

Uranium : propriétés et effets biologiques après contamination interne

Uranium: properties and biological effects after internal contamination

M. Souidi
E. Tissandie
R. Racine
H. Ben Soussan
C. Rouas
E. Grignard
I. Dublineau
P. Gourmelon
P. Lestaevel
Y. Gueguen

Institut de radioprotection
et de sûreté nucléaire,
Direction de la radioprotection
de l'homme,
IRSN, Fontenay-aux-Roses
<maamar.souidi@irsn.fr>

Résumé. L'uranium est un radionucléide présent dans l'environnement depuis l'origine de la terre. A cet uranium d'origine naturelle viennent s'ajouter des apports plus récents résultant des activités industrielles et militaires de l'homme. La toxicité de l'uranium résulterait d'une combinaison de ses propriétés chimiques (métal lourd) et radiologiques (émission de rayonnements ionisants). La toxicité aiguë se manifeste chez l'animal par une importante perte de poids et des signes d'atteinte rénale et cérébrale. Une altération de la formation osseuse, une modification du système reproducteur et des effets carcinogènes sont également couramment observés. A contrario, les effets biologiques d'une exposition chronique à de faibles doses sont peu connus. Cependant, les résultats de différentes études récentes suggèrent que la contamination chronique à faible niveau par l'uranium induirait des effets biologiques subtils mais significatifs dans des organes qui ne sont pas connus pour être des organes sensibles à la contamination par l'uranium. C'est le cas du système nerveux central par exemple puisque, récemment, ont été montrées une altération de la mémoire à court terme et une augmentation du niveau d'anxiété, associées à la présence d'uranium dans différentes structures cérébrales chez l'animal (essentiellement rongeur). La grande nouveauté dans la connaissance des effets d'une contamination chronique par l'uranium est la mise en évidence d'effets biologiques de l'uranium sur plusieurs métabolismes majeurs de l'organisme, incluant le métabolisme des médicaments, des hormones stéroïdiennes, de la vitamine D et du fer. Ces données scientifiques récentes suggèrent que l'uranium pourrait participer à l'augmentation des risques sanitaires liés à la pollution de l'environnement.

Mots clés : *uranium, contamination chronique, contamination aiguë*

Abstract. Uranium is a radionuclide present in the environment since the origin of the Earth. In addition to natural uranium, recent deposits from industrial or military activities are acknowledged. Uranium's toxicity is due to a combination of its chemical (heavy metal) and radiological properties (emission of ionizing radiations). Acute toxicity induces an important weight loss and signs of renal and cerebral impairment. Alterations of bone growth, modifications of the reproductive system and carcinogenic effects are also often seen. On the contrary, the biological effects of a chronic exposure to low doses are unwell known. However, results from different recent studies suggest that a chronic contamination with low levels of uranium induces subtle but significant levels. Indeed, an internal contamination of rats for several weeks leads to detection of uranium in many cerebral structures, in association with an alteration of short-term memory and an increase of anxiety level. Biological effects of uranium on the metabolisms of xenobiotics, steroid hormones and vitamin D

Article reçu le 30 juillet 2008,
accepté le 7 octobre 2008

Tirés à part : M. Souidi

were described in the liver, testis and kidneys. These recent scientific data suggest that uranium could participate to increase of health risks linked to environmental pollution.

Key words: uranium, chronic contamination, acute exposure

La pollution de l'environnement est devenue l'une des préoccupations majeures du public. Tous les milieux (aquatique, atmosphérique et terrestre) sont concernés par cette pollution, qu'elle soit d'origine anthropique (émissions des moteurs ou des usines, stations d'épuration, etc.) ou naturelle (éruption volcanique, érosion, etc.). La croissance démographique et l'augmentation de l'activité industrielle contribuent pour une part considérable à la contamination de l'environnement. Parmi les nombreuses causes de pollution, nous pouvons citer par exemple l'utilisation d'engrais ou d'insecticides par l'industrie agricole, les rejets d'hydrocarbures (dégazage, marée noire) ou l'émission de métaux lourds (cadmium, mercure, plomb, etc.) autour des sites d'activités liés à la métallurgie. Cette pollution incessante, à laquelle chacun est exposé, peut avoir un impact sur la santé humaine. Parmi ces polluants, certains sont des perturbateurs endocriniens et peuvent avoir un impact sur l'équilibre hormonal de l'espèce humaine. On peut citer par exemple les résidus de dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) ou le chlordane, des insecticides qui sont des agonistes des estrogènes et de la progestérone et altèrent la fertilité ; les dithiocarbamates, des fongicides qui perturbent la synthèse de neurotransmetteurs comme l'adrénaline ; le cadmium, un métal lourd qui perturbe le métabolisme de la vitamine D ; ou les dioxines, qui diminuent le taux d'hormones thyroïdiennes. Ainsi, l'augmentation de la prévalence de certaines maladies dans les pays industrialisés soumis à cette pollution, telles que les cancers ou les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives, est au cœur de l'actualité médicale et aussi sociale et médiatique. Les résultats de la recherche scientifique laissent donc à penser que ces maladies pourraient être également la conséquence d'une altération lente et progressive de notre environnement par l'utilisation de substances chimiques et radiologiques. L'exposition à l'uranium, qui possède une double toxicité (chimique et radiologique) pourrait participer à l'augmentation des risques potentiels émergents liés à une contamination éventuelle de l'environnement.

L'uranium est un radionucléide présent sur la terre depuis son origine. Il est retrouvé aussi bien dans le sol, l'air et l'eau que dans l'ensemble de la chaîne alimentaire en raison de ce dépôt naturel. A cette provenance naturelle de l'uranium s'ajoutent des apports résultant des activités

industrielles de l'homme. En effet, depuis le XX^e siècle, les sources d'exposition à l'uranium ont considérablement augmenté du fait des activités humaines (centrales nucléaires, exploitation des mines d'uranium, déchets radioactifs, etc.). En dehors des activités industrielles liées au cycle du combustible du nucléaire qui expose une population bien identifiée (les travailleurs du nucléaire), les émissions des industries de retraitement participent aussi à l'augmentation de l'exposition du public. Par ailleurs, l'utilisation d'obus contenant de l'uranium lors des derniers conflits internationaux a conduit à l'augmentation du taux de dissémination de ce radioélément dans l'environnement. Ces différentes situations peuvent donc contribuer à augmenter la probabilité d'exposition de l'homme, et induire donc d'éventuels effets délétères en termes de santé humaine.

Cette revue propose donc de faire une synthèse des connaissances sur l'uranium, en partant de ses propriétés, puis de sa dispersion dans l'environnement, suivi par sa biocinétique d'entrée et de distribution, ainsi que ses effets biologiques induits dans différents organes comme les reins, l'os, le système nerveux central, les gonades, le foie, les poumons, le système digestif, dans le cas d'une contamination aiguë puis après contamination chronique à faible dose.

Les radionucléides dans l'environnement

Les radionucléides existent naturellement ou sont produits artificiellement dans les réacteurs nucléaires. Les radionucléides naturels se divisent en deux catégories : les radionucléides primordiaux, qui étaient présents au moment de la formation de la terre, et les radionucléides cosmogéniques, produits en permanence par le bombardement des molécules gazeuses de l'atmosphère terrestre par les rayons cosmiques. Le potassium 40, l'uranium 238 et le thorium 232 sont les principaux radionucléides primordiaux. Ces éléments, ainsi que leurs descendants radioactifs, sont présents dans les roches, les sols et se retrouvent à l'état de traces dans les eaux et les végétaux. Les quatre principaux radionucléides cosmogéniques sont le carbone 14, le béryllium 7, le sodium 22 et le tritium. Ils sont déposés sur la terre par l'action du brassage atmosphérique, des précipitations et de la pesanteur. Les radionu-

cléides d'origine artificielle sont utilisés pour les activités médicales (technétium 99m, thallium 201, iode 131, etc.) et dans l'industrie nucléaire civile et militaire (plutonium 239, strontium 90, césium 137, etc.) [1].

Parmi ces radionucléides, l'uranium représente une source de contamination potentiellement importante pour la population.

L'uranium

Propriétés et utilisations

Découvert en 1789 par le chimiste allemand Martin Klaproth, l'uranium est l'élément le plus lourd présent naturellement dans les roches, les sols et l'eau. Sa propriété radioactive a été mise en évidence une centaine d'années plus tard, en 1896, par le physicien français Henri Becquerel.

La concentration moyenne de l'uranium dans la croûte terrestre est de 2 mg/kg [2]. Elle varie en fonction de la constitution des roches. On rencontre l'uranium sous différentes formes minéralogiques, aussi bien dans les terrains granitiques que sédimentaires. Il se combine, par exemple avec l'oxygène dans l'uraninite et la pechblende, deux des principaux minerais d'uranium, constitués d'oxyde uraneux (UO₂).

De symbole U, l'uranium est le dernier élément naturel du tableau périodique de Mendeleïev. Il possède le plus grand numéro atomique ($Z = 92$) et fait partie de la famille des actinides. L'atome d'uranium possède 6 électrons périphériques qui sont facilement extractibles. Il peut se présenter aux valences III, IV, V et VI. En solution aqueuse, l'uranium est préférentiellement à la valence VI et forme différents complexes par l'intermédiaire de l'ion uranyle UO₂²⁺. Dans les fluides biologiques, il est présent uniquement sous forme d'ion uranyle principalement complexé avec les ions carbonate ou citrate [3].

L'uranium possède 17 isotopes avec des nombres de masse compris entre 227 et 242. Parmi ces isotopes, trois seulement sont présents à l'état naturel : l'uranium 238 (²³⁸U, 99,28 %) ; l'uranium 235 (²³⁵U, 0,718 %) et l'uranium 234 (²³⁴U, 0,0054 %). Ces isotopes, tous radioactifs, se désintègrent principalement par émission de rayonnements α et possèdent des périodes très longues (tableau 1). D'autres isotopes peuvent être induits artificiellement, l'uranium 233 ou 236.

L'uranium 235 est le seul noyau naturel aisément fissile et il présente donc un intérêt énergétique et militaire. Les deux applications principales de la fission sont les réacteurs nucléaires producteurs d'électricité et les armes nucléaires. La plupart des réacteurs nucléaires utilisent de l'uranium dit enrichi (UE). L'enrichissement consiste

donc à augmenter la teneur en ²³⁵U de l'uranium naturel (UN, 0,7 % ²³⁵U) jusqu'à un niveau compris entre 3 et 5 % en vue de l'utiliser comme combustible ou jusqu'à un niveau supérieur à 90 % en vue de l'utiliser comme explosif. Le mélange restant après séparation de l'UE est appelé uranium appauvri (UA) car il contient très peu de ²³⁵U (0,3 % en moyenne). Il possède les mêmes propriétés chimiques que l'UN mais est 60 % moins radioactif (tableau 2). C'est à la fois un résidu de l'industrie nucléaire, disponible en très grande quantité et bon marché, et un matériau employé pour des utilisations non nucléaires. En effet, la fabrication d'une tonne d'UE à 3,5 % à partir d'UN entraîne la production de plus de quatre tonnes d'UA. Sa forte densité (19 g/cm³, environ 1,7 fois celle du plomb) et son prix favorisent son utilisation par rapport aux autres métaux de densité comparable comme l'iridium, l'osmium ou le tungstène, malgré sa radioactivité. Ses propriétés ont conduit à l'utiliser dans de nombreuses applications civiles et militaires : contre-poids ou lest dans les avions, boucliers de protection contre les rayonnements dans le matériel médical utilisé pour les radiothérapies et dans les conteneurs servant aux transports des matières radioactives, blindage dans les plaques de char d'assaut et plus particulièrement composant de projectile d'armes de guerre [4, 5].

