-1369, Mc Graw-Hill Book Co., 1953.
35. Mirto, H., Barrouillet, M.P., Hengé-Napoli, M.H., Ansoborlo, E., Fournier, M. and Cambar, J., Influence of uranium (VI) speciation for the evaluation of in vitro uranium cytotoxicity on LLC-PK cells., *Human and Experimental Toxicology*, 18, 180-187, 1999.
36. Morrow, P.E., Gelein, R.M., Beiter, H.D., Scott, J.B., Picano, J.J. and Yuile, C.L., Inhalation and intravenous studies of UF_6/UF_6O_2 in dogs, *Health Physics*, 43, 859-873, 1982a.
37. Morrow, P.E., Leach, L.J., Smith, F.A., Gelein, R.M., Scott, J.B, Beiter, H.D., Amato F. J., Picano, J.J., Yuile, C.L. and Consler, T.G., Metabolic fate and evaluation of injury in rats and dogs following exposure to the hydrolysis products of uranium hexafluoride, NUREG/CR-2268, University of Rochester, 1982b.
38. Moss, M.A., Chronic low level uranium exposure via drinking water-clinical investigations in Nova Scotia-, Halifax, Dalhousie University, M.Sc, Thesis, 1985.
39. Ortega, A., Domingo, J.L., Llobet, J.M., Tomas, J.M. et Paternain, J.L., Evaluation of the oral toxicity of Uranium in a 4-week drinking-water study in rats, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 42, 935-941, 1989 .
40. Priest, N.D., Howells, G.R., Green, D., Haines, J.W., Uranium in bone : metabolic and autoradiographic studies in the rat, *Human Toxicol.*, 1, 97-114, 1982.
41. Rowland, R.E. and Farnham, J.E., The deposition of uranium in bone, *Health Physics*, 17, 139-144, 1969. Seiler, H.G. and Sigel, H., *Handbook on toxicity of inorganic compounds*, 1988.

42. Singh, N.P., Burleigh, D.P., Ruth, H.M. and Wrenn, McD ;E., Daily U intake in Utah residents from food and drinking water, *Health Physics*, 59, 3, 333-337, 1990.
43. Sontag, W., Long-term behaviour of Pu-239, Am-241 and U-233 in different bones of one-year-old rats : Macrodistribution and macrodosimetry, *Human Toxicology*, 3, 469-483, 1984.
44. Spencer, H., Osis, D., Fisenne, I.M., Perry, P.M. and Harley, N.H., Measured intake and excretion patterns of naturally occurring ^{234}U , ^{238}U and calcium in humans, *Radiation Res.*, 124, 90-95, 1990.
45. Stevens, W., Bruenger, F.W., Atherton, D.R., Smith, J.M. and Taylor, G.N., The distribution and retention of hexavalent ^{233}U in the Beagle, *Radiation Res.*, 83, 109-126, 1980.
46. Sullivan, M.F., Absorption of actinide elements from the gastrointestinal tract of rats, guinea pigs and dogs, *Health Physics*, 38, 159-171, 1980a.
47. Sullivan, M.F., Absorption of actinide elements from the gastrointestinal tract of neonatal animals, *Health Physics*, 38, 173-185, 1980b.
48. Sullivan, M.F. and Gorham, L.S., Further studies on the absorption of actinide elements from the gastrointestinal tract of neonatal animals, *Health Physics*, 43, 509-519, 1982.
49. Sullivan, M.F., Gut-related studies of radionuclide toxicity, in : Pacific Northwest Laboratory Annual Report for 1982, 95-99, : Pacific Northwest Laboratory, Richland, WA, PNL-4600, Pt-1, 1983.
50. Sullivan, M.F., Ruemmler, P.S., Absorption of ^{233}U , ^{237}Np , ^{238}Pu , ^{241}Am and ^{244}Cm from the gastrointestinal tracts of rats fed on iron-deficient diet, *Health Physics*, 54, 311-316, 1988.
51. Tracy, B.L., Quinn, J.M., Gilman A.P., Villeneuve, D.C., Secours, V.E., Valli, D.E. and Yagminaf, A.P., The metabolism of ingested uranium in mammals, in : Proceedings of the 7th international congress of radiation research (ed. by Broerse et al.), paper E5-18, 1983.
52. Tracy, B.L., Quinn, J.M., Lahey, J., Gilman, A.P., Mancuso, K., Yagminas, A.P. et Villeneuve, D.C., Absorption and retention of uranium from drinking water by rats and rabbits, *Health Physics*, 62, 1, 65-73, 1992.
53. Welford, G.A. and Baird, R., Uranium levels in human diet and biological materials, *Health Physics*, 13, 1321-1324, 1967.
54. World Health Organization, Guidelines for drinking –water quality, addendum to volume 2, Health criteria and other supporting information, 1998.
55. Wrenn, M.E., Bertelli, L., Durbin, P.W., Singh, N.P., Lipsztein, J.L. and Eckerman, K.F., A comprehensive metabolic model for uranium metabolism and dosimetry based on human and animal data, *Radiation Protection Dosimetry*, 53(1-4), 255-258, 1994.

