

## URANIUM ET SES COMPOSES

### AVERTISSEMENT AU LECTEUR

Il existe plusieurs isotopes de l'uranium présentant une radioactivité différente (uranium naturel, enrichi ou appauvri). Les effets sur la santé induits par l'uranium peuvent être liés à la composante radioactive et/ou chimique. Il est difficile d'identifier la part des effets liés à chacune des composantes d'autant plus qu'elle peut varier en fonction de la concentration. Le présent document traite uniquement du risque chimique même si dans les études utilisées ci-dessous il n'est pas exclu que certains des effets observés soient liés à la composante radiologique au cours des expositions.

L'uranium peut être présent dans des états d'oxydo-réduction différents pouvant varier de +III à +VI, cependant les données disponibles ne permettent pas de tenir compte de ces différences. En revanche, il a été mis en évidence que la toxicité de l'uranium varie en fonction de sa solubilité : Classiquement sont distingués les composés solubles ou insolubles ; quelques composés sont cités en exemple :

- composés solubles : hexafluorure d'uranium (UF<sub>6</sub>), tétrachlorure d'uranium (UCl<sub>4</sub>), fluorure d'uranyle (UO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>), UO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nitrate d'uranyle hexahydraté (UO<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), tétrafluorure d'uranium (UF<sub>4</sub>), uranium tétracarbonate (UC<sub>4</sub>), trioxyde d'uranium (UO<sub>3</sub>) et,
- composés peu ou pas solubles : dioxyde d'uranium (UO<sub>2</sub>) et triuranium octaoxyde (U<sub>3</sub>O<sub>8</sub>).

Il appartient à l'utilisateur de définir la valeur la plus adaptée pour son contexte d'évaluation. Il fera le choix de la composante prédominante, chimique ou radioactive.

Concernant l'approche chimique, en l'absence d'éléments démontrant la présence uniquement de composés insolubles, il est conseillé de retenir une approche protectrice et d'utiliser les valeurs retenues pour les composés solubles. Une approche intermédiaire affinée peut s'envisager au cas par cas.

### IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

Les composés de l'uranium sont nombreux et ne peuvent être tous cités de manière exhaustive ici. Seuls les principaux composés sont rapportés ci-dessous.

<b>Substance chimique</b>	Uranium
<b>Autres dénominations/synonymes</b>	
<b>Numéro CAS</b>	7440-61-1
<b>Formule moléculaire</b>	U
<b>Structure moléculaire</b>	

<b>Substance chimique</b>	Tétrafluorure d'uranium
<b>Autres dénominations/synonymes</b>	
<b>Numéro CAS</b>	10049-14-6
<b>Formule moléculaire</b>	UF <sub>4</sub>
<b>Structure moléculaire</b>	

<b>Substance chimique</b>	Hexafluorure d'uranium
<b>Autres dénominations/synonymes</b>	
<b>Numéro CAS</b>	7783-81-6
<b>Formule moléculaire</b>	UF <sub>6</sub>
<b>Structure moléculaire</b>	

<b>Substance chimique</b>	Hexafluorure d'uranium
<b>Autres dénominations/synonymes</b>	
<b>Numéro CAS</b>	7783-81-6
<b>Formule moléculaire</b>	UF <sub>6</sub>
<b>Structure moléculaire</b>	

<b>Substance chimique</b>	Dioxyde d'uranium
<b>Autres dénominations/synonymes</b>	
<b>Numéro CAS</b>	1344-57-6
<b>Formule moléculaire</b>	UO <sub>2</sub>
<b>Structure moléculaire</b>	

<b>Substance chimique</b>	Oxyde d'uranium (VI)
<b>Autres dénominations/synonymes</b>	Oxyde d'uranyle
<b>Numéro CAS</b>	1344-58-7
<b>Formule moléculaire</b>	UO <sub>3</sub>
<b>Structure moléculaire</b>	

<b>Substance chimique</b>	Peroxyde d'uranium
<b>Autres dénominations/synonymes</b>	Peroxyde d'uranyle
<b>Numéro CAS</b>	12036-71-4
<b>Formule moléculaire</b>	UO <sub>4</sub>
<b>Structure moléculaire</b>	

<b>Substance chimique</b>	Fluorure d'uranyl
<b>Autres dénominations/synonymes</b>	Difluorodioxyde d'uranium
<b>Numéro CAS</b>	13536-84-0
<b>Formule moléculaire</b>	UO <sub>2</sub> F <sub>2</sub>
<b>Structure moléculaire</b>	

## URANIUM ET SES COMPOSES

<b>Substance chimique</b>	Tétrachlorure d'uranium
<b>Autres dénominations/synonymes</b>	
<b>Numéro CAS</b>	10026-10-5
<b>Formule moléculaire</b>	UCl <sub>4</sub>
<b>Structure moléculaire</b>	

<b>Substance chimique</b>	Acétate d'uranium hexahydraté
<b>Autres dénominations/synonymes</b>	
<b>Numéro CAS</b>	6159-44-5
<b>Formule moléculaire</b>	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O <sub>8</sub> U
<b>Structure moléculaire</b>	

<b>Substance chimique</b>	Dinitrate d'uranyl hexahydraté
<b>Autres dénominations/synonymes</b>	
<b>Numéro CAS</b>	13520-83-7
<b>Formule moléculaire</b>	UO <sub>2</sub> (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O
<b>Structure moléculaire</b>	

## VTR RETENUES

Type d'effet	Voie d'exposition	Durée	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Indice de confiance	Source, Année de révision
<b>Composés solubles</b>						
Effets à seuil	Inhalation	sub-chronique	300	0,1 µg U.m <sup>-3</sup>	Par défaut	ATSDR, 2013
Effets à seuil	Inhalation	chronique	100	0,04 µg U.m <sup>-3</sup>	Faible	ATSDR, 2013
Effets à seuil	Orale	aiguë	100	2 µg U.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	Moyen	ATSDR, 2013
Effets à seuil	Orale	sub-chronique	300	0,2 µg U.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	Elevé	ATSDR, 2013
Effets à seuil	Orale	chronique	300	0,2 µg U.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	Elevé	ATSDR, 2013
<b>Composés insolubles</b>						
Effets à seuil	Inhalation	Sub-chronique	100	2 µg U.m <sup>-3</sup>	Par défaut	ATSDR, 2013
Effets à seuil	Inhalation	Chronique	1 000	0,8 µg U.m <sup>-3</sup>	Faible	ATSDR, 2013

## PRINCIPALES ÉTUDES

Le paragraphe rapporte les études sur lesquelles s'appuient les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR).

### Effets à seuil

- **Inhalation**

#### Leach et al., 1970

**Espèce étudiée** : singe (rhésus).

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 mâles et 20 femelles.

**Voie d'exposition** : inhalation.

**Temps et fréquence d'exposition** : 5,4 h.j<sup>-1</sup>, 5 j.sem<sup>-1</sup> jusqu'à 5 ans. Des groupes de 1 ou 2 singes ont été sacrifiés à différents temps : 1 - 4 - 15 j -1 - 2 -3 - 5 mois - 1 - 1,5 - 1,8 - 1,9 - 3,6 - 4,1 - 4,7 ans

**Concentrations d'exposition / formes chimiques** : 5,8 mg.m<sup>-3</sup> sous la forme de dioxyde d'uranium ou 5,1 mg U.m<sup>-3</sup>. Le diamètre moyen des particules est d'environ 1 µm.