Sources d'exposition

L'alimentation et l'eau potable constituent les deux principales sources d'exposition chronique à l'uranium (figure 1). L'homme ingère quotidiennement 1-2 μ g d'uranium (sous forme d'uranyl) dans l'alimentation et à 1,5 μ g dans l'eau de boisson [2]. Certaines régions sont naturellement riches en uranium. Ainsi, certaines populations de Finlande sont exposées à un taux d'UN dans leur eau de

Tableau 1. Caractéristiques des isotopes de l'uranium naturel.

Isotope	Périodes de décroissance	Masse relative (%)	Activité (Bq) pour 1 g d'uranium	Activité (%)
²³⁸ U	4,5 milliards d'années	99,28	12,4.10 ³	48,2
²³⁵ U	0,7 milliard d'années	0,72	5,8.10 ²	2,3
²³⁴ U	0,25 million d'années	5,40.10 ⁻³	12,5.10 ³	49,5

Tableau 2. Composition et activité des 3 types d'uranium.

	Masse d' ²³⁵ U (%)	Activité spécifique (kBq/g)
Uranium naturel	0,7	25
Uranium enrichi	3	42
Uranium appauvri	0,3	14

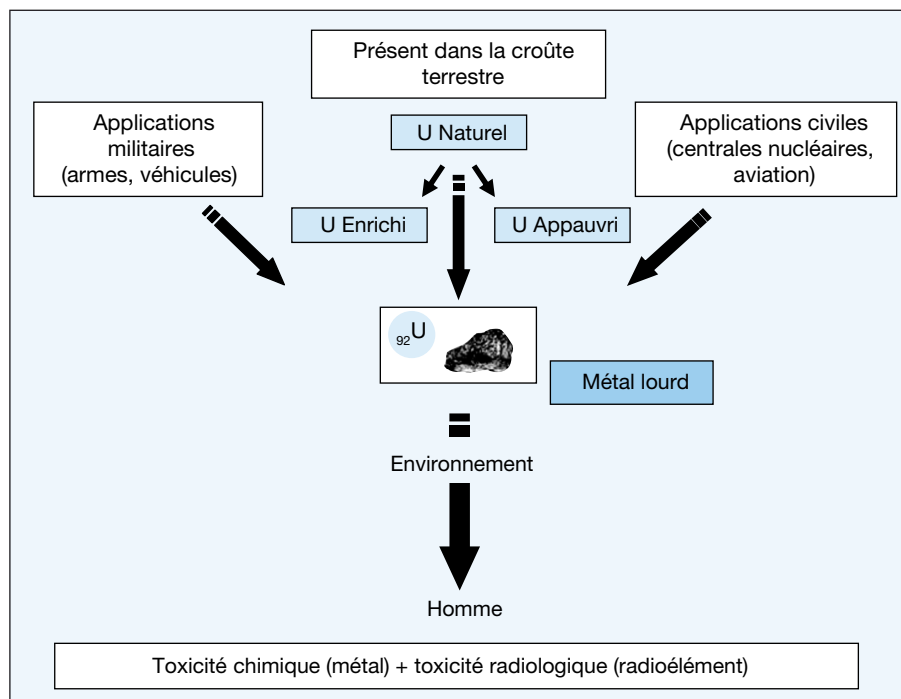


Figure 1. Sources d'exposition à l'uranium : origine naturelle et activité humaine.

boisson 100 à 1 000 fois plus élevé que la moyenne [6]. Des concentrations d'uranium de 1,2 mg/L ont été détectées dans les eaux destinées ou non à la consommation humaine au Nouveau-Mexique [7], de 0,7 mg/L au Canada [8] et atteignant 20 mg/L en Finlande [9]. La combustion du charbon et des carburants constitue l'une des principales sources de contamination de l'air par l'uranium. On a signalé les teneurs en uranium suivantes dans l'atmosphère locale : New York, 0,4 ng/m³ [10] et Royaume-Uni, 0,02 ng/m³ [11]. La fumée de cigarette (deux paquets par jour) est responsable d'un apport individuel équivalent à 0,05 µg d'uranium par jour [12]. Si l'on suppose que le volume quotidien d'air respiré atteint 20 m³ et que la concentration moyenne d'uranium dans l'air de la ville est de 0,1 ng/m³, la dose quotidienne d'uranium inspirée par l'individu s'élève à environ 2,0 ng. A cette exposition naturelle, vient s'ajouter une exposition à l'UA et beaucoup plus rarement à l'UE du fait de l'activité humaine. Les résidus miniers laissés par le broyage et le traitement du minerai d'uranium ainsi que l'utilisation d'armes à l'UA lors des derniers conflits internationaux (Bosnie, Kosovo, Afghanistan, Irak, etc.) participent à la contamination de l'environnement et augmentent les sources d'exposition des populations locales [2, 13, 14]. De plus, certains engrais phosphatés employés dans l'agriculture présentent des teneurs élevées en uranium [15, 16].

Biocinétique

Le préambule à toute étude de toxicologie est la mise en place d'étude de biocinétique et de distribution dans les tissus, permettant de connaître le devenir biologique du toxique dans l'organisme.

Absorption

Les différents modes de pénétration de l'uranium dans l'organisme sont l'ingestion, l'inhalation et la blessure cutanée [17]. La contamination par inhalation concerne principalement des personnes à leur poste de travail dans l'industrie électronucléaire, ou des soldats exposés à des projectiles contenant de l'UA. En revanche, l'ingestion est la voie la plus fréquente pour l'exposition du public ; elle est due à la consommation d'eau ou d'aliments contaminés.

Après ingestion, une faible quantité d'uranium est absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal. Chez l'homme, le taux d'absorption intestinale est estimé à environ 1-1,5 % [18]. Les études réalisées chez l'animal montrent que ce taux varie en fonction de l'espèce, du régime alimentaire, de l'âge, de la forme physico-chimique du sel d'uranium et de la solubilité du composé [19-22]. Chez le rat, des études récentes ont montré que le taux de résorption était de 0,4 % dans le cas d'une ingestion d'eau contaminée par du nitrate d'uranyle [23].

L'intestin grêle est le lieu principal de résorption et de transfert de l'uranium depuis le bol alimentaire vers le compartiment sanguin [24]. Par ailleurs, cette étude indique que la voie de passage majoritaire est la voie transcellulaire (à plus de 80 %), ce qui pose la question des transporteurs impliqués dans le transport de l'uranium à travers l'intestin grêle. Aucune donnée expérimentale ne permet actuellement de répondre à cette question, d'autant que la nature de ces transporteurs dépend de la nature physicochimique de l'uranium dans le fluide gastro-intestinal.

Distribution et rétention

Une fois dans le sang, l'uranium est rapidement distribué aux organes cibles et majoritairement excrété par les urines. L'uranium plasmatique est associé à des molécules de faible poids moléculaire comme les ions carbonate ou citrate, ou bien lié à des protéines plasmatiques telles que la transferrine ou l'albumine [25, 26]. Quelques jours après son passage dans la circulation générale, la charge systémique d'uranium se retrouve principalement dans l'os et au niveau du cortex rénal (environ 90 %) et une partie beaucoup plus faible dans les tissus mous (poumons, rate, foie, etc.) [27] (figure 2). L'os représente le site de stockage à long terme de l'uranium qui se trouve essentiellement concentré à proximité des zones vascularisées et des zones de calcification active. Le comportement de l'uranium dans le squelette est comparable à celui

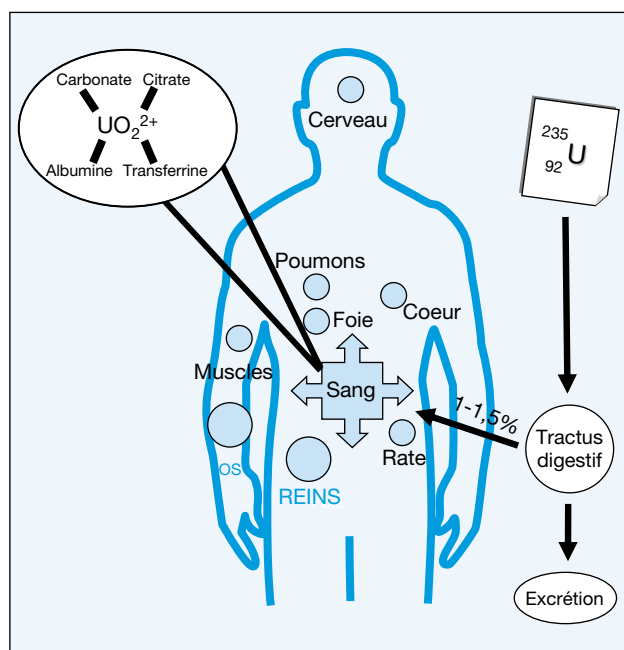


Figure 2. Distribution de l'uranium dans l'organisme.

des éléments alcalino-terreux [28]. Sa fixation à la surface de l'os se fait par échange d'ions uranyle UO_2^{2+} avec les ions Ca^{2+} présents dans les cristaux d'hydroxyapatite [19, 29]. Dans les cellules tubulaires proximales du rein, l'uranium précipite sous forme de phosphate d'uranyle. Ces microprécipités insolubles sont alors déversés dans la lumière du néphron et éliminés dans les urines sous forme de grains submicroscopiques [30].

Des travaux menés sur le rat contaminé de façon chronique à l'uranium (1 mg par jour) montrent que ce radionucléide s'accumule dans la plupart des organes (reins, squelette, intestin, cerveau, muscle, foie...) selon un processus complexe [31]. L'ingestion chronique d'uranium conduit à un profil irrégulier, caractérisé par des pics d'accumulation à 3, 10 et 19 mois de contamination, entrecoupés de retour à des niveaux d'accumulation peu élevés.

Excrétion et élimination

Après ingestion, la majeure partie de l'uranium n'est pas résorbée et est éliminée *via* les fèces [32]. En revanche, l'excrétion de l'uranium solubilisé qui circule dans le sang est essentiellement urinaire. La mesure de l'uranium urinaire permet de suivre l'élimination d'une partie de l'uranium ayant été absorbé. Environ la moitié de l'uranium absorbé est éliminée dans les urines dès le premier jour, 70 % sont éliminés dans les 10 jours et 85 % après trois mois [33]. Avec une demi-vie de rétention allant de 300 à 5 000 jours, l'élimination de l'uranium stocké dans les os est beaucoup plus lente [32]. Ainsi une fraction de l'uranium absorbé reste piégée dans l'os pendant plusieurs dizaines d'années.