56. Wrenn, M.E., Durbin, P.W., Howard, B., Lipsztein, J., Rundo, J., Still, E.T. and Willis, D.L., Metabolism of ingested U and Ra, Health Physics, 48, 5, 601-633, 1985.

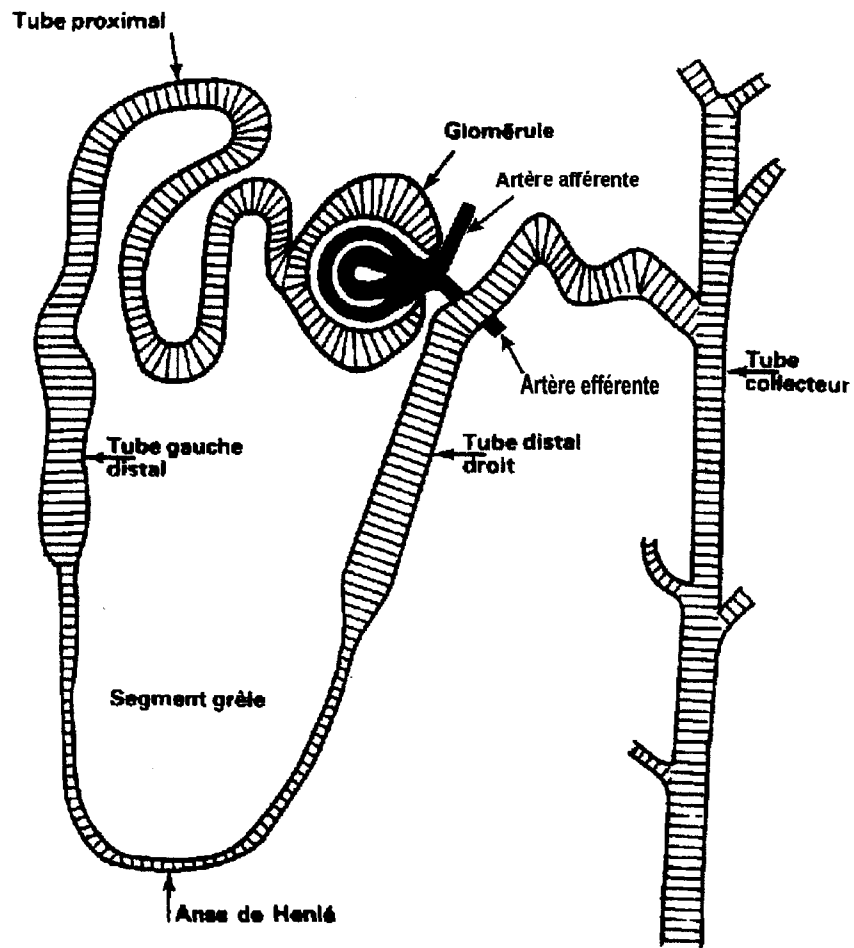
57. Yuile, C.L., Animal experiments in : Handbook of Experimental Pharmacology, vol.36, Uranium, Plutonium, Transplutonic Elements, pp 165-196, eds. Hodge, H.C., Stannard, J.N. and Hursh, J.B., Springer-Verlag, 1973.