**Lot témoin** : 1 mâle et 5 femelles.

**Protocole expérimental** : le poids des animaux, les signes cliniques et les modifications des paramètres hématologiques et des niveaux sanguins d'azote non protéique ont été suivis. A la fin de l'étude, les animaux ont été sacrifiés, les organes prélevés et une analyse histopathologique a été réalisée.

**Effet(s) observé(s)** : L'uranium s'est accumulé principalement dans les poumons et les ganglions lymphatiques trachéobronchiques ce qui correspond à environ 90 % de l'uranium mesuré dans le corps. Les concentrations accumulées dans les poumons ont atteint 3 600 µg U.g<sup>-1</sup> au bout d'un an et 50 000 à 70 000 µg U.g<sup>-1</sup> dans les ganglions lymphatiques trachéobronchiques au bout de 4 ans d'exposition. Dans les reins, les fémurs, la rate et le foie les niveaux se sont révélés beaucoup plus bas avec la concentration la plus élevée dans la rate à 350 µg U.g<sup>-1</sup>. Aucun signe de mortalité ou de toxicité de l'uranium n'a été observé. Aucune altération rénale n'a été rapportée pour des expositions à 5 100 µg U.m<sup>-3</sup>.

Des modifications fibrotiques pulmonaires ont été décrites probablement liées à la radioactivité à la concentration la plus basse. Elles ont cependant été occasionnelles au niveau des ganglions lymphatiques trachéobronchiques. Elles ne sont apparues qu'après une période d'exposition de 3 ans à une dose estimée en rayonnement alpha de 500 rad dans les poumons et de 7 000 rad dans les ganglions lymphatiques trachéobronchiques.

**Dose critique** : une LOAEC de 5,1 mg U.m<sup>-3</sup> est déterminée pour les fibroses pulmonaires et des ganglions lymphatiques trachéobronchiques.

**Qualité de l'étude** : 2. Il s'agit d'une étude de qualité recevable. Le protocole utilisé est spécifique puisqu'un nombre limité de singe a été sacrifié à différents temps. L'utilisation de singes limite le nombre d'animaux et l'exploitation statistique des résultats.

#### Rothstein, 1949a

Cette étude a été menée sur plusieurs espèces. Seuls les résultats chez le chien sont présentés ci-dessous.

**Espèce étudiée** : chien.

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 2 à 6 animaux par lot (sexe non précisé).

**Voie d'exposition** : inhalation (corps entier).

**Temps et fréquence d'exposition** : 6 h.j<sup>-1</sup>, 6 j.sem<sup>-1</sup> pendant 5 semaines.

**Concentrations d'exposition / formes chimiques** : 0,19 – 2,8 – 12,2 mg.m<sup>-3</sup> de poussières de fluorure d'uranyl soit 0,15 – 2,2 – 9,2 mg U.m<sup>-3</sup>. Diamètre aérodynamique moyen des particules compris entre 1,5 et 2,1 µm.

**Groupe témoin** : non.

**Détail du protocole expérimental** : la mortalité, le poids corporel, les paramètres hématologiques, la biochimie du sang et des urines ont été analysés. A la fin de l'étude, les animaux ont été sacrifiés et une analyse histopatologique a été pratiquée sur les organes ainsi que la détermination des niveaux d'uranium.

**Effet(s) observé(s)** : la sévérité des effets toxiques à la concentration la plus élevée a induit la mort des animaux. A cette concentration, une altération rénale sévère a été rapportée. Aux deux autres concentrations, aucun signe de toxicité n'a été observé ni d'altération pondérale. L'analyse histopathologique des reins a révélé une dégénérescence tubulaire modérée à la concentration de 2,2 mg U.m<sup>-3</sup> et légère chez 50 % des animaux à la concentration de 0,15 mg U.m<sup>-3</sup>.

**Conclusion / Possibilité de déterminer une NOAEC ou une LOAEC** : une LOAEC de 0,15 mg U.m<sup>-3</sup> est déterminée pour une dégénérescence tubulaire rénale.

**Qualité de l'étude** : 2. Il s'agit d'une étude ancienne de qualité limitée. Les expositions ont été menées avec du fluorure d'uranyl qui peut produire du fluorure d'hydrogène par hydrolyse. Il n'y a pas d'éléments de spéciation. L'étude a été menée sur plusieurs espèces et à plusieurs doses. Chez le chien le nombre d'animaux utilisé est limité. Pour aucune des espèces il n'y a de lot témoin. Il n'y a pas d'analyse statistique des résultats.

### **Rothstein, 1949b**

Cette étude a été menée sur plusieurs espèces. Seuls les résultats chez le chien sont présentés ci-dessous.

**Espèce étudiée** : chien.

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 6 à 19 par lot (sexe non précisé).

**Voie d'exposition** : inhalation.

**Temps et fréquence d'exposition** : 6 h.j<sup>-1</sup>, 6 j.sem<sup>-1</sup>, pendant 5 semaines.

**Concentrations d'exposition / formes chimiques** : poussières de dioxyde d'uranium aux concentrations de 1,3 - 9,3 – 10,4 mg.m<sup>-3</sup> équivalentes à 1,1 – 8,2 – 9,2 mg U.m<sup>-3</sup>. Diamètre aérodynamique moyen des particules compris entre 1,5 et 2,1 µm.

**Groupe témoin** : non.

**Détail du protocole expérimental** : la mortalité, le poids corporel, les paramètres hématologiques, la biochimie du sang et des urines ainsi que la distribution de l'uranium ont été analysés.

**Effet(s) observé(s)** : aucun chien n'est mort au cours de l'exposition. Aucune altération de poids corporel ou de la biochimie du sang ou des urines n'a été observée. Aucune altération de l'hématologie attribuable à une exposition aux poussières de dioxyde d'uranium n'a été relevée. Aucune altération histopathologique rénale n'a été rapportée en dehors d'une très légère dégénérescence tubulaire rénale chez 2 des 6 chiens exposés à la dose de 8,2 mg U.m<sup>-3</sup>.

**Conclusion / Possibilité de déterminer une NOAEC ou une LOAEC** : une NOAEC de 1,1 mg U.m<sup>-3</sup> a été déterminée pour la dégénérescence tubulaire rénale

**Qualité de l'étude** : 2. Il s'agit d'une étude ancienne de qualité recevable malgré des limites. L'étude a été menée sur plusieurs espèces et à plusieurs doses. Chez le chien le nombre d'animaux utilisé est limité. Pour aucune des espèces il n'y a de lot témoin. Il n'y a pas d'analyse statistique des résultats.

**Stockinger et al., 1953**

La description de cette étude a été réalisée à partir des seuls éléments disponibles à savoir la description réalisée par l'ATSDR (2013).

**Espèce étudiée** : chien.

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 11-12 mâles par lot et 9-10 femelles.

**Voie d'exposition** : inhalation.

**Temps et fréquence d'exposition** : 6 h.j<sup>-1</sup>, du lundi au vendredi et 3 h le samedi pendant 1 an soit 33 h.sem<sup>-1</sup> pendant 1 an.

**Concentrations d'exposition / formes chimiques** : 0,05 et 0,20 mg U.m<sup>-3</sup> sous la forme de tétrachlorure d'uranium. Diamètre aérodynamique moyen des particules compris entre 1 et 2 µm.