Toxicité

L'os et le rein étant respectivement les organes de stockage à long terme et à court terme de l'uranium, ils ont été décrits comme les premières cibles de la toxicité de l'uranium. La néphrite est effectivement le principal signe clinique dû à l'uranium mais de nombreux autres tissus sont affectés suite à la contamination par l'uranium.

L'uranium possède une double toxicité : une toxicité chimique due à sa nature de métal lourd et une toxicité radiologique due à sa nature de radioélément. La toxicité radiologique varie en fonction de son isotopie et de son degré d'enrichissement en ^{235}U . À l'inverse, quel que soit l'isotope considéré, le risque chimique reste identique. Lors d'une contamination par de l'uranium naturel ou appauvri, la toxicité chimique est prépondérante. En revanche, plus l'activité spécifique du composé uranifère est importante (comme c'est le cas pour l'uranium enrichi), plus le risque radiotoxique est à prendre en considération. Pour les risques chimiques et radiologiques, deux types d'effets sont

à distinguer : les effets de toxicité dite aiguë qui correspondent à une exposition à une forte dose pendant un temps court et les effets de toxicité dite chronique qui correspondent à une exposition à long terme mais à des doses plus faibles.

Il est généralement admis que le rein, organe de stockage à court terme, est le siège de la chimiotoxicité de l'uranium et que l'os, tissu de rétention à long terme, est la cible de la radiotoxicité. Cependant, certaines études décrivent des effets neurotoxiques, hépatotoxiques, génotoxiques et embryonnaires qui pourraient également jouer un rôle non négligeable dans la toxicité de ce radionucléide.

Toxicité à forte dose

Effets sur le rein

L'effet néphrotoxique de l'uranium est dû essentiellement à ses propriétés chimiotoxiques. La dose létale 50 (DL50) par voie orale est de 204 mg/kg chez le rat et de 242 mg/kg chez la souris (*tableau 3*). C'est la toxicité rénale (néphrite tubulaire aiguë) qui entraîne la mort de l'animal [34]. Chez l'homme, la DL50 pour une prise orale d'uranium soluble dépasse plusieurs grammes d'uranium par kg [35].

A forte dose, l'uranium est capable d'induire des néphropathies sévères affectant surtout les tubules proximaux,

Tableau 3. Synthèse des effets toxiques de l'uranium.

		Doses	Effets toxiques	Références
Reins	Données animales	120 à 240 µg d'U/kg de poids corporel (injections intrapéritonéales multiples)	Atteintes tubulaires	Diamond <i>et al.</i> 1989
		2 mg d'U/kg de poids corporel (injection intraveineuse)	Atteintes glomérulaires	Kobayashi <i>et al.</i> 1984
		10 mg d'U/kg de poids corporel (injection sous-cutanée)	Atteintes tubulaires et glomérulaires	Domingo <i>et al.</i> 1987
		10 mg d'U/kg de poids corporel (injection sous-cutanée)	Atteintes tubulaires et glomérulaires	Haley <i>et al.</i> 1982
		204 mg/kg de poids corporel (administration intragastrique)	Modifications du métabolisme de la vitamine D	Tissandié <i>et al.</i> 2006
Os	Données <i>in vitro</i>	25 mg d'U/kg de poids corporel (injection intraveineuse)	Atteintes tubulaires et glomérulaires	Blantz 1975
		Traitement de cellules ostéoblastiques humaines avec 10 à 250 µM d'U	Transformation en cellules cancéreuses	Miller <i>et al.</i> 1998
	Données animales	2 mg d'U/kg de poids corporel (injection intrapéritonéale)	Inhibition formation osseuse	Gluglielmotti <i>et al.</i> 1985
Système nerveux central	Données animales	0,2 à 2 mg d'U/kg de poids corporel (injection intramusculaire)	Inhibition formation osseuse et augmentation résorption osseuse	Fukuda <i>et al.</i> 2006
		0,8 et 2 mg d'U/kg de poids corporel (injection intrapéritonéale)	Inhibition formation osseuse et augmentation résorption osseuse	Ubios <i>et al.</i> 1991
		10 ou 210 mg d'U/kg de poids corporel (administration orale ou sous-cutanée)	Signes cliniques de neurotoxicité	Domingo <i>et al.</i> 1987
Reproduction	Données animales	144 µg d'U/kg de poids corporel (injection intrapéritonéale)	Abaissement de la quantité de sommeil paradoxal	Lestaevael <i>et al.</i> 2005b
		Implants sous-cutanés contenant 99,25% d'U	Modifications de l'électrophysiologie de l'hippocampe	Pellmar <i>et al.</i> 1999b
		5 à 50 mg d'U/kg de poids corporel/jour pendant la période de gestation (administration orale)	Toxicité maternelle et fœtale	Domingo <i>et al.</i> 1989
Foie	Données animales	10 à 80 mg d'U/kg de poids corporel/jour pendant 64 jours (administration orale)	Altération du tissu interstitiel dans les testicules et vacuolisation des cellules de Leydig	LLobet <i>et al.</i> 1991
		5 à 25 mg d'U/kg de poids corporel/jour pendant 14 à 60 jours (administration orale)	Perturbation croissance et développement et augmentation létalité embryonnaire	Paternain <i>et al.</i> 1989
		10 ou 210 mg d'U/kg de poids corporel (administration orale ou sous-cutanée)	Modifications histologiques	Domingo <i>et al.</i> 1987
Système gastro-intestinal	Données animales	Inhalation de poussières d'U à 19±8 mg U/m ³ (6 h par jour, 5 jours par semaine pendant 1 à 11 mois)	Nécroses focales	Cross <i>et al.</i> 1981
		11,5 mg d'U/kg de poids corporel (injection sous-cutanée)	Atteinte fonction hépatique	Gueguen <i>et al.</i> 2006b
		0,1 à 2 mg d'U/kg de poids corporel (administration intratrachéale)	Atteinte fonction hépatique	Pasanen <i>et al.</i> 1995
		204 mg d'U/kg de poids corporel (administration intragastrique)	Perturbation du système immunitaire intestinal	Dublineau <i>et al.</i> 2006

mais également les structures glomérulaires [28, 36, 37]. Des études histologiques et morphologiques révèlent une altération de l'architecture de l'épithélium glomérulaire [37] et une nécrose cellulaire au niveau de l'épithélium tubulaire proximal [36]. Malgré cette nécrose rénale, l'épithélium tubulaire est capable de se régénérer. Après injection répétée de fluorure d'uranyle UO_2F_2 (à une dose de 0,66 ou 1,32 mg U/kg de poids corporel), une étude histologique chez le rat révèle une nécrose massive des tubules proximaux (au niveau des segments terminaux) suivie d'une régénération de l'épithélium après l'arrêt du traitement [36]. Cependant, les cellules lésées sont apparemment remplacées par des nouvelles cellules structurellement différentes et dépourvues de certaines capacités fonctionnelles [22]. Une étude réalisée *in vitro* montre qu'à forte concentration, l'uranium peut déclencher l'apoptose par activation des caspases 3 et 9 (protéases à cystéine) activées par des signaux intrinsèques *via* la mitochondrie [38].

Une exposition aiguë à l'uranium se caractérise également par des anomalies fonctionnelles telles que la polyurie, l'enzymurie, la protéinurie et l'élévation sanguine de la créatinine et de l'urée [34, 36, 39, 40]. La sévérité et la réversibilité des lésions dépendent de la concentration d'uranium dans les reins et du temps d'exposition. En 1959, la Commission internationale de protection radiologique a recommandé une concentration maximale admissible en uranium de 3 $\mu\text{g/g}$ de rein. Cependant, cette valeur seuil est aujourd'hui très discutée. En effet, des nécroses cellulaires des tubules proximaux accompagnées d'une protéinurie et d'une enzymurie sont observées chez des animaux contenant des concentrations d'uranium dans les reins bien inférieures à la dose recommandée (0,7 à 1,4 $\mu\text{g U/g}$ de poids de rein) [36]. L'administration aiguë d'UA (204 mg/kg) à des rats perturbe également le métabolisme rénal de la vitamine D aboutissant à des variations de son taux plasmatique [41].

L'un des mécanismes de toxicité de l'uranium au niveau rénal pourrait être dû à l'acidité accrue du tubule proximal entraînant la dissociation du complexe d'uranium et les ions uranyles peuvent alors se combiner avec des composants de la membrane luminale [42, 43]. Dans la cellule, les ions uranyles s'accumulent principalement dans les lysosomes pour former des aiguilles de phosphate d'uranyle, mais également dans les mitochondries [30, 44].

Effets sur l'os

L'os étant le site de stockage à long terme de l'uranium, il est la cible potentielle de la radiotoxicité et de la chimio-toxicité. Des cancers osseux (ostéosarcomes) ont été observés chez les animaux exposés à l'uranium présentant des activités spécifiques élevées (^{232}U ou ^{233}U). En revan-

che, aucun cancer n'a été décrit chez l'animal après incorporation d'UN [22].

Des études réalisées *in vitro* ont montré que l'UA sous forme soluble transforme des cellules ostéoblastiques humaines (cellules cubiques situées à la surface externe et interne du tissu osseux en croissance et impliquées dans la formation osseuse) en cellules cancéreuses [45].

In vivo, l'uranium est capable d'inhiber la formation osseuse et d'augmenter la résorption osseuse. Ces effets sont attribués aux propriétés chimiotoxiques de l'uranium [46-48]. Ubios *et al.* observent chez le rat la diminution de la formation de l'os cortical couplée à une augmentation de la résorption osseuse, 14 jours après injection intrapéritonéale de nitrate d'uranyle (UNO_3) (2 mg/kg de poids corporel). Les auteurs suggèrent que l'uranium pourrait contribuer à l'ostéoporose ou à d'autres pathologies osseuses chez les individus exposés.

Effets sur le système nerveux central

Chez l'homme, la neurotoxicité de l'uranium n'a pas été clairement démontrée. Cependant, une étude révèle des troubles du comportement tels que des états de dépression ou d'agitation chez des travailleurs exposés à de fortes doses d'uranium [49].

Chez l'animal, l'administration orale ou sous-cutanée d'acétate d'uranium (10-210 mg U/kg) conduit à l'apparition de signes cliniques de neurotoxicité tels que tremblements, hypothermie, et un myosis [34]. De plus, un abaissement de la quantité de sommeil paradoxal est observé chez le rat après une injection subnéphrotoxique d'UA (144 $\mu\text{g/kg}$) [50]. A une dose néphrotoxique (576 $\mu\text{g/kg}$), l'injection d'uranium provoque au niveau du système nerveux central une oxydation lipidique et des dommages histopathologiques [51].