58. Zamora, M.L., Tracy, B.L., Zielinski, J.M., Meyerhof, D.P. and Moss, M.A., Chronic ingestion of uranium in drinking water : a study of kidney bioeffects in humans, Toxicol. Sci., 43(1), 68-77, 1998.

ANNEXE 1

STRUCTURE DU NEPHRON CHEZ L'HOMME

(d'après pharmacocinétique - principes fondamentaux J.P. Labaune, 1984)



ANNEXE 2

Evolution du modèle biocinétique de l'uranium dans la CIPR

Dans la CIPR 30,

Les paramètres de rétention et d'excrétion de l'uranium dans le corps ont été reconstitués à partir de quelques données humaines, parfois obtenues sur des sujets comateux.

Le corps est assimilé à un compartiment de transfert et 3 sites de dépôt : l'os, les reins et l'ensemble des autres tissus.

Les fractions déposées dans chaque site de dépôt sont résumées dans le tableau suivant avec les demi-vies de rétention. La fraction la plus importante fait l'objet d'une excrétion directe dans l'urine (environ 54 %) à partir du compartiment de transfert. Par ailleurs, il a été considéré que, en dehors du rein et de l'os, l'uranium est réparti de manière uniforme dans l'ensemble des autres tissus.

<i>CIPR 30</i>	Excrétion directe	Os minéral		Rein		Autres tissus (distribution supposée uniforme)	
Fraction	0.54	0.2	0.023	0.12	0.00052	0.12	0.00052
Demi-vie		20 jours	5000 j	6 j	1500 j	6 j	1500 j

Dans la CIPR 69

A la différence de la CIPR 30, le modèle élaboré est dit « recyclant » : pour tous les organes sauf les reins, l'élimination fait intervenir le compartiment sanguin (le schéma est présenté ci-dessous).

Du fait de la similarité du comportement de l'uranium avec le calcium, au niveau de l'os, le modèle de l'uranium a été calqué sur le modèle des alcalino-terreux. Ce modèle décrit plusieurs compartiments osseux : l'os cortical et l'os trabéculaire, où l'uranium se dépose d'abord à la surface (dépôt transitoire) puis retourne dans le sang ou migre dans le volume, ce dernier se subdivisant lui-même en parties échangeable et non échangeable.

L'excrétion directe est évaluée à 63 %. Le dépôt dans le rein correspondant à la fraction la plus importante (avec un temps de résidence temporaire dans les tubules) est de 12 % de l'uranium présent dans le sang avec une demi-vie de 7 jours, la deuxième fraction est très faible 0.05 % avec une demi-vie de 5 ans. Ainsi les données