**Groupe témoin** : oui.

**Détail du protocole expérimental** : le poids des animaux, les signes cliniques et les modifications de la biochimie du sang et des urines ont été suivis. A la fin de l'étude, les animaux ont été sacrifiés, les organes prélevés et une analyse histopathologique a été réalisée.

**Effet(s) observé(s)** : aucune altération hématologique, histopathologique du foie, du poids corporel ou des protéines urinaires n'a été rapportée. Une légère atrophie tubulaire rénale a été observée chez les animaux exposés à 0,20 mg U.m<sup>-3</sup> correspondant à des lésions microscopiques des tubules rénaux.

**Conclusion / Possibilité de déterminer une NOAEC ou une LOAEC** : une NOAEC de 0,05 mg U.m<sup>-3</sup> est déterminé ainsi qu'une LOAEC de 0,20 mg U.m<sup>-3</sup> pour des lésions microscopiques des tubules rénaux.

**Qualité de l'étude** : 2. Il s'agit d'une étude de bonne qualité dont le protocole ne diffère pas notablement des exigences des lignes directrice de l'OCDE. L'utilisation de chiens limite le nombre d'animaux et l'exploitation statistique des résultats.

- **Voie orale**

**Domingo et al. (1989)**

**Espèce étudiée** : souris Swiss

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 lots de 20 femelles en gestation

**Voie d'exposition** : voie orale (gavage)

**Substance – forme chimique** : acétate d'uranium dihydraté

**Temps et fréquence d'exposition** : entre le 6<sup>ème</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour de gestation

**Doses d'exposition** : 0 – 5 – 10 – 25 – 50 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> soit 0 – 2,8 – 5,6 – 14 – 28 mg U.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

**Protocole** : Un suivi quotidien des mères (poids corporel, consommation de nourriture et apparence générale) a été réalisé. Une césarienne a été pratiquée chez tous les animaux au 18<sup>ème</sup> jour de gestation. Le poids du foie et des reins des mères ainsi que leur contenu utérin (nombre de sites d'implantation, de résorption, mort des fœtus et fœtus vivants) ont été analysés. Le poids corporel, la taille, le sexe, les anomalies morphologiques et du squelette, et les malformations viscérales des fœtus vivants ont été évalués. Une analyse statique a été réalisée.

**Lot témoin** : oui

**Résultats / effets observés :** une toxicité maternelle a été observée (réduction statistiquement significative du poids corporel à toutes les doses, de consommation de nourriture aux doses  $\geq 5,6$  mg U.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>). Aucune perte post-implantatoire n'a été notée. Une baisse de poids des fœtus est observée à toutes les doses. Le nombre de fœtus vivants par portée et le ratio entre les sexes ne sont pas affectés par le traitement. Cependant des malformations squelettiques (retard d'ossification du crâne, sternum bipartite, réduction d'ossification de la queue) et des variations dans le développement (malformation du palais) sont rapportées à toutes les doses avec un effet statistiquement significatif aux deux doses les plus élevées. Concernant les malformations du palais, elles sont statistiquement significatives dès 5,6 mg U.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

**Dose critique :** un NOAEL inférieur à 2,8 mg U.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour des effets fœtotoxiques (dont tératogènes) a été déterminé en présence de toxicité maternelle (réduction de poids corporel). Il n'y a pas de signes d'embryolétalité aux doses étudiées dans cette étude.

**Qualité de l'étude :** 2. Il s'agit d'une étude de bonne qualité dont le protocole est proche des lignes directrices de l'OCDE.

### **Kurttio et al., 2006**

Cette étude est complémentaire aux investigations menées en 2002 par Kurttio et al., sur l'effet néphrotoxique d'une exposition à l'eau de boisson contaminée à l'uranium dans la population générale (Kurttio *et al.*, 2002). Le but de la présente étude a été d'évaluer les effets d'une exposition chronique à l'uranium dans l'eau de boisson, en utilisant des indicateurs plus sensibles de la cytotoxicité rénale et des dommages tissulaires rénaux. Des études plus récentes sur les mêmes expositions ont révélé que la forme de l'uranium était insoluble dans l'eau.

**Type d'étude :** étude épidémiologique dans la population générale

**Lieu :** Finlande

**Nombre de personnes étudiées :** 95 hommes et 98 femmes âgés de 18 à 81 ans exposés pendant 16 ans en moyenne

**Voie d'exposition :** ingestion par l'eau de boisson de puits de particuliers

**Niveaux d'exposition / formes chimiques :** concentration médiane dans l'eau de boisson 25 µg.L<sup>-1</sup> d'uranium (valeur maximale 1 500 µg.L<sup>-1</sup>) forme chimique non précisée.

**Groupe témoin :** non précisé

**Symptômes observés :** Absence d'effet cytotoxique sur les reins

**Méthode développée dans l'étude :** Un questionnaire d'enquête a permis la sélection de la population d'étude. Les effets induits ont été recherchés par la mesure de plusieurs paramètres urinaires. Les paramètres urinaires qui ont été recherchés sont la N-acétyl-γ-D-glucosaminidase, la phosphatase alcaline, la lactase déshydrogénase, la γ-glutamyltransférase la glutathion-S-transférase. La cystatine-C<sup>1</sup> a été recherchée dans le sérum. Le calcium, le phosphate, le glucose et la créatinine ont été mesurés dans les urines et dans le sérum. Ces paramètres ont permis d'évaluer le potentiel toxique de l'uranium sur les cellules rénales et sur la fonction rénale. La pression artérielle a également été suivie. L'étude a tenu compte des habitudes tabagiques et des traitements médicamenteux suivis.

---

<sup>1</sup> La cystatine C, produite de manière constante par les cellules nucléées de l'organisme, est librement filtrée au niveau glomérulaire puis entièrement catabolisée au niveau du tube proximal. Son dosage plasmatique permet dès lors d'estimer le débit de filtration glomérulaire.

**Résultats de l'étude :** Les indicateurs de cytotoxicité sérique et de la fonction rénale n'ont pas mis en évidence de dommages au niveau rénal. L'exposition à l'uranium s'est simplement traduite par une augmentation de la pression artérielle et de l'excrétion du glucose dans les urines. En conclusion, cette étude a montré que malgré des teneurs d'exposition à l'uranium non négligeables, aucun effet cytotoxique sur le rein n'a pu être démontré.

**Qualité de l'étude : 2.** Il s'agit d'une étude épidémiologique de qualité limitée. En effet, si le protocole ne s'éloigne pas notablement des grands principes des études épidémiologiques la détermination de la ou des formes chimiques à laquelle les populations ont été exposées est limitée ce qui ne permet pas une bonne qualification de l'exposition réelle.

### **Maynard et Hodge, 1949**

L'étude a été menée sur plusieurs espèces (rats, lapins et chiens) et avec différents dérivés de l'uranium. Seuls les résultats relatifs aux lapins exposés au nitrate d'uranyl hexahydraté sont décrits ci-dessous.