L'accumulation de l'uranium dans le cerveau est mise en évidence chez des rats implantés avec des fragments d'UA simulant des blessures d'éclat d'obus [52]. L'uranium est capable de traverser la barrière hématoencéphalique et se distribue de façon hétérogène dans les structures cérébrales [52-54]. Sa distribution est dépendante de la dose [52]. Ainsi l'uranium se concentre préférentiellement dans certaines structures, notamment au niveau du cervelet, du mésencéphale, de l'hippocampe et du cortex où il pourrait induire un effet toxique. Chez les rats portant des implants sous-cutanés d'UA, Pellmar *et al.* constatent des modifications de l'électrophysiologie de l'hippocampe et suggèrent que ces effets pourraient être une conséquence directe de l'accumulation d'uranium dans cette structure [55].

Effets sur la reproduction

La toxicité de l'uranium sur le développement et la reproduction a été observée principalement chez la souris

lorsque l'uranium est administré par voie orale ou par injection [56]. L'ingestion d'uranium pendant l'organogénèse induit une toxicité maternelle et fœtale. En effet, Domingo *et al.* [57] rapportent une réduction de la prise de poids, une diminution de la prise alimentaire et une augmentation du poids du foie chez les souris femelles après gavage pendant la période de gestation (quantités d'uranium comprises entre 5 et 50 mg d'acétate d'uranyle/kg/jour). Chez le fœtus, ils constatent également l'apparition de malformations (palatoschisis ou fissures congénitales du palais et malformations du sternum). Les auteurs décrivent des troubles de l'ossification voire une absence d'ossification du squelette.

Aucun effet sur la fertilité n'est mis en évidence après administration d'uranium à des doses comprises entre 5 et 25 mg/kg/jour [58]. En revanche, une diminution du nombre de nouveau-nés due à une augmentation de la mortalité *in utero*, une augmentation de la létalité des embryons ainsi qu'une perturbation de la croissance et du développement des souriceaux ont été notées pour les doses d'uranium les plus élevées. Malgré l'absence d'effet constaté sur la spermatogénèse, Llobet *et al.* [59] rapportent des altérations du tissu interstitiel dans les testicules et une vacuolisation des cellules de Leydig chez les souris mâles exposées à l'uranium *via* l'eau de boisson pendant 64 jours avant l'accouplement (quantités d'acétate d'uranyle comprises entre 10 et 80 mg d'uranium/kg/jour).

Effets sur le foie

Quelques études récentes montrent que le foie serait également le siège de la toxicité de l'uranium. Des modifications histologiques telles que l'apparition de lésions après exposition à de fortes doses d'uranium sont décrites [34]. Des nécroses focales sont observées au niveau du foie chez le hamster après une exposition aiguë et à forte dose à l'uranium [60]. Une élévation des taux plasmatiques des transaminases ALAT ou TGP (alanine amino transférase ou transaminase glutamique pyruvique) et ASAT ou TGO (aspartate amino transférase ou transaminase glutamique oxalo-acétique) traduisant une altération de la perméabilité membranaire et éventuellement une nécrose hépatique est observée après injection sous-cutanée d'uranium chez le rat [34, 61]. Des anomalies fonctionnelles telles que la diminution des triglycérides sont également décrites [61]. Au niveau moléculaire, l'inhalation de dioxyde d'uranium induit une modification de l'activité d'enzymes de type cytochromes P450 (CYPs) hépatiques impliquées dans le catabolisme de la testostérone [62]. D'autre part, dans le foie, l'activité de la CYP27A1 qui assure le métabolisme du cholestérol et de la vitamine D, ainsi que l'activité et l'expression des CYP3A impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques sont aussi perturbées chez le rat quelques jours

après l'administration d'UA [61] ce qui peut conduire à l'altération du métabolisme de certains médicaments [63, 64].

Effets sur les poumons

Lors d'une contamination par inhalation, les poumons constituent la première cible biologique potentielle pour l'uranium. Divers effets ont été décrits sur les poumons après exposition aiguë par l'uranium : réaction inflammatoire, stress oxydatif, effet génotoxique, ou modification de l'expression des cytochromes P450 [62, 65, 66]. Le développement d'une réaction inflammatoire constitue l'effet majeur induit par les particules d'uranium, que ce soit après instillation intratrachéale [62] ou inhalation [66]. L'analyse histologique a pu mettre en évidence que les cellules inflammatoires sont présentes à proximité des agrégats de particules d'uranium [62, 65]. Cette réaction inflammatoire s'accompagne de l'induction de différentes cytokines pro- (IL-8, TNF α) et anti-inflammatoires (IL-10) [66]. L'induction d'une réaction inflammatoire par l'uranium peut expliquer la diminution de l'activité enzymatique de certains cytochromes P450 à trois jours post-instillation, ces enzymes étant connues comme sensibles à l'inflammation [62]. La question se pose de la réversion ou du maintien de cette réaction inflammatoire sur le long terme. D'autre part, il est à noter qu'aucune donnée n'est disponible sur les éventuels effets à court terme d'une exposition aiguë à l'uranium sur les poumons dans le cas d'autre mode de contamination, blessure ou ingestion.

Afin de décrire au mieux les mécanismes d'action de l'uranium dans les poumons, différents auteurs ont étudié l'effet de l'uranium *in vitro* sur des cultures cellulaires de macrophages impliqués dans l'épuration pulmonaire [67-71]. L'ensemble de ces résultats permet de construire une proposition de succession d'événements pour expliquer les différents effets observés de l'uranium. La première étape est l'incorporation d'uranium par les macrophages qui se fait dans les 2 heures qui suivent l'exposition [69]. Cette incorporation conduit à l'induction de la voie transcellulaire passant par la *jun* kinase impliquée dans la régulation de l'apoptose [67, 70]. L'apparition de cellules soit en apoptose, soit en nécrose pro-apoptotique est observée dès 6 heures post-exposition [68, 69]. Enfin, l'activation de la voie JNK induit l'expression de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF α ou IL-6 [67, 70, 71].

Par ailleurs, une étude réalisée sur une lignée de cellules épithéliales de rat a mis en évidence l'induction d'un stress oxydatif suivi par une diminution des défenses anti-oxydantes dès 30 minutes après exposition à l'uranium [72]. Cet effet oxydant de l'uranium est suivi dans les 24 heures par une diminution de la prolifération de ces cellules, qui est attribuée à une diminution des défenses antioxydantes.

Enfin, parmi les effets induits par l'uranium régulièrement cités figurent les effets génotoxiques. A notre connaissance, une seule étude a montré un effet génotoxique visualisé par un test de comet sur les macrophages alvéolaires 24 heures après inhalation aiguë, mais seulement pour la dose la plus forte [66]. Cela semble indiquer que l'uranium n'induit pas d'effet marqué en termes de génotoxicité à court terme après inhalation aiguë.

Effets sur le système digestif

Le système digestif est probablement à l'heure actuelle le système physiologique pour lequel les éventuels effets de l'uranium sont les moins bien connus, alors que ce système constitue la voie d'entrée des toxiques lors d'une exposition par ingestion. Le tractus gastro-intestinal a développé un certain nombre de mécanismes de défense immunologiques et non immunologiques afin de pouvoir répondre à l'entrée de toxiques dans l'organisme *via* la voie orale. Les éventuels effets de l'uranium sur ces deux types de défense sont très peu décrits dans la littérature, même si quelques études se sont attachées à décrire l'absorption gastro-intestinale d'uranium [18, 20, 27, 73]. Les premières études portant sur l'effet d'une exposition aiguë à forte dose d'uranium ont été réalisées en 1966 [74], puis en 1985-1986 [75, 76]. Ces études ont mis en évidence que les deux composantes principales de la paroi intestinale, à savoir l'épithélium et les muscles lisses intestinaux, étaient touchées par une contamination par l'uranium. En effet, une inhibition du transporteur de sucres dans le jéjunum de rat a été rapportée [74, 76], ainsi qu'une stimulation des contractions du muscle longitudinal d'iléon de cochon d'Inde [75]. Ces études indiquent donc que l'uranium, en tout cas à forte dose, peut avoir une action sur différents types de transporteurs présents dans l'intestin. Plus récemment, une étude a été réalisée à court terme après administration intragastrique de nitrate d'uranium afin d'évaluer la toxicité de ce radionucléide sur l'épithélium intestinal [77]. Les résultats de cette étude montrent une absence de modification dans les processus de prolifération, de différenciation et d'apoptose au niveau de l'épithélium iléal. Par ailleurs, le statut immunitaire de l'intestin a également été estimé *via* la quantification d'un certain nombre de cellules immunitaires (lymphocytes cytotoxiques, lymphocytes helper, neutrophiles) et de l'expression génique et protéique de cytokines pro- et anti-inflammatoires [77]. Une diminution du taux protéique de CCL-2, la chimiokine attractante pour les macrophages, ainsi qu'une augmentation du taux d'ARNm d'IFN γ est respectivement observée à 1 et 3 jours post-contamination. En revanche, aucune modification dans la localisation et la densité des populations cellulaires observées n'a été notée. En conclusion, cette étude montre que les propriétés de barrière et d'im-

munité mucosale de l'intestin ne sont que peu touchées à court terme par une administration orale d'uranium appauvri à forte dose, malgré le fait que le segment étudié, l'iléon, soit le site privilégié de passage de l'uranium en cas d'administration orale [24]. Cependant, les modifications induites par l'uranium sur les taux de cytokines et chimiokines de la muqueuse intestinale suggèrent qu'à long terme, et dans le cas d'une contamination chronique, des effets pourraient être observés sur le statut immunitaire de l'intestin.

In vitro, une seule étude a été effectuée [78]. Les auteurs ont comparé des cellules épithéliales de côlon à différents niveaux de différenciation, afin d'estimer la toxicité cellulaire de l'uranium sur ces cellules, ainsi que l'effet génotoxique de l'uranium. Un effet génotoxique est observé dans les cellules prénéoplastiques et hautement transformées, mais non dans les cellules normales. Il semble notamment que le gène TP53 suppresseur de tumeurs soit sensible à l'acétate d'uranium, en tout cas pour de fortes concentrations.

Toxicité à faible dose

Comparées aux connaissances acquises après exposition aiguë, peu de données sont disponibles sur les effets biologiques d'une contamination chronique à l'uranium (tableau 4). Pourtant ces expositions par ingestion chronique de faibles quantités *via* l'alimentation et l'eau de boisson constituent le principal mode d'exposition de la population.