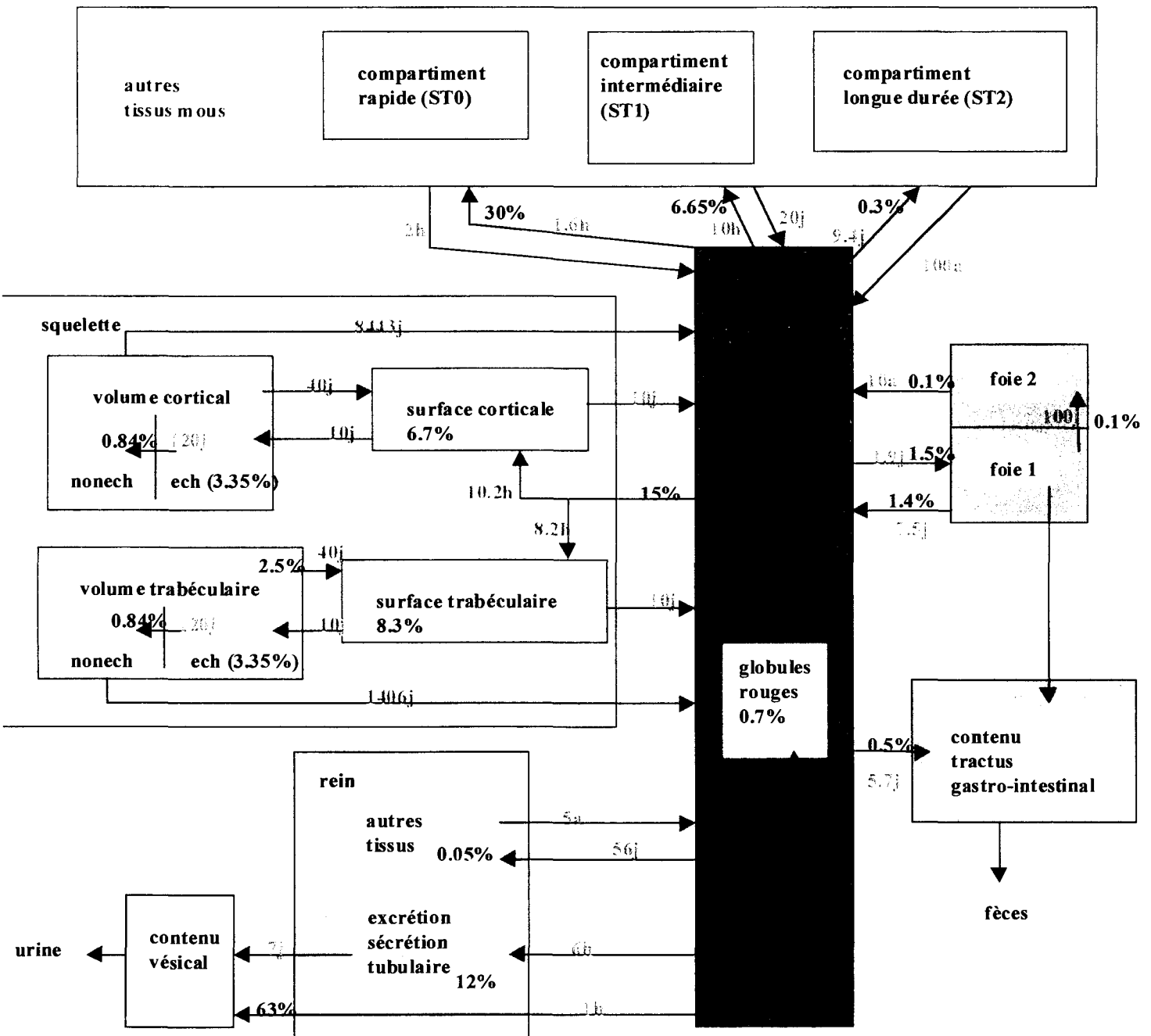
concernant les dépôts rénaux dans la CIPR 69 ne sont guère modifiées par rapport à celles de la CIPR 30.

En 1994, Wrenn et al. avait proposé un modèle recyclant systémique pour l'uranium chez l'Homme, décrivant une seule composante de rétention dans l'os avec une demi-vie de 882 jours, ajusté à partir de données obtenues chez le chien. Les paramètres biocinétiques concernant le compartiment osseux décrits dans la CIPR 69 bien que plus détaillés forment un ensemble complexe, ils sont issus de quelques données humaines et de données expérimentales, de plus des analogies avec le radium ont été pratiquées. Il comprend des demi-vies de rétention courtes (10 jours) et longues (1405 jours, 8443 jours).

Diagramme du modèle biocinétique de l'uranium – paramètres pour l'Homme adulte.
(CIPR 69)

Valeurs exprimées en pourcentages : quantité d'uranium transférée au plasma vers l'organe de dépôt, exprimée en pourcentage par rapport à la quantité totale (ayant été absorbée).

Valeurs en heures (h), jours (j) ou années (a) : demi-vie de rétention.