**Espèce étudiée :** lapin.

**Sexe et nombre d'animaux par lot :** 6 par lot, souche et sexe non précisé.

**Voie d'exposition :** via la nourriture.

**Temps et fréquence d'exposition :** 0,02 - 0,1- 0,5 % pendant 30 jours ce qui correspond à des doses de 2,8 – 14 – 71 mg U.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

**Doses d'exposition / formes chimiques :** nitrate d'uranyl hexahydraté.

**Groupe témoin :** oui.

**Détail du protocole expérimental :** le poids corporel a été enregistré deux fois par semaine. Les observations cliniques ont été réalisées et une analyse macroscopique des organes a été effectuée à la fin de l'exposition. Un examen histologique des reins a été pratiqué à la fin de l'expérience.

**Effet(s) observé(s) :** une mortalité a été observée aux deux doses les plus élevées. Il n'y a pas eu de diminution de poids corporel à la fin de l'exposition chez les animaux exposés à la dose de 2,8 mg U.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. Des altérations rénales modérées ont été rapportées aux doses les plus faibles et des altérations plus sévères à la dose la plus élevée.

**Dose critique :** un LOAEL de 2,8 mg U.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> est déterminé pour les effets rénaux.

**Qualité de l'étude :** 2. Il s'agit d'une étude de bonne qualité présentant des limites liées notamment à un fort taux de mortalité à deux des trois doses testées et à des imprécisions concernant le sexe et l'espèce utilisés.

### **Gilman et al., 1998**

**Espèce étudiée :** Rat Sprague-Dawley.

**Sexe et nombre d'animaux par lot :** 15 par sexe et par dose.

**Voie d'exposition :** eau de boisson.

**Temps et fréquence d'exposition :** 91 jours après une pré-étude de 28 jours pour détermination d'une fourchette de doses.

**Doses d'exposition / formes chimiques :** nitrate d'uranyl hexahydraté aux doses de 0,96- 4,8 – 24 – 120 – 600 mg.L<sup>-1</sup> ce qui correspond aux doses calculées de 0,06 – 0,31 – 1,52 – 7,54 – 36,73 mg U kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les mâles et 0,09 – 0,42 – 2,01 – 9,98 – 53,56 mg U kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les femelles.

**Lot témoin :** oui : < 0,0001 mg U kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>



**Détail du protocole expérimental :** les signes cliniques ont été rapportés quotidiennement, la consommation d'eau et de nourriture a été vérifiée 3 fois pendant l'expérience (semaine 1, 6 et 12), le poids corporel a été mesuré chaque semaine. A 91 jours, les animaux ont été sacrifiés et les paramètres hématologiques et sériques ont été analysés. Le poids des organes a été mesuré pour le cerveau, le cœur, le foie, la rate et les reins des animaux de chaque lot.

Des coupes histologiques ont été réalisées sur les surrénales, la moelle osseuse, le cerveau, les bronches, le colon, le duodénum, l'épididyme, l'œsophage, l'estomac, le cœur, les reins, le foie, les poumons, les ganglions lymphatiques mésentériques et médiastinaux, les ovaires, le pancréas, la parathyroïde, l'hypophyse, les glandes salivaires, les muscles squelettiques, la rate, les testicules, l'aorte, le thymus, la thyroïde, la trachée et l'utérus pour analyse histopathologique. Les concentrations d'uranium ont été mesurées dans le cerveau, le foie, la rate, le sang, les reins et les os de toutes les femelles.

**Effet(s) observé(s) :** Aucun effet clinique n'a été observé chez les animaux. Les poids moyens des femelles exposées se sont avérés statistiquement plus élevés aux deux doses les plus élevées que dans le lot témoin. La prise de poids a également été significativement plus élevée chez les animaux exposés aux concentrations les plus élevées. Il n'y a pas de différences de consommation d'eau de boisson et de nourriture entre les lots. Des effets hématologiques (augmentation de l'hémoglobine et du nombre d'hématocytes) et sériques (glycémie augmentée chez les mâles les plus exposés et niveau sodique diminué chez les femelles du lot exposé à  $0,42 \text{ mg U kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ ) ont été notés.

De l'uranium a été détecté dans les os et les reins aux doses les plus fortes. Les échantillons de cerveau des mâles exposés à la dose la plus forte ont également présenté des traces d'uranium alors que l'uranium recherché dans les échantillons de foie et de rate est indétectable.

Des lésions histopathologiques ont été observées au niveau rénal et au niveau hépatique (anisocaryose) aussi bien chez les mâles que chez les femelles dès les plus faibles niveaux d'exposition (avec toutefois quelques différences qualitatives et quantitatives entre les deux sexes).

Des lésions rénales au niveau tubulaire (déplacement du noyau apical, vésiculation, vacuolisation cytoplasmique et dilatation), au niveau glomérulaire (sclérose capsulaire), et au niveau interstitiel ont été observées dès les doses les plus faibles.

**Dose critique :** un LOAEL de  $0,96 \text{ mg U} \cdot \text{L}^{-1}$  pour le mâle et la femelle (soit en doses équivalente  $0,06$  et  $0,09 \text{ mg U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  pour la toxicité rénale et hépatique pour les mâles et les femelles).

**Qualité de l'étude :** 1. Il s'agit d'une étude de bonne qualité qui suit un protocole proche de celui des lignes directrices de l'OCDE.

### Effets sans seuil

Non concerné dans le cadre de cette étude.

**CLASSIFICATION**

	Classement Cancérogène Mutagène Reprotoxique	Source
<b>Cancérogénèse</b>	Non classé	IARC, 1999
<b>Mutagenèse</b>	Non classé	-
<b>Toxicité pour la reproduction</b>	Non classé	-

Une revue récente de Santé Canada (2017) conclut que même si certaines études épidémiologiques ont constaté une association avec le cancer de différents tissus, le risque cancer attribuable aux effets chimiques de l'uranium reste faible et peu conclusif. Les études expérimentales ne permettent pas non plus de conclure.

Plusieurs études menées avec des composés solubles de l'uranium rapportent des effets sur la fertilité et/ou développement (Santé Canada, 2017). Parmi les principales études, celle de Domingo et al., 1989, décrite ci-dessus rapporte des effets foetotoxiques.

**VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE ET CHOIX DE VTR**

Substances chimiques (n°CAS)	Solubilité des sels	Valeur de référence	Source, Année de révision
<b>EFFETS A SEUIL</b>			
		<b>Inhalation (sub-chronique)</b>	
	soluble	MRL = 0,1 µg U.m <sup>-3</sup>	ATSDR, 2013
	insoluble	MRL = 2 µg U.m <sup>-3</sup>	ATSDR, 2013
		<b>Inhalation (chronique)</b>	
	soluble	MRL = 0,04 µg U.m <sup>-3</sup>	ATSDR, 2013
	insoluble	MRL = 0,8 µg U.m <sup>-3</sup>	ATSDR, 2013
		<b>Orale (aigüe)</b>	
	soluble	MRL = 2 µg U.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	ATSDR, 2013
		<b>Orale (sub-chronique)</b>	
	soluble	MRL = 0,2 µg U.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	ATSDR, 2013
		<b>Orale (chronique)</b>	
	soluble	TDI = 60 µg U.j <sup>-1</sup> Soit 0,9 µg U.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	OMS, 2017
	solubles	IRIS : RfD = 3 µg U.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	US EPA (IRIS), 1989
	soluble	RfD = 0,6 µg U.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	US EPA, 2000
	soluble	DJA = 0,6 µg U.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	Santé Canada, 2001
		0,02 µg U.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	OEHHA, 2001
		0,6 µg U.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	AFSSA, 2010

## Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

### VTR à seuil

- **Inhalation**

*Exposition sub-chronique*

*Sels solubles*

➤ **ATSDR**

**L'ATSDR propose un MRL de 0,1 µg U.m<sup>-3</sup> pour une exposition sub-chronique par inhalation à l'uranium (forme soluble) (2013).**

Cette valeur est déterminée à partir de l'étude expérimentale de Rothstein, 1949a. Des chiens ont été exposés 6 h.j<sup>-1</sup>, 6 j.sem<sup>-1</sup> pendant 5 semaines à 0,19 – 2,8 – 12,2 mg.m<sup>-3</sup> de poussières de fluorure d'uranyl soit 0,15 – 2,2 – 9,2 mg U.m<sup>-3</sup>. De cette étude, une LOAEC de 0,15 mg U.m<sup>-3</sup> a été déterminée pour une dégénérescence tubulaire rénale. Une LOAEC ajustée a été calculée pour tenir compte du caractère discontinu de l'exposition :

LOAEC adj = LOAEC x (6 h/24 h) x (6 j/7 j) = 0,032 mg U.m<sup>-3</sup>.