Effets sur les deux principaux organes cibles d'uranium : l'os et le rein

Les données obtenues chez l'homme démontrent que même pour des apports quotidiens faibles, l'ingestion d'uranium peut altérer la fonction rénale. Ainsi, dans une étude canadienne (concentrations moyennes d'uranium dans l'eau de 0,71 $\mu\text{g/L}$, 16,6 $\mu\text{g/L}$ et 14,7 $\mu\text{g/L}$), une association statistiquement significative a été observée entre l'exposition à l'uranium (concentrations dans l'eau, durée d'exposition) et l'albumine urinaire, indicateur d'un dysfonctionnement rénal [79]. De plus, Zamora *et al.* [80] montrent dans une population de la Nouvelle-Ecosse (concentrations moyennes d'uranium dans l'eau de 2 à 781 $\mu\text{g/L}$), une corrélation positive des phosphatases alcalines et de la bêta-2-microglobuline urinaires avec l'augmentation d'incorporation d'uranium évoquant une atteinte des tubules proximaux. Enfin, une autre étude a permis d'observer des effets tubulaires (calciurie, phosphaturie et polyurie) associés à la présence d'uranium dans l'eau potable [81]. Cependant, aucun signe d'atteinte glomérulaire n'a été mis en évidence lors de ces études. Chez l'homme, des effets toxiques sur l'os ont été égale-

Tableau 4. Synthèse des effets biologiques induits après contamination chronique à l'uranium chez l'homme et l'animal.

		Doses	Effets toxiques	Références
Reins	Données animales	0,96 à 600 mg d'U/l d'eau de boisson pendant 91 jours	Atteintes tubulaires et glomérulaires	Gilman <i>et al.</i> 1998a
		40 mg d'U/l d'eau de boisson	Atteintes tubulaires	Donnadieu-Claraz <i>et al.</i> 2007
		40 mg d'U/l d'eau de boisson	Modifications du métabolisme de la vitamine D	Tissandié <i>et al.</i> 2007a; 2007b
	Données humaines	2 à 781 g d'U/l d'eau de boisson	Atteintes tubulaires	Zamora <i>et al.</i> 1998
28 g d'U/l d'eau de boisson		Atteintes tubulaires	Kurtio <i>et al.</i> 2002	
0,71, 16,6 ou 14,7 g d'U/l d'eau de boisson		Atteintes tubulaires	Mao <i>et al.</i> 1995	
Os	Données animales	0,125 mg de U/kg de poids corporel pendant 30 jours (implantation sous-cutanée)	Inhibition formation osseuse	Diaz Sylvester <i>et al.</i> 2002
	Données humaines	27 g d'U/l d'eau de boisson	Augmentation turnover osseux	Kurtio <i>et al.</i> 2005
Foie	Données animales	1 à 9 mg d'U/kg de poids corporel/jour dans eau de boisson pendant 4 semaines	Atteinte fonction hépatique	Ortega <i>et al.</i> 1989
		0,96 à 600 mg d'U/l d'eau de boisson pendant 91 jours	Lésions histologiques	Gilman <i>et al.</i> 1998b
		40 mg d'U/l d'eau de boisson	Modifications du métabolisme des xénobiotiques	Souidi <i>et al.</i> 2005 ; Gueguen <i>et al.</i> 2007
Système nerveux central	Données animales	40 mg d'U/l d'eau de boisson	Modification comportement	Houpert <i>et al.</i> 2005
		40 mg d'U/l d'eau de boisson	Augmentation sommeil paradoxal	Lestaevel <i>et al.</i> 2005
	Données humaines	Soldats exposés à U à partir de fragments d'obus	Perturbation neurotransmission	Bussy <i>et al.</i> 2006
Gonades	Données animales	40 mg d'U/l d'eau de boisson	Déficits neurocognitifs	Mc Diarmid <i>et al.</i> 2000
		0,5 à 60 g U/l d'eau de boisson	Augmentation testostérone	Grignard <i>et al.</i> 2007
			Modification de la maturation folliculaire ovarienne	Raymond-Whish <i>et al.</i> 2007

ment mis en évidence. Une étude épidémiologique réalisée en Finlande révèle une association entre le taux d'uranium dans l'eau potable et l'augmentation des phases de résorption/synthèse de l'os. En effet, les auteurs observent l'augmentation d'un marqueur de la résorption osseuse (télopeptide C-terminal du collagène de type-I, CTX) et d'un marqueur de la formation osseuse (ostéocalcine) [82].

Chez l'animal, l'ingestion d'uranium pendant 91 jours à une concentration de 0,96 mg de nitrate d'uranyle (UNO₃) par litre d'eau de boisson induit des lésions au niveau du rein, caractéristiques de la toxicité de l'uranium [83]. Ces lésions concernent les tubules contournés proximaux (vacuolisation cytoplasmique, vésicule nucléaire, dilatation tubulaire) mais aussi les glomérules. Cette étude impliquant des animaux exposés à des concentrations allant de 0,96 à 600 mg/L d'uranium indique que les modifications histopathologiques observées au niveau du rein sont dépendantes de la dose ingérée. Chez le rat, l'analyse microscopique des tubules proximaux révèle une augmentation du nombre de vésicules contenant des granules d'oxyde de fer après ingestion chronique d'UA. Le nombre de ces vésicules augmente avec la durée d'exposition à l'uranium. Dans cette étude, les auteurs suggèrent que l'uranium rentrerait en compétition avec le fer,

entraînant ainsi une excrétion préférentielle de l'uranium et une surcharge en fer dans la cellule tubulaire [84]. De plus, des modifications du métabolisme rénal de la vitamine D sont observées chez le rat après ingestion chronique d'UA ou d'UE contenu dans l'eau de boisson (40 mg/L) [85, 86]. Plus particulièrement, l'exposition à l'uranium modifie l'expression du récepteur à la vitamine D, VDR (*Vitamin D Receptor*), qui intervient dans la réponse biologique de cette vitamine, ainsi que le taux circulant de vitamine D dont la régulation est essentiellement rénale.

Lors d'une exposition chronique, le tissu osseux peut contenir 66 à 75 % de la charge corporelle en uranium [19, 22]. Chez le rat, la contamination chronique par implantation sous-cutanée de poudre de dioxyde d'uranium UO₂ révèle une inhibition de la formation osseuse [87], comme il a été décrit après intoxication aiguë à l'uranium. Par ailleurs, Miller *et al.* suggèrent qu'une exposition à long terme à l'UA pourrait provoquer des cancers osseux chez l'homme [88].

Effets sur le système nerveux central

Au niveau du système nerveux central, des troubles neurologiques ont été observés chez de nombreux vétérans à la suite de la guerre du Golfe ; ces troubles sont rassem-

blés sous la terminologie « Syndrome de la guerre du Golfe ». Ils sont la conséquence de facteurs multiples parmi lesquels figure l'uranium appauvri [89].

Plusieurs études expérimentales suggèrent que le cerveau constituerait une cible privilégiée de la toxicité de l'uranium. Son accumulation cérébrale est hétérogène d'une structure cérébrale à l'autre et dose-dépendante [31, 52]. Après ingestion de 40 mg/L d'UA pendant plusieurs mois (soit 1 mg/jour/rat), des perturbations des systèmes de neurotransmission dopaminergique et sérotoninergique sont observées chez le rat [90]. Dans ces conditions expérimentales (40 mg/L d'uranium), l'uranium appauvri n'induit pas d'effet sur l'anxiété ou le sommeil paradoxal chez le rat [91-93]. En revanche, l'uranium enrichi à 4,26 % en ^{235}U provoque une augmentation de la quantité de sommeil paradoxal, une baisse de la mémoire à court terme et une hausse de l'anxiété [91-93]. D'autres équipes ont démontré que l'uranium appauvri est capable d'augmenter l'activité locomotrice et de perturber la mémoire spatiale [94, 95].

Les mécanismes d'action par lesquels l'uranium exerce ces effets centraux sont totalement inconnus. Néanmoins, lors d'une étude comportementale, des auteurs ont montré chez le rat mâle une augmentation de la peroxydation lipidique dans le cerveau suggérant une atteinte des membranes cellulaires par augmentation du stress oxydant et des radicaux libres [94]. Par ailleurs, Linares *et al.* ont également démontré l'existence d'une corrélation entre la concentration en uranium dans l'hippocampe et une augmentation de l'activité enzymatique de deux enzymes anti-oxydantes, la super-oxyde dismutase (SOD) et la catalase (CAT) dans cette région du cerveau [96]. Ces résultats expérimentaux suggèrent que le stress oxydant jouerait un rôle important dans le mécanisme d'action neurotoxique de l'uranium, mais ce n'est sans doute pas le seul.

Effets sur les organes sexuels

Chez l'homme, et plus précisément chez les vétérans de la guerre du Golfe, présentant des fragments d'uranium dans le muscle suite à des blessures, plusieurs études n'ont pas permis de mettre en évidence, quel que soit le taux d'uranium excrété, des modifications de la fonction reproductrice (pas de modifications des taux plasmatiques hormonaux (testostérone, FSH, LH), ni des paramètres spermatiques [97-99]. En revanche, une étude épidémiologique réalisée en Namibie sur des mineurs d'uranium a montré une diminution de leur taux de testostérone [100]. Afin de mimer des situations de contamination des populations *via* l'eau de boisson, des études ont été réalisées sur des rongeurs. Chez la souris femelle, des contaminations avec des doses de 0,5 µg/L à 28 mg/L (doses retrouvées dans l'eau de boisson de certaines régions des États-

Unis) montrent que l'uranium peut être considéré comme un perturbateur endocrinien. En effet, il modifie le développement et la maturation folliculaire ovarienne, accélère l'ouverture vaginale et augmente le poids de l'utérus [101]. Ces effets sont bloqués par un anti-estrogène, montrant ainsi l'implication des récepteurs aux estrogènes. Par ailleurs, une étude récente a montré qu'une contamination de rats mâles par de l'UE (40 mg/L) perturbe le métabolisme des hormones stéroïdiennes testiculaires [102]. En effet, il a été mis en évidence une augmentation du taux de testostérone plasmatique, ainsi qu'une augmentation de l'expression des gènes codant pour des enzymes de synthèse des hormones stéroïdiennes et pour des récepteurs nucléaires modulant l'expression de ces enzymes. Cependant, une contamination identique (40 mg/L) par de l'UA n'induit aucune modification de ces paramètres. Dans cette étude, il semblerait que le métabolisme testiculaire des hormones stéroïdiennes soit plus sensible à l'UE possédant une double toxicité (chimique et radiologique) qu'à l'UA (toxicité essentiellement chimique).

Ces différents résultats semblent indiquer que le système reproducteur est sensible à des contaminations environnementales par de l'uranium. Cependant, cette sensibilité diffère en fonction de la voie de contamination, du modèle et du sexe.