ANNEXE 3

Valeurs limites concernant l'ingestion d'uranium dans l'eau de boisson
Exercice de comparaison entre la réglementation française et les directives OMS

* On reprend les données de l'OMS (consommation d'un adulte de 2 litres par jour, 10 % de l'uranium ingéré provient de l'eau de boisson)

* Les activités spécifiques (AS) des radionucléides de l'uranium naturel sont données ci-dessous :

Isotope	Abondance (%)	T _{1/2} (ans)	Activité spécifique (Bq/g)
²³⁴ U	0.0055	2.5. 10 ⁵	2.3. 10 ⁸
²³⁵ U	0.720	7. 10 ⁸	80 000
²³⁸ U	99.274	4.5. 10 ⁹	12 400

Décret n°66-450 modifié n°88-521

Pour ²³⁸U

LAI (public) par ingestion pour des composés solubles : 5.10⁴ Bq/ an

Ce qui correspond à une quantité autorisée de 4 g par an, sur des considérations de toxicité radiologique.

Si l'on considère une consommation d'eau de 2 litres par jour correspondant à 10 % de l'uranium ingéré, on aboutit à une ingestion quotidienne autorisée de 1.1 mg d'uranium/ j pour une eau à une concentration de 0.55 mg d'uranium/ l soit 550 µg/l.

La concentration limite d'une eau de boisson qui ne contiendrait que de l'²³⁸U comme radionucléide, en se fondant sur des critères de toxicité radiologique, est de 550 µg/l.

Directive n°96/29/Euratom et Directive n°98/83

Pour ²³⁸U

D'après la Directive sur l'eau de boisson (n°98/83), la limite de dose efficace annuelle sera de 0.1 mSv. Les valeurs de DPUI sont données dans la Directive des Normes de Base (n°96/29).

$$AS \times DPUI \times masse = 10^{-4} \text{ Sv}$$

$$12\,400 \times 4.5 \cdot 10^{-8} \times M = 10^{-4} \quad \text{avec } M = \text{masse de } ^{238}\text{U}$$

$$\text{soit } M = 179 \text{ mg}$$

d'où masse autorisée par an d'uranium 238 est de 179 mg

On considère une consommation de 2 litres d'eau par jour.

La concentration limite d'une eau de boisson qui ne contiendrait que de l' ^{238}U comme radionucléide, en se fondant sur des critères de toxicité radiologique, sera environ de 245 $\mu\text{g/l}$.

Pour U naturel

La limite de dose efficace annuelle sera de 0.1 mSv.

$$\Sigma [\text{AS}_i \times \text{DPUI}_i \times \text{masse}_i] = 10^{-4} \text{ Sv}$$

Compte tenu de l'abondance de chaque radionucléide

$$(\text{AS}_{234} \times \text{DPUI}_{234} \times 0.000055 M) + (\text{AS}_{235} \times \text{DPUI}_{235} \times 0.0072 M) + (\text{AS}_{238} \times \text{DPUI}_{238} \times 0.99274 M) = 10^{-4} \quad \text{avec } M = \text{masse d'uranium naturel}$$

$$\text{soit } M \times (2.3 \cdot 10^{+8} \times 4.9 \cdot 10^{-8} \times 0.000055 + 80\,000 \times 4.7 \cdot 10^{-8} \times 0.0072 + 4.5 \cdot 10^{-8} \times 12\,400 \times 0.99274) = 10^{-4}$$

$$\text{soit } M = 83 \text{ mg}$$

d'où masse autorisée par an d'uranium naturel est de 83 mg

On considère une consommation de 2 litres d'eau par jour.

La concentration limite d'une eau de boisson qui ne contiendrait que de l'uranium naturel, en se fondant sur des critères de toxicité radiologique, sera environ de 114 $\mu\text{g/l}$.

Pour l'uranium naturel, on obtient un facteur 50 environ entre la valeur donnée par l'OMS (2 $\mu\text{g/l}$) et celle issue des Directives européennes (environ 114 $\mu\text{g/l}$).