**Facteur d'incertitude** : un facteur d'incertitude de 300 est retenu, il correspond à un facteur 3 pour prendre en compte l'utilisation d'une LOAEC, un facteur 10 pour tenir compte de la différence de sensibilité entre les espèces et d'un facteur 10 pour tenir des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine.

**Calcul** : 0,032 mg U.m<sup>-3</sup> x 1/300 = 0,00010 mg U.m<sup>-3</sup> arrondi à 1.10<sup>-4</sup> mg U.m<sup>-3</sup>

**Indice de confiance** : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique par inhalation à l'uranium sous forme de sels solubles la valeur de 0,1 µg U.m<sup>-3</sup> de l'ATSDR (2013)**

Seul l'ATSDR (2013) propose une VTR pour une exposition sub-chronique par inhalation. Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez le chien exposé aux poussières de fluorure d'uranyl pendant 5 semaines (Rothstein, 1949a). Ce composé est très soluble. Cette étude est de qualité limitée. L'effet critique correspondant à une dégénérescence tubulaire rénale est adapté. La construction de la VTR est détaillée et les arguments sont cohérents, l'utilisation des facteurs d'incertitude est compatible avec les données de l'étude clé.

**Cette valeur est retenue par l'INERIS.**

Cette valeur est construite à partir d'une étude sub-chronique chez le chien de 1949, compte tenu des limites de qualité de l'étude, cette valeur est retenue par défaut.

**Indice de confiance : retenue par défaut**

*Sels insolubles*

➤ **ATSDR**

**L'ATSDR propose un MRL de 2 µg U.m<sup>-3</sup> pour une exposition sub-chronique par inhalation à l'uranium (forme insoluble) (2013).**

Cette valeur est déterminée à partir de l'étude expérimentale de Rothstein, 1949b. Des chiens ont été exposés aux poussières de dioxyde d'uranium aux concentrations de 1,1 – 8,2 – 9,2 mg U.m<sup>-3</sup> pendant 6 h.j<sup>-1</sup>, 6 j.sem<sup>-1</sup> pendant 5 semaines. De cette étude, une NOAEC de 1,1 mg U.m<sup>-3</sup> a été déterminée pour des effets rénaux (très légère dégénérescence tubulaire). Une NOAEC ajustée a été calculée pour tenir compte du caractère discontinu de l'exposition :

NOAEC adj = NOAEC x (6 h/24 h) x (6 j/7 j) = 0,236 mg U.m<sup>-3</sup>.

**Facteur d'incertitude** : un facteur d'incertitude de 100 a été choisi, il correspond à un facteur de 10 pour tenir compte des différences de sensibilité entre espèces et un facteur d'incertitude de 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine.

**Calcul** :  $0,236 \text{ mg U.m}^{-3} \times 1/100 = 0,0023 \text{ mg U.m}^{-3}$  arrondi à  $2.10^{-3} \text{ mg U.m}^{-3}$

**Indice de confiance** : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique par inhalation à l'uranium sous forme insoluble la valeur de  $2 \mu\text{g U.m}^{-3}$**

Seul l'ATSDR (2013) propose une VTR pour une exposition sub-chronique par inhalation. Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez le chien exposé aux poussières de dioxyde d'uranium pendant 5 semaines (Rothstein, 1949b). Cette étude est de qualité limitée. L'effet critique (dégénérescence tubulaire rénale) est adapté. La construction de la VTR est détaillée et les arguments sont cohérents, l'utilisation des facteurs d'incertitude est appropriée compte tenu des données de l'étude clé.

**Cette valeur est retenue par l'INERIS.**

Cette valeur est construite à partir d'une étude sub-chronique chez le chien de 1949, de qualité limitée, cette valeur est retenue par défaut.

**Indice de confiance : retenue par défaut**

*Exposition chronique*

*Sels solubles*

➤ **ATSDR**

**L'ATSDR propose un MRL de  $0,04 \mu\text{g U.m}^{-3}$  pour une exposition chronique par inhalation à l'uranium (forme soluble) (2013).**

Cette valeur est déterminée à partir de l'étude expérimentale de Stokinger *et al.*, 1953 chez le chien exposé à  $0,051$  et  $0,20 \text{ mg U.m}^{-3}$  sous la forme de tétrachlorure d'uranium  $33 \text{ h.sem}^{-1}$  pendant 1 an. De cette étude, une NOAEC de  $0,05 \text{ mg U.m}^{-3}$  a été déterminée. Une Benchmark Dose a été calculée à partir de l'incidence lésions microscopiques des tubules rénaux et la valeur de  $\text{BMCL}_{10}$  de  $0,019 \text{ mg U.m}^{-3}$  a été retenue comme dose critique, une  $\text{BMCL}_{10}$  ajustée a été calculée pour tenir du caractère discontinu de l'exposition :

$\text{BMDL}_{10} \text{ adj} = \text{BMDL}_{10} \times (33 \text{ h}/168 \text{ h}) = 0,0037 \text{ mg U.m}^{-3}$ .

**Facteur d'incertitude** : un facteur d'incertitude de 100 est retenu qui correspond à un facteur 10 pour tenir compte de la différence de sensibilité entre les espèces et d'un facteur 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine.

**Calcul** :  $0,0037 \text{ mg U.m}^{-3} \times 1/100 = 0,00037 \text{ mg U.m}^{-3}$  arrondi à  $4.10^{-5} \text{ mg U.m}^{-3}$

**Indice de confiance** : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique aux sels solubles d'uranium par inhalation la VTR chronique de  $0,04 \mu\text{g U.m}^{-3}$  de l'ATSDR (2013).**

Seul l'ATSDR propose une VTR pour une exposition chronique par inhalation. Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez le chien exposé au tétrachlorure d'uranium pendant 1 an (Stokinger *et al.*, 1953). Cette étude est de qualité recevable malgré ses limites. L'effet critique correspondant à une atteinte rénale est cohérent avec le profil de la substance. La construction de la VTR est détaillée et les

arguments sont cohérents, l'utilisation des facteurs d'incertitude est appropriée compte-tenu des données de l'étude clé.

**Cette valeur est retenue par l'INERIS.**

Cette valeur est construite à partir d'une étude chronique chez le chien de 1953, de bonne qualité compte tenu de son ancienneté mais présentant des limites, cette valeur est de qualité faible.