Effets sur le foie

Le foie est également une cible biologique de l'uranium après une exposition chronique. Une augmentation du taux des transaminases TGO et TGP [103], ainsi que des lésions histologiques au niveau du foie [104] sont observées chez le rat lors de contaminations chroniques par ingestion d'uranium contenu dans l'eau de boisson. Tout comme lors d'une exposition aiguë, les cytochromes P450, qui sont prépondérantes dans le foie, sont des cibles d'une exposition chronique par l'UA. Récemment, il a été montré qu'après une contamination chronique de neuf mois par de l'UA (40 mg/L), l'expression de certaines enzymes de la phase I (CYP3A) est augmentée dans le foie, alors que l'expression des enzymes de la phase II (GST, UGT) et des transporteurs de la phase III (MDR1, MRP2) du métabolisme des xénobiotiques ne varient pas [105, 106]. En conséquence, il a été émis l'hypothèse que la pharmacocinétique - donc la biodisponibilité - des médicaments pourrait être modifiée et conduire à une toxicité médicamenteuse ou une inefficacité thérapeutique lors d'un traitement médicamenteux chez des individus exposés à l'uranium. Cette hypothèse a été testée avec un traitement par le paracétamol (500 mg/kg) [105], un médicament potentiellement hépatotoxique. Dans cette étude il a été décrit que les animaux contaminés par l'UA éliminaient moins rapidement le paracétamol plasmatique. De plus, l'administration de paracétamol aux rats

contaminés par l'UA augmente les transaminases plasmatiques (TGO, TGP) plus rapidement que pour les animaux non contaminés. Dans le foie, les activités des CYPs sont également diminuées pour les animaux contaminés par rapport aux animaux témoins. Ces études confirment que le métabolisme des xénobiotiques (médicaments) est altéré lors d'une exposition chronique par l'UA.

Effets sur les poumons

Lors d'une contamination essentiellement par inhalation, les poumons constituent la première cible biologique pour l'uranium. En effet, après contamination interne les particules d'uranium insoluble s'accumulent dans les poumons et les ganglions lymphatiques [107-109]. Dans ce cas, le poumon pourrait être non seulement confronté à la toxicité chimique, mais aussi à la toxicité radiologique qui pourrait devenir non négligeable à long terme.

Après contamination interne, les particules d'uranium atteignent principalement deux cibles cellulaires au niveau pulmonaire, les macrophages et les cellules épithéliales [110]. L'interaction entre uranium et cellules épithéliales peut être directe et entraîner des dommages biologiques sur l'épithélium [110], conduisant à une altération de la fonction respiratoire. Les macrophages sont impliqués dans l'épuration des particules d'uranium et dans leur rétention dans le compartiment alvéolaire [111]. Après phagocytose de l'uranium par les macrophages, il se concentre essentiellement au niveau des lysosomes [112, 113]. Ainsi, les macrophages sont responsables de la redistribution de ce radionucléide dans le poumon et la formation de zones d'accumulation [114, 115] pouvant induire des œdèmes pulmonaires et une inflammation des bronches et des alvéoles. De plus, des études ont rapporté que des expositions chroniques de longue durée à des oxydes d'uranium induisent une prolifération cellulaire et des zones de fibrose et/ou de nécrose [107, 108, 116]. Récemment, une étude chez l'animal a mis en évidence un effet d'une contamination interne par l'uranium sur le système de détoxification des xénobiotiques au niveau pulmonaire [106]. En effet, Cette étude montre qu'une contamination chronique par ingestion d'uranium induit une modification au niveau génique de l'expression de la CYP3A2 impliquée dans le métabolisme des xénobiotiques ainsi qu'un des facteurs de transcription associé CAR. Ces différentes études montrent clairement que le poumon est une cible biologique de l'uranium après contamination chronique par inhalation ou ingestion.

Chez l'homme, des études sur des mineurs d'uranium ont montré une augmentation des fibroses pulmonaires et du risque de cancer du poumon avec une relation linéaire entre le risque de cancer du poumon et la radioexposition due au radon [117-119]. Les effets cancérigènes observés sont expliqués plutôt par l'irradiation de l'épithélium

bronchique. Des études complémentaires chez l'animal et d'autres études épidémiologiques chez l'homme sont nécessaires afin de répondre plus précisément sur l'impact d'une contamination interne chronique sur le poumon.

Effets sur l'intestin

Les études effectuées à court terme sur le système digestif ont montré que l'uranium n'avait que peu d'effets sur les propriétés intestinales, excepté à forte dose et *in vitro* [74]. Le nombre d'études portant sur les conséquences (en termes de bioaccumulation et d'effets biologiques) à plus ou moins long terme d'une contamination chronique d'uranium est relativement faible. En ce qui concerne les phénomènes de bioaccumulation dans l'intestin, une étude exhaustive, réalisée à différents temps de contamination par l'uranium sur de nombreux organes, a montré qu'une ingestion chronique d'uranium appauvri conduisait à une accumulation de ce radionucléide dans l'intestin grêle dès le premier mois d'exposition, suivie par une décroissance régulière au fur et à mesure de la contamination [31]. Une étude plus précise en termes d'accumulation a mis en évidence que l'uranium était plus particulièrement localisé au niveau des plaques de Peyer, follicules lymphoïdes insérés dans la paroi intestinale [120]. Cependant, cette accumulation ne s'accompagne pas d'effets biologiques marqués, comme l'indique l'absence de modification du taux d'ARNm des cytokines dans les plaques de Peyer et des processus apoptotique et prolifératif. Paradoxalement, divers effets sont observés au niveau de la muqueuse malgré une accumulation moindre d'uranium [121]. Un des effets observés les plus significatifs en termes d'éventuelle conséquence est la modification de la densité de certaines populations de cellules immunitaires sans modifier leur localisation. Ainsi, une augmentation du nombre de neutrophiles est observée dès trois mois de contamination, effet qui se maintient à neuf mois d'exposition. Une diminution du nombre de mastocytes et de macrophages est également observée après contamination (respectivement à 6 et 9 mois). Ces changements dans la densité cellulaire de neutrophiles (augmentation) et macrophages (diminution) pourraient conduire à la suppression de certains mécanismes de défense ou à l'inverse à l'induction d'une hypersensibilité. Il est par ailleurs intéressant de noter que cette étude met en évidence une inhibition de la voie NOergique, similaire à ce qui a été observé dans le cas d'une exposition au plomb dans différents organes [122].

Conclusion

L'uranium occupe une place unique parmi les actinides. En raison de ses caractéristiques chimiques, il se comporte comme un composé néphrotoxique, indépendamment de

ses propriétés radioactives. De plus, en fonction de son isotopie ou de son degré d'enrichissement en ^{235}U , il est considéré comme un composé radiotoxique. Nos connaissances sur la toxicité de l'uranium proviennent d'observations faites chez l'homme, mais surtout d'études sur l'animal qui montrent que l'os et le rein sont les deux principaux organes cibles de l'uranium. Néanmoins, une exposition chronique à l'uranium affecte de nombreuses fonctions physiologiques (physiologie rénale et hépatique, métabolisme osseux), ainsi que le système nerveux central et le système reproducteur. De plus, des modifications de l'homéostasie phosphocalcique et de certains métabolismes (vitamine D, hormones stéroïdiennes et médicaments) sont décrites chez l'animal après contamination à l'uranium. Ainsi, l'exposition chronique à une faible quantité d'uranium est responsable d'atteintes de systèmes biologiques qui ne sont pas forcément corrélés à l'accumulation tissulaire de ce radioélément ; la question de l'effet systémique ou direct reste donc encore sans réponse.

L'exposition à l'uranium induit ainsi chez le rat adulte des modifications subtiles mais significatives de plusieurs systèmes physiologiques. La question subséquente à l'observation de ces effets est de savoir si ces modifications sont les signes précurseurs de l'apparition d'une pathologie observable sur le plan clinique, ou si elles sont plutôt le reflet d'une adaptation de la physiologie des organes à cette exposition chronique. Les études présentées étant réalisées chez un modèle rongeur représentatif d'une population adulte et 'saine', une des manières de répondre à cette interrogation serait d'évaluer les effets de l'uranium sur d'autres populations, soit chez des individus en croissance dont l'exposition à ce radionucléide se fait de façon simultanée à la mise en place des grands systèmes physiologiques, soit chez des individus ayant des prédispositions à des pathologies particulières.

Remerciements. Les auteurs de cet article ont une pensée émue pour l'amie Françoise Pluchet, qui nous a quittés prématurément.

Références

- MacKenzie AB. Environmental radioactivity : experience from the 20th century--trends and issues for the 21st century. *Sci Total Environ* 2000 ; 249 : 313-29.
- ATSDR. *US, department of health and human services. Public health service. Toxicological profile for uranium.* Atlanta : Agency for toxic Substances and Disease Registry, 1999.
- Madic C, Genet M. Propriétés physiques et chimiques de l'uranium. In : Métivier H, ed. *L'uranium de l'environnement à l'homme.* Paris : EDP Sciences, 2001 : 43-81.
- Abu-Qare AW, Abou-Donia MB. Depleted uranium--the growing concern. *J Appl Toxicol* 2002 ; 22 : 149-52.
- Bleise A, Danesi PR, Burkart W. Properties, use and health effects of depleted uranium (DU) : a general overview. *J Environ Radioact* 2003 ; 64 : 93-112.
- Auvinen A, Kurttio P, Pekkanen J, Pukkala E, Ilus T, Salonen L. Uranium and other natural radionuclides in drinking water and risk of leukemia : a case-cohort study in Finland. *Cancer Causes Control* 2002 ; 13 : 825-9.
- Hakanson-Hayes AC, Fresquez PR, Whicker FW. Assessing potential risks from exposure to natural uranium in well water. *J Environ Radioact* 2002 ; 59 : 29-40.
- Moss M. Uranium in drinking water-report on clinical studies in Nova-Scotia. In : Brown SS, Savory J, eds. *Chemical toxicology and clinical chemistry of metals.* Londres : Academic Press, 1983 : 149-52.
- Juntunen R. *Etela-Suomen Kallioporakaivojen uraani-ja radon-tukimukset (Uranium and radon in wells drilled into bedrock in southern Finland). Report of investigation 98.* Espoo : Geologian Tutkimuskeskus, 1991.
- Welford GA, Baird R. Uranium levels in human diet and biological material. *Health Phys* 1967 ; 13 : 1327.
- Hamilton EI. Uranium content of normal blood. *Nature (London)* 1970 ; 227 : 501.
- Lucas HF, Markun F. Thorium and uranium in blood, urine and cigarettes. ANL-7760, Part 2. Argonne Natl. Lab., Argonne, IL. 1970 : 47-52.
- Di Lella LA, Nannoni F, Protano G, Riccobono F. Uranium contents and (235)U/(238)U atom ratios in soil and earthworms in western Kosovo after the 1999 war. *Sci Total Environ* 2005 ; 337 : 109-18.
- Shawky S. Depleted uranium : an overview of its properties and health effects. *East Mediterr Health J* 2002 ; 8 : 432-9.
- Cantaluppi C, Degetto S. Civilian and military uses of depleted uranium : environmental and health problems. *Ann Chim* 2000 ; 90 : 665-76.
- Saueia CH, Mazzilli BP. Distribution of natural radionuclides in the production and use of phosphate fertilizers in Brazil. *J Environ Radioact* 2006 ; 89 : 229-39.
- Craft E, Abu-Qare A, Flaherty M, Garofolo M, Rincavage H, Abou-Donia M. Depleted and natural uranium : chemistry and toxicological effects. *J Toxicol Environ Health B* 2004 ; 7 : 297-317.
- Leggett RW, Harrison JD. Fractional absorption of ingested uranium in humans. *Health Phys* 1995 ; 68 : 484-98.
- Leggett RW. Basis for the ICRP's age-specific biokinetic model for uranium. *Health Phys* 1994 ; 67 : 589-610.
- Sullivan MF. Absorption of actinide elements from the gastrointestinal tract of neonatal animals. *Health Phys* 1980 ; 38 : 173-85.
- Sullivan MF, Ruemmler PS, Ryan JL, Buschbom RL. Influence of oxidizing or reducing agents on gastrointestinal absorption of U, Pu, Am, Cm and Pm by rats. *Health Phys* 1986 ; 50 : 223-32.
- Wrenn ME, Durbin PW, Howard B, et al. Metabolism of ingested U and Ra. *Health Phys* 1985 ; 48 : 601-33.
- Frelon S, Houpert P, Lepetit D, Paquet F. The chemical speciation of uranium in water does not influence its absorption from the gastrointestinal tract of rats. *Chem Res Toxicol* 2005 ; 18 : 1150-4.
- Dublineau I, Grison S, Baudelin C, et al. Absorption of uranium through the entire gastrointestinal tract of the rat. *Int J Radiat Biol* 2005 ; 81 : 473-82.

25. Cooper JR, Stradling GN, Smith H, Ham SE. The behaviour of uranium-233 oxide and uranyl-233 nitrate in rats. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1982 ; 41 : 421-33.
26. Pellmar TC, Hogan JB, Benson KA, Laudauer MR. *Toxicological evaluation of depleted uranium in rats : six-month evaluation point*. In : Special publication. Bethesda, MD : Armed forces Radiobiology Research Institute, 1998 : 98-101.
27. La Touche YD, Willis DL, Dawydiak OI. Absorption and biokinetics of U in rats following an oral administration of uranyl nitrate solution. *Health Phys* 1987 ; 53 : 147-62.
28. Priest ND. Toxicity of depleted uranium. *Lancet* 2001 ; 357 : 244-6.
29. Priest ND, Howells GR, Green D, Haines JW. Uranium in bone : metabolic and autoradiographic studies in the rat. *Hum Toxicol* 1982 ; 1 : 97-114.
30. Galle P. Uranium. In : Galle P, ed. *Toxiques nucléaires*. Paris : Masson, 1998 : 186-205.
31. Paquet F, Houpert P, Blanchardon E, et al. Accumulation and distribution of uranium in rats after chronic exposure by ingestion. *Health Phys* 2006 ; 90 : 139-47.
32. OMS (WHO). Department of Protection of the Human Environment. Depleted uranium : sources, exposure and health effects. In : World Health Organization, ed. *Full Report. In WHO 2001 (WHO/SDE/PHE/01.1)*. Genève : WHO, 2001.
33. Leggett RW, Pellmar TC. The biokinetics of uranium migrating from embedded DU fragments. *J Environ Radioact* 2003 ; 64 : 205-25.
34. Domingo JL, Llobet JM, Tomas JM, Corbella J. Acute toxicity of uranium in rats and mice. *Bull Environ Contam Toxicol* 1987 ; 39 : 168-74.
35. Kathren RL, Burklin RK. Acute chemical toxicity of uranium. *Health Physics* 2008 ; 94 : 170-9.
36. Diamond GL, Morrow PE, Panner BJ, Gelein RM, Baggs RB. Reversible uranyl fluoride nephrotoxicity in the Long Evans rat. *Fundam Appl Toxicol* 1989 ; 13 : 65-78.
37. Kobayashi S, Nagase M, Honda N, Hishida A. Glomerular alterations in uranyl acetate-induced acute renal failure in rabbits. *Kidney Int* 1984 ; 26 : 808-15.
38. Thiebault C, Carriere M, Milgram S, Simon A, Avoscan L, Gouget B. Uranium induces apoptosis and is genotoxic to normal rat kidney (NRK-52E) proximal cells. *Toxicol Sci* 2007 ; 98 : 479-87.
39. Blantz RC. The mechanism of acute renal failure after uranyl nitrate. *J Clin Invest* 1975 ; 55 : 621-35.
40. Haley DP, Bulger RE, Dobyanc DC. The long-term effects of uranyl nitrate on the structure and function of the rat kidney. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1982 ; 41 : 181-92.
41. Tissandié E, Gueguen Y, Lobaccaro JM, Paquet F, Aigueperse J, Souidi M. Effects of depleted uranium after short-term exposure on vitamin D metabolism in rat. *Arch Toxicol* 2006 ; 80 : 473-80.
42. Dounce AL, Roberts E, Wills JM. Catalasuria as a sensitive test for uranium poisoning. In : Voegtlin C, Hodge HC, eds. *Pharmacology and toxicology of uranium compounds. Volume I*. New York : Mc Graw-Hill, 1949 : 889-950.
43. Durbin PW. Metabolic model for uranium. In : Moore RH, ed. *Biokinetics and analysis in man; United States Uranium Registry; USUR 05. NEHF* 1984 ; 47 : F1-F65.
44. Leggett RW. The behavior and chemical toxicity of U in the kidney: a reassessment. *Health Phys* 1989 ; 57 : 365-83.
45. Miller AC, Blakely WF, Livengood D, et al. Transformation of human osteoblast cells to the tumorigenic phenotype by depleted uranium-uranyl chloride. *Environ Health Perspect* 1998 ; 106 : 465-71.
46. Fukuda S, Ikeda M, Chiba M, Kaneko K. Clinical diagnostic indicators of renal and bone damage in rats intramuscularly injected with depleted uranium. *Radiat Prot Dosimetry* 2006 ; 118 : 307-14.
47. Guglielmotti MB, Ubios AM, Cabrini RL. Alveolar wound healing alteration under uranyl nitrate intoxication. *J Oral Pathol* 1985 ; 14 : 565-72.
48. Ubios AM, Guglielmotti MB, Steimetz T, Cabrini RL. Uranium inhibits bone formation in physiologic alveolar bone modeling and remodeling. *Environ Res* 1991 ; 54 : 17-23.
49. Howland JW. Studies on human exposure to uranium compounds. In : Voegtlin H, Hodge C, eds. *Pharmacology and toxicology of uranium*. New York : McGraw-Hill Book Company, 1949 : 993-1017.
50. Lestaevael P, Houpert P, Bussy C, Dhieux B, Gourmelon P, Paquet F. The brain is a target organ after acute exposure to depleted uranium. *Toxicology* 2005 ; 212 : 219-26.
51. Ghosh S, Kumar A, Pandley BN, Mishra KP. Acute exposure of uranyl nitrate causes lipid peroxidation and histopathological damage in brain and bone of wistar rat. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2007 ; 26 : 255-61.
52. Pellmar TC, Fuciarelli AF, Ejniak JW, et al. Distribution of uranium in rats implanted with depleted uranium pellets. *Toxicol Sci* 1999 ; 49 : 29-39.
53. Barber DS, Ehrich MF, Jortner BS. The effect of stress on the temporal and regional distribution of uranium in rat brain after acute uranyl acetate exposure. *J Toxicol Environ Health A* 2005 ; 68 : 99-111.
54. Lemercier V, Millot X, Ansoborlo E, et al. Study of uranium transfer across the blood-brain barrier. *Radiat Prot Dosimetry* 2003 ; 105 : 243-5.
55. Pellmar TC, Keyser DO, Emery C, Hogan JB. Electrophysiological changes in hippocampal slices isolated from rats embedded with depleted uranium fragments. *Neurotoxicology* 1999 ; 20 : 785-92.
56. Domingo JL. Reproductive and developmental toxicity of natural and depleted uranium : a review. *Reprod Toxicol* 2001 ; 15 : 603-9.
57. Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J. The developmental toxicity of uranium in mice. *Toxicology* 1989 ; 55 : 143-52.
58. Paternain JL, Domingo JL, Ortega A, Llobet JM. The effects of uranium on reproduction, gestation, and postnatal survival in mice. *Ecotoxicol Environ Saf* 1989 ; 17 : 291-6.
59. Llobet JM, Sirvent JJ, Ortega A, Domingo JL. Influence of chronic exposure to uranium on male reproduction in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1991 ; 16 : 821-9.
60. Cross FT, Palmer RF, Busch RH, Filipy RE, Stuart BO. Development of lesions in Syrian golden hamsters following exposure to radon daughters and uranium ore dust. *Health Phys* 1981 ; 41 : 135-53.
61. Gueguen Y, Souidi M, Baudelin C, et al. Short-term hepatic effects of depleted uranium on xenobiotic and bile acid metabolizing cytochrome P450 enzymes in the rat. *Arch Toxicol* 2006 ; 80 : 187-95.
62. Pasanen M, Lang S, Kojo A, Kosma VM. Effects of simulated nuclear fuel particles on the histopathology and CYP enzymes in the rat lung and liver. *Environ Res* 1995 ; 70 : 126-33.
63. Chung W, Kim EJ, Lee I, Kim SG, Lee MG, Kim SH. Effects of recombinant human growth hormone on the pharmacokinetics of intravenous chlorzoxazone in rats with acute renal failure induced by uranyl nitrate. *Life Sci* 2003 ; 73 : 253-63.