**Indice de confiance : faible**

### *Sels insolubles*

#### ➤ **ATSDR**

**L'ATSDR (2013) propose un MRL de 0,8 µg U.m<sup>-3</sup> pour une exposition chronique par inhalation à l'uranium (forme insoluble).**

Cette valeur est établie à partir d'une étude chez le singe exposé à 5,1 mg U.m<sup>-3</sup> sous la forme de dioxyde d'uranium 5,4 h.j<sup>-1</sup>, 5 j.sem<sup>-1</sup> pendant 5 ans (Leach *et al.*, 1970). Aucun effet rénal n'a été retrouvé cependant des fibroses pulmonaires et des ganglions lymphatiques trachéobronchiques ont été observés à 5,1 mg U.m<sup>-3</sup>. Cette concentration a été retenue comme LOAEC, un ajustement au temps a été calculé :

$$\text{LOAEC}_{\text{adj}} = \text{LOAEC} \times (5,4 \text{ h}/24 \text{ h}) \times (5 \text{ j}/7 \text{ j}) = 0,82 \text{ mg U.m}^{-3}$$

**Facteur d'incertitude** : un facteur d'incertitude de 1 000 est retenu, il correspond à un facteur 10 pour prendre en compte l'utilisation d'une LOAEC, un facteur de 10 pour tenir compte de la différence de sensibilité entre les espèces et d'un facteur 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine.

**Calcul** : 0,82 mg U.m<sup>-3</sup> x 1/1 000 = 0,00082 mg U.m<sup>-3</sup> arrondi à 8.10<sup>-4</sup> mg U.m<sup>-3</sup>

**Indice de confiance** : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

#### ➤ **CHOIX DE L'INERIS**

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique à l'uranium sous forme insoluble par inhalation la VTR chronique de 0,8 µg U.m<sup>-3</sup> de ATSDR (2013).**

Seul l'ATSDR (2013) propose une VTR pour une exposition chronique par inhalation. Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez le singe exposé au dioxyde d'uranium pendant 5 ans (Leach *et al.*, 1970). Cette étude est de qualité recevable. Aucun effet rénal n'a été rapporté, l'effet critique retenu est une altération pulmonaire. La construction de la VTR est détaillée et les arguments sont recevables, l'utilisation des facteurs d'incertitude est compatible avec les données de l'étude clé.

Cette valeur est retenue par l'INERIS.

Cette valeur est construite à partir d'une étude chronique chez le singe de 1970, la qualité de l'étude et le choix de l'effet critique sont limités, cette valeur est de qualité faible :

**Indice de confiance : faible**

#### • **Voie orale**

##### *Exposition aiguë*

#### ➤ **ATSDR**

**L'ATSDR (2013) propose un MRL de 2 µg. U kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition aiguë à l'uranium (forme soluble).**

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale chez la souris gestante exposée par gavage du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de la gestation à 0 – 2,8 – 5,6 – 14 – 28 mg U.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> sous forme d'acétate d'uranium dihydraté (Domingo *et al.*, 1989). Une BMDL a été dérivée à partir de cette étude pour les effets sur le développement bien que ces effets aient été observés à des doses induisant une toxicité maternelle. Plusieurs BMDL ont été calculées pour les anomalies de la voute palatine<sup>2</sup>, les anomalies du squelette ou du sternum ou pour les poids des fœtus ou des mères. La BMDL<sub>05</sub><sup>3</sup> de 0,20 mg U.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>, qui est la plus basse, a été calculée pour les anomalies de la voute palatine et a été retenue pour le calcul de la VTR.

**Facteur d'incertitude** : un facteur d'incertitude de 100 a été choisi, il correspond à un facteur 10 pour tenir de la différence entre les espèces et un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine.

**Calcul** : 0,20 mg U.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> x 1/100 = 0,002 mg U.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>

**Indice de confiance** : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition aiguë à l'uranium sous forme soluble par voie orale la VTR aiguë de 2 µg U.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de l'ATSDR (2013).**

Seul l'ATSDR (2013) propose une VTR pour une exposition aiguë par voie orale. Cette valeur est établie à partir d'une étude chez la souris gestante exposée à l'acétate d'uranium dihydraté du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de la gestation (Domingo *et al.*, 1989). Cette étude est de bonne qualité. L'effet critique retenu est la survenue d'effet chez les fœtus en présence d'une toxicité maternelle de type diminution du poids corporel. La construction de la VTR est détaillée et les arguments sont recevables, l'utilisation des facteurs d'incertitude est appropriée compte tenu des données de l'étude clé.

**Cette valeur est retenue par l'INERIS.**

Dans la mesure, où cette valeur prend en compte la toxicité maternelle au niveau du calcul de la BMDL, elle considérée comme de qualité moyenne :

**Indice de confiance moyen.**

### Exposition sub-chronique

#### ➤ ATSDR

**L'ATSDR (2013) propose un MRL de 0,2 µg U kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition sub-chronique par voie orale à l'uranium (forme soluble).**

Cette valeur est déterminée à partir de l'étude expérimentale de Gilman *et al.*, 1998. Des rats ont été exposés au nitrate d'uranium hexahydraté aux doses de 0,06 – 0,31 – 1,52 – 7,54 – 36,73 mg U kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les mâles et de 0,09 – 0,42 – 2,01 – 9,98 – 53,56 mg U kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les femelles, pendant 91 jours, via l'eau de boisson. De cette étude, un LOAEL de 0,06 mg U kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour des altérations rénales a été déterminé.

**Facteur d'incertitude** : un facteur d'incertitude de 300 est retenu, il correspond à un facteur 3 pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEL, d'un facteur 10 pour tenir compte de la différence entre les espèces et d'un facteur 10 pour prendre en compte la différence de sensibilité au sein de l'espèce humaine.

<sup>2</sup> Fermeture incomplète de la voute du palais

<sup>3</sup> La BMDL<sub>05</sub> est une benchmarkdose limite calculée pour 5 % d'effet. Cette valeur est obtenue à partir d'une modélisation de l'ensemble de la réponse dose-effet de l'étude considérée. Elle correspond à la dose de la limite inférieure de l'intervalle de confiance pour un niveau d'effet choisi de 5 %. Les NOAEL et LOAEL sont des points expérimentaux.

Calcul :  $0,06 \text{ mg U kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1} \times 1/300 = 0,0002 \text{ mg U kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  soit  $0,2 \text{ } \mu\text{g U kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$

**Indice de confiance** : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique à l'uranium sous forme soluble par voie orale la VTR sub-chronique de  $0,2 \text{ } \mu\text{g U.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  de l'ATSDR (2013).**

Seul l'ATSDR (2013) propose une VTR pour une exposition sub-chronique par voie orale. Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez le rat exposé au nitrate d'uranium hexahydraté pendant 90 jours (Gilman *et al.*, 1998). Cette étude est de bonne qualité. L'effet critique retenu correspond à des altérations histologiques rénales ce qui cohérent avec les effets connus de l'uranium. La construction de la VTR est détaillée et les arguments sont recevables, l'utilisation des facteurs d'incertitude est appropriée compte tenu des données de l'étude clé.

**Cette valeur est retenue par l'INERIS.**

Cette valeur est établie à partir d'une étude chez l'animal pour une exposition sub-chronique, elle est de bonne qualité :

**Indice de confiance élevé.**

*Exposition chronique*

➤ **OMS**

**OMS (2017) propose une TDI de  $60 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{j}^{-1}$  (soit  $0,9 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ ) pour une exposition chronique par voie orale à l'uranium (OMS, 2017).**

Cette valeur est établie à partir des résultats d'une étude environnementale (Kurtio *et al.*, 2006) au cours de laquelle les habitants ont été exposés à l'uranium présent dans l'eau de puits de particuliers pour une durée d'exposition moyenne de 16 ans. Aucun effet cytotoxique rénal n'a été observé chez cette population d'environ 200 personnes. La valeur du 95<sup>ème</sup> percentile de la distribution de l'exposition à l'uranium a été considérée comme un NOAEL. A partir de cette étude, ce 95<sup>ème</sup> percentile a été estimé à  $1\,094 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{j}^{-1}$  avec l'intervalle de confiance  $637\text{-}1\,646 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{j}^{-1}$ . La limite basse de cet intervalle de confiance de  $637 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{j}^{-1}$  a été retenue comme point de départ pour le calcul de la VTR.

**Facteur d'incertitude** : un facteur d'incertitude de 10 est retenu pour tenir compte de la variation de sensibilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul :  $637 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{j}^{-1} \times 1/10 = 63,7 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{j}^{-1}$  arrondi à  $60 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{j}^{-1}$

L'OMS a exprimé sa TDI en dose journalière, afin de la comparer aux autres valeurs, un calcul retenant un poids corporel moyen de 70 kg a été effectué :

$60 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{j}^{-1} \times 1/70 \text{ kg} = 0,857 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  arrondi à  $0,9 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$

**Indice de confiance** : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

➤ **US EPA**

**L'US EPA (IRIS) propose une RfD de  $3 \text{ } \mu\text{g U.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  pour une exposition chronique par voie orale aux sels solubles de l'uranium (1989).**

Cette valeur est établie à partir de l'étude expérimentale de Maynard et Hodge, 1949, menée sur des lapins exposés via l'alimentation au nitrate d'uranium hexahydraté, aux doses de 2,8 – 14 – et 71  $\text{mg U.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ , pendant 30 jours. De cette étude, un LOAEL de  $2,8 \text{ mg U.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  a été déterminé pour une néphrotoxicité modérée.

**Facteur d'incertitude** : un facteur d'incertitude de 1 000 est retenu, il correspond à un facteur 10 pour prendre en compte la variabilité inter-espèce, un facteur 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de la population humaine et un facteur 10 pour prendre en compte l'utilisation d'un LOAEL à la place d'un NOAEL. Ce facteur n'intègre pas un facteur 10 pour tenir compte de la courte durée de l'étude (30 jours) car les données disponibles ne le justifient pas.

**Calcul** :  $2,8 \text{ mg U.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/1\ 000 = 0,0028 \text{ mg U.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  arrondi à  $3 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

**Indice de confiance** : l'US EPA indique que sa confiance est moyenne dans l'étude clé, la base de données et dans la RfD proposée.

**L'US EPA (eau de boisson) propose une RfD de 0,6  $\mu\text{g. U kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour une exposition chronique par voie orale aux sels solubles de l'uranium (2000).**

Cette valeur a été établie en 1988 à partir des résultats d'une étude expérimentale (Gilman *et al.*, 1998) chez le rat exposé pendant 90 jours via l'eau de boisson à du nitrate d'uranyl hexahydraté, au cours de laquelle des lésions dégénératives du tubule proximal rénal ont été rapportées. Cette étude permet de déterminer un LOAEL équivalent de  $60 \text{ }\mu\text{g d'uranium kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour les effets rénaux chez le mâle.

**Facteur d'incertitude** : un facteur d'incertitude de 100 est retenu, il correspond à un facteur 10 pour tenir compte de la variation de sensibilité au sein de l'espèce humaine et un facteur 3 pour tenir de la différence de sensibilité entre les espèces et un facteur 3 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL.

**Calcul** :  $60 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,6 \text{ }\mu\text{g. U kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

**Remarque**: Cette valeur de l'US EPA est la plus récente mais n'est toujours pas reprise dans la base de données IRIS de l'US EPA.

#### ➤ **Santé Canada**

**Santé Canada propose une valeur de 0,6  $\mu\text{g U.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour une exposition chronique par voie orale à l'uranium (2001).**

Cette valeur est également établie à partir des résultats de la même étude expérimentale (Gilman *et al.*, 1998) chez le rat exposé pendant 90 jours via l'eau de boisson à du nitrate d'uranium hexahydraté, au cours de laquelle des lésions dégénératives du tubule proximal rénal ont été rapportées. Cette étude a permis de déterminer un LOAEL équivalent de  $60 \text{ }\mu\text{g d'uranium kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour des effets rénaux chez les rats mâles.

**Facteur d'incertitude** : un facteur d'incertitude de 100 est retenu, il correspond à un facteur 10 pour tenir compte de la variation de sensibilité au sein de l'espèce humaine et un facteur 10 pour tenir compte de la différence de sensibilité entre les espèces.

**Calcul** :  $60 \text{ }\mu\text{g U.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,6 \text{ }\mu\text{g U.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

**Indice de confiance** : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

#### ➤ **OEHHA**

**OEHHA propose une valeur de 0,02  $\mu\text{g U.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour une exposition chronique par voie orale à l'uranium (2001).**

Cette valeur est également établie à partir des résultats de la même étude expérimentale (Gilman *et al.*, 1998) chez le rat exposé pendant 90 jours via l'eau de boisson à du nitrate d'uranyl hexahydraté, au cours de laquelle des lésions dégénératives du tubule proximal rénal ont été rapportées. Cette étude a permis de déterminer un LOAEL équivalent de  $60 \text{ }\mu\text{g d'uranium kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour des effets rénaux chez les rats mâles.



**Facteur d'incertitude** : un facteur d'incertitude de 3000 est retenu, il correspond à un facteur 10 pour tenir compte de la variation de sensibilité au sein de l'espèce humaine, un facteur 10 pour tenir compte de la différence de sensibilité entre les espèces, un facteur 10 pour l'utilisation d'une étude sub-chronique et un facteur 3 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL.

**Calcul** :  $60 \mu\text{g U.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/3000 = 0,02 \mu\text{g U.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

**Indice de confiance** : cet organisme ne propose pas d'indice de confiance.

### ➤ **AFSSA**

**L'AFSSA propose de retenir la valeur 0,6  $\mu\text{g U.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  de l'OMS (2004) pour une exposition chronique par voie orale à l'uranium (afssa, 2010).**

L'AFSSA ne propose pas de nouvelle valeur mais analyse celles disponibles. La valeur de l'ATSDR, 1999 pour des expositions sub-chroniques n'a pas été retenue en raison d'une morbidité et mortalité anormalement élevée dans les groupes de lapins mâles. La valeur de l'OEHHA, 2001 n'est pas retenue en raison de l'utilisation d'un facteur de sécurité de 3000 qui semble surévaluer les incertitudes. In fine, l'AFSSA préfère retenir la valeur de 0,6  $\mu\text{g U.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  de l'OMS, 2004<sup>4</sup> qui a été élaborée sur la base d'un LOAEL de 60  $\mu\text{g U.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour la survenue des effets rénaux chez le rat mâle dans l'étude (Gilman *et al.*, 1998) avec un facteur d'incertitude de 100 pour tenir compte des variations inter et intra espèces.

De plus, l'AFSSA précise qu'elle considère que les études épidémiologiques ne peuvent pas être retenues comme étude de référence pour l'élaboration d'une valeur en l'absence de lien causalité clair.

### ➤ **CHOIX DE L'INERIS**

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique à l'uranium sous forme soluble par voie orale la VTR de 0,2  $\mu\text{g U.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Quatre organismes proposent des VTR : l'OMS (2017), Santé Canada (2010), l'US EPA (1989, 2000) et l'OEHHA (2001). Une analyse des valeurs disponibles a été menée par l'AFSSA en 2010. Les éléments de l'analyse de l'AFSSA sont pertinents mais plusieurs valeurs ont été mises à jour depuis notamment celles de l'ATSDR et de l'OMS ce qui remet en question la valeur retenue mais pas les éléments de l'analyse.

La valeur la plus ancienne de l'US EPA (1989) n'est pas retenue car elle est de qualité limitée et qu'une évaluation plus récente a été menée par une autre entité de l'organisme à partir d'une étude plus récente et de meilleure qualité.

L'US EPA, Santé Canada et l'OEHHA ont retenu la même étude menée chez le rat exposé au nitrate d'uranium hexahydraté pendant 90 jours (Gilman *et al.*, 1998). Cette étude, également retenue par l'ATSDR (2013) pour la construction de sa VTR pour des expositions sub-chroniques, est de bonne qualité, bien que de durée un peu courte. L'US EPA, Santé Canada et l'OEHHA ont construit leur VTR avec un LOAEL de 60  $\mu\text{g U.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ . L'utilisation des facteurs d'incertitude diffère entre les trois organismes : l'US EPA et Santé Canada retiennent un facteur global de 100 alors que l'OEHHA applique un facteur de 3000.

	<b>US EPA (2000)</b>	<b>Santé Canada (2001)</b>	<b>OEHHA (2001)</b>
Dose critique (LOAEL) ( $\mu\text{g U.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ )	60	60	60
<b>VTR (<math>\mu\text{g U.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}</math>)</b>	<b>0,6</b>	<b>0,6</b>	<b>0,02</b>
$UF_A$	3	10	10

<sup>4</sup> Cette valeur de 2004 basée sur une étude chez l'animal a été remplacée par celle de l'OMS (2017) décrite plus haut.

$UF_H$	10	10	10
$UF_L$	3	-	3
$UF_S$	1	-	10
<b>Facteur global</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>3000</b>

Les 3 organismes utilisent un facteur pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme, habituellement la valeur de 10 est utilisée sauf si des données supplémentaires sont disponibles permettant de réduire les incertitudes. L'US EPA applique un facteur 3 alors que les deux organismes utilisent un facteur 10. La justification du facteur 3 n'est pas claire même si l'existence de plusieurs études épidémiologiques ne montre pas de sensibilité plus importante de l'espèce humaine. Le même facteur 10 est utilisé par les 3 organismes pour tenir compte des variations de sensibilité au sein de l'espèce humaine ce qui est justifié. L'US EPA et l'OEHHA utilisent un facteur 3 pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEL, ce facteur est tout à fait justifié. L'OEHHA utilise un facteur 10 pour tenir compte de la durée sub-chronique de l'étude alors que l'US EPA considère qu'un facteur 1 est suffisant, habituellement un facteur 3 est généralement retenu. Dans le cas présent, la valeur 10 ne paraît pas justifiée alors que la valeur 1 de l'US EPA est peu protectrice. Au total, l'approche de Santé Canada est incomplète car elle ne prend de facteur pour l'utilisation d'un LOAEL, celle de l'US EPA est mieux adaptée mais peu protectrice à l'inverse celle de l'OEHHA qui est très protectrice et l'application d'un facteur 3000 est considéré comme trop élevé et non recevable. Ainsi les valeurs proposées par Santé Canada et l'OEHHA ne sont pas retenues.

Par ailleurs, en 2012 l'OMS a révisé sa TDI sans modification de valeur. Précédemment cette valeur était construite avec les mêmes éléments que ceux de Santé Canada (2001). Il est maintenant retenu de prendre en compte une étude épidémiologique comme étude clé (Kurttio *et al.*, 2006) supportée par les données de l'étude expérimentale (Gilman *et al.*, 1998). Cette étude épidémiologique est basée sur une population réduite mais l'effet critique correspondant à la cytotoxicité rénale est un effet très sensible. Cependant, comme précisé précédemment cette étude présente une limite concernant la mesure des expositions. Même si la construction de la valeur est transparente et les arguments recevables, cette approche apparaît moins solide que l'utilisation des données chez l'animal du fait de l'incertitude concernant les expositions réelles.

Ainsi, l'utilisation de l'étude expérimentale (Gilman *et al.*, 1998) supportée par les résultats épidémiologiques semble plus pertinente. Dans ces conditions et compte tenu des éléments relatifs aux facteurs d'incertitude la valeur retenue est celle de l'US EPA ( $0,6 \mu\text{g U kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ). Cependant cette valeur est plus élevée que celle développée par l'ATSDR ( $0,2 \mu\text{g U kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) pour des expositions sub-chroniques. Pour mémoire cette valeur sub-chronique a été établie à partir de la même étude source (Gilman *et al.*, 1998) et du même effet critique et de la même dose critique LOAEL de  $60 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ . De plus, le choix des facteurs d'incertitude est pleinement justifié à savoir un facteur 10 pour tenir compte de la différence entre les espèces, un facteur 10 pour prendre en compte la différence de sensibilité au sein de l'espèce humaine et un facteur 3 pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEL. **Par soucis de cohérence, l'INERIS retient la même valeur pour des expositions sub-chronique et chronique à savoir celle de  $0,2 \mu\text{g U kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  ce qui est en cohérence avec les éléments de l'analyse de l'AFSSA.**

Il est cependant rappelé qu'habituellement lors de l'utilisation des résultats d'une étude sub-chronique pour la construction d'une VTR pour des expositions chronique un facteur 3 est appliqué. Il n'apparaît pas justifié ici notamment du fait des résultats des études épidémiologiques.

**Cette valeur est construite à partir d'une étude expérimentale soutenue par des résultats d'une étude épidémiologique.**

**Indice de confiance : élevé**

**BIBLIOGRAPHIE**

**afssa** (2010) - Avis de de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la détermination d'une exigence de qualité en uranium pondéral dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine n° 2008-SA-0380, Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments.

**ATSDR** (1999) - Toxicological profiles for uranium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

**ATSDR** (2013) - Toxicological profile for uranium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=440&tid=77>.

**Domingo J.L., Paternain J.L., Llobet J.M. and Corbella J.** (1989) - The Developmental Toxicity of Uranium in Mice. *Toxicology*, **55**, 1-2, 143-152.

**Gilman A.P., Villeneuve D.C., Secours V.E., Yagminas A.P., Tracy B.L., Quinn J.M., Valli V.E., Willes R.J. and Moss M.A.** (1998) - Uranyl nitrate: 28-day and 91-day toxicity studies in the Sprague-Dawley rat. *Toxicological Sciences*, **41**, 1, 117-128.

**IARC** (1999) - Surgical Implants and