64. Moon YJ, Lee AK, Chung HC, *et al.* Effects of acute renal failure on the pharmacokinetics of chlorzoxazone in rats. *Drug Metab Dispos* 2003 ; 31 : 776-84.
65. Lang S, Kosma VM, Kumlin T, *et al.* Distribution and short-term effects of intratracheally instilled neutron-irradiated UO₂ particles in the rat. *Environ Res* 1994 ; 65 : 119-31.
66. Monleau M, De Méo M, Paquet F, Chazel V, Duménil G, Donnadieu-Claraz M. Genotoxic and inflammatory effects of depleted uranium particles inhaled by rats. *Toxicol Sci* 2006 ; 89 : 287-95.
67. Gazin V, Kerdine S, Grillon G, Pallardy M, Raoul H. Uranium induces TNF alpha secretion and MAPK activation in a rat alveolar macrophage cell line. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004 ; 194 : 49-59.
68. Lizon C, Fritsch P. Chemical toxicity of some actinides and lanthanides towards alveolar macrophages : an in vitro study. *Int J Radiat Biol* 1999 ; 75 : 1459-71.
69. Kalinich JF, Ramakrishnan N, Villa V, McClain DE. Depleted uranium-uranyl chloride induces apoptosis in mouse J774 macrophages. *Toxicology* 2002 ; 179 : 105-14.
70. Wan B, Fleming JT, Schultz TW, Sayler GS. In vitro immune toxicity of depleted uranium : effects on murine macrophages, CD4⁺ T cells, and gene expression profiles. *Environ Health Perspect* 2006 ; 114 : 85-91.
71. Zhou J, Zhou L, Yang J. Studies on effects of cytokine released from alveolar macrophage induced by mineral dust on lung fibroblast. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1998 ; 32 : 336-9.
72. Periyakaruppan A, Kumar F, Sarkar S, Sharma CS, Ramesh GT. Uranium induces oxidative stress in lung epithelial cells. *Arch Toxicol* 2007 ; 81 : 389-95.
73. Tracy BL, Quinn JM, Lahey J, *et al.* Absorption and retention of uranium from drinking water by rats and rabbits. *Health Phys* 1992 ; 62 : 65-73.
74. Newey H, Sanford PA, Smyth DH. The effect of uranyl nitrate on intestinal transfer of hexoses. *J Physiol* 1966 ; 186 : 493-502.
75. Fu WM, Lin-Shiau SY. Mechanism of rhythmic contractions induced by uranyl ion in the ileal longitudinal muscle of guinea-pig. *Eur J Pharmacol* 1985 ; 113 : 199-204.
76. Rodriguez-Yoldi MJ, Ponz F. Uranyl action on sugar transport across rat jejunum. *Rev Esp Fisiol* 1986 ; 42 : 359-64.
77. Dublineau I, Grison S, Linard C, *et al.* Short-term effects of depleted uranium on immune status in rat intestine. *J Toxicol Environ Health A* 2006 ; 69 : 1613-28.
78. Knobel Y, Gleit M, Weise A, *et al.* Uranyl nitrate, a stabilized salt of uranium, is genotoxic in nontransformed human colon adenoma cell line LT97. *Toxicol Sci* 2006 ; 93 : 286-97.
79. Mao Y, Desmeules M, Schaubel D, *et al.* Inorganic components of drinking water and microalbuminuria. *Environ Res* 1995 ; 71 : 135-40.
80. Zamora ML, Tracy BL, Zielinski JM, Meyerhof DP, Moss MA. Chronic ingestion of uranium in drinking water : a study of kidney bioeffects in humans. *Toxicol Sci* 1998 ; 43 : 68-77.
81. Kurttio P, Auvinen A, Salonen L, *et al.* Renal effects of uranium in drinking water. *Environ Health Perspect* 2002 ; 110 : 337-42.
82. Kurttio P, Komulainen H, Leino A, Salonen L, Auvinen A, Saha H. Bone as a possible target of chemical toxicity of natural uranium in drinking water. *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 68-72.
83. Gilman AP, Villeneuve DC, Secours VE, *et al.* Uranyl nitrate : 91-day toxicity studies in the New Zealand white rabbit. *Toxicol Sci* 1998 ; 41 : 129-37.
84. Donnadieu-Claraz M, Bonnehogne M, Dhieux B, *et al.* Chronic exposure to uranium leads to iron accumulation in rat kidney cells. *Radiat Res* 2007 ; 167 : 454-64.
85. Tissandié E, Gueguen Y, Lobaccaro JM, *et al.* In vivo effects of chronic contamination with depleted uranium on vitamin D(3) metabolism in rat. *Biochim Biophys Acta* 2007 ; 1770 : 266-72.
86. Tissandié E, Gueguen Y, Lobaccaro JMA, *et al.* Enriched uranium affects the expression of vitamin D receptor and retinoid X receptor in rat kidney. *J Ster Biochem Mol Biol* 2008 ; 110 : 263-8.
87. Diaz Sylvester PL, Lopez R, Ubios AM, Cabrini RL. Exposure to subcutaneously implanted uranium dioxide impairs bone formation. *Arch Environ Health* 2002 ; 57 : 320-5.
88. Miller AC, Xu J, Stewart M, Prasanna PG, Page N. Potential late health effects of depleted uranium and tungsten used in armor-piercing munitions : comparison of neoplastic transformation and genotoxicity with the known carcinogen nickel. *Mil Med* 2002 ; 167 : 54-6.
89. McDiarmid MA, Keogh JP, Hooper FJ, *et al.* Health effects of depleted uranium on exposed Gulf War veterans. *Environ Res* 2000 ; 82 : 168-80.
90. Bussy C, Lestaevél P, Dhieux B, *et al.* Chronic ingestion of uranyl nitrate perturbs acetylcholinesterase activity and monoamine metabolism in male rat brain. *Neurotoxicology* 2006 ; 27 : 245-52.
91. Houpert P, Lestaevél P, Bussy C, Paquet F, Gourmelon P. Enriched but not depleted uranium affects central nervous system in long-term exposed rat. *Neurotoxicology* 2005 ; 26 : 1015-20.
92. Lestaevél P, Bussy C, Paquet F, *et al.* Changes in sleep-wake cycle after chronic exposure to uranium in rats. *Neurotoxicol Teratol* 2005 ; 27 : 835-40.
93. Houpert P, Bizot JC, Bussy C, *et al.* Comparison of the effects of enriched uranium and 137-cesium on the behaviour of rats after chronic exposure. *Int J Radiat Biol* 2007 ; 83 : 99-104.
94. Briner W, Murray J. Effects of short-term and long-term depleted uranium exposure on open-field behavior and brain lipid oxidation in rats. *Neurotoxicol Teratol* 2005 ; 27 : 135-44.
95. Bellés M, Albina ML, Linares V, Gomez M, Sanchez DJ, Domingo JL. Combined action of uranium and stress in rat. I. Behavioral effects. *Toxicol Lett* 2005 ; 158 : 176-85.
96. Linares V, Sanchez DJ, Belles M, Albina L, Gomez M, Domingo JL. Pro-oxidant effects in the brain of rats concurrently exposed to uranium and stress. *Toxicology* 2007 ; 236 : 82-91.
97. McDiarmid MA, Engelhardt SM, Oliver M, *et al.* Health surveillance of Gulf War I veterans exposed to depleted uranium : updating the cohort. *Health Phys* 2007 ; 93 : 60-73.
98. McDiarmid MA, Engelhardt SM, Oliver M, *et al.* Biological monitoring and surveillance results of Gulf War I veterans exposed to depleted uranium. *Int Arch Occup Environ Health* 2006 ; 79 : 11-21.
99. Squibb KS, McDiarmid MA. Depleted uranium exposure and health effects in Gulf War veterans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006 ; 361 : 639-48.
100. Zaire R, Notter M, Riedel W, Thiel E. Unexpected rates of chromosomal instabilities and alterations of hormone levels in Namibian uranium miners. *Radiat Res* 1997 ; 147 : 579-84.
101. Raymond-Whish S, Mayer LP, O'Neal T, *et al.* Drinking water with uranium below the U.S. EPA water standard causes estrogen receptor-dependent responses in female mice. *Environ Health Perspect* 2007 ; 115 : 1711-6.
102. Grignard E, Gueguen Y, Lobaccaro JM, Voisin P, Gourmelon P, Souidi M. Effets de contaminations chroniques par ingestion de césium

137 ou d'uranium sur la stéroïdogénèse testiculaire chez le rat. 6^e Congrès National de Radioprotection, Reims, France, du 19 au 21 Juin 2007.

103. Ortega A, Domingo JL, Llobet JM, Tomas JM, Paternain JL. Evaluation of the oral toxicity of uranium in a 4-week drinking-water study in rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 1989 ; 42 : 935-41.

104. Gilman AP, Villeneuve DC, Secours VE, *et al.* Uranyl nitrate : 28-day and 91-day toxicity studies in the Sprague-Dawley rat. *Toxicol Sci* 1998 ; 41 : 117-28.

105. Gueguen Y, Grandcolas L, Baudelin C, *et al.* Effect of acetaminophen administration to rats chronically exposed to depleted uranium. *Toxicology* 2007 ; 229 : 62-72.

106. Souidi M, Gueguen Y, Linard C, *et al.* In vivo effects of chronic contamination with depleted uranium on CYP3A and associated nuclear receptors PXR and CAR in the rat. *Toxicology* 2005 ; 214 : 113-22.

107. Leach LJ, Maynard EA, Hodge HC, *et al.* A five-year inhalation study with natural uranium dioxide (UO₂) dust. I. Retention and biologic effect in the monkey, dog and rat. *Health Phys* 1970 ; 18 : 599-612.

108. Leach LJ, Yuile CL, Hodge HC, Sylvester GE, Wilson HB. A five-year inhalation study with natural uranium dioxide (UO₂) dust. II. Post-exposure Retention and biologic effect in the monkey, dog and rat. *Health Phys* 1973 ; 25 : 239-58.

109. Morrow PE, Gibb FR, Leach LJ. The clearance of uranium dioxide dust from the lungs following single and multiple inhalation exposures. *Health Phys* 1966 ; 12 : 1217-23.

110. Schins RP, Borm PJ. Mechanisms and mediators in coal dust induced toxicity. *Ann Occup Hyg* 1999 ; 43 : 7-33.

111. Tasat DR, De Rey BM. Cytotoxic effect of uranium dioxide on rat alveolar macrophages. *Environ Res* 1987 ; 44 : 71-81.

112. Berry JP, Zhang L, Galle P, Ansoborlo E, Henge-Napoli MH, Donnadieu-Claraz M. Role of alveolar macrophage lysosomes in metal detoxification. *Microsc Res Tech* 1997 ; 36 : 313-23.

113. Morris KJ, Townsend KM, Batchelor AL. Studies of alveolar cell morphometry and mass clearance in the rat lung following inhalation of an enriched uranium dioxide aerosol. *Radiat Environ Biophys* 1989 ; 28 : 141-54.

114. Batchelor AL, Jenner TJ, Papworth DG. Influence of macrophages on microdistribution of inhaled UO₂ aerosol in rat lung. *Phys Med Biol* 1982 ; 37 : 249-66.

115. Morris KJ, Barker CL, Batchelor AL, Khanna P. Dosimetric implication of pulmonary macrophage clusters observed within lungs of rats that have inhaled enriched UO₂ particles. *Environ Health Perspect* 1992 ; 97 : 201-8.

116. Mitchel RE, Jackson JS, Heinmiller B. Inhaled uranium ore dust and lung cancer risk in rat. *Health Phys* 1999 ; 76 : 145-551.

117. Archer VE, Renzetti AD, Doggett RS, Jarvis JQ, Colby TV. Chronic diffuse interstitial fibrosis of the lung in uranium miners. *J Occup Environ Med* 1998 ; 40 : 460-74.

118. Baysson H, Tirmarche M, Tymen G, *et al.* Indoor radon and lung cancer in France. *Epidemiology* 2004 ; 15 : 709-16.

119. Vacquier B, Caer S, Rogel A, *et al.* Mortality risk in the French cohort of uranium miners : extended follow-up 1946-1999. *Occup Environ Med* 2008 (sous presse).

120. Dublineau I, Grison S, Grandcolas L, *et al.* Absorption, accumulation and biological effects of depleted uranium in Peyer's patches of rats. *Toxicology* 2006 ; 227 : 227-69.

121. Dublineau I, Grandcolas L, Grison S, *et al.* Modifications of inflammatory pathways in rat intestine following chronic ingestion of depleted uranium. *Toxicol Sci* 2007 ; 98 : 458-68.

122. Carmignani M, Volpe AR, Boscolo P, *et al.* Catecholamine and nitric oxide systems as targets of chronic lead exposure in inducing selective functional impairment. *Life Sci* 2000 ; 68 : 401-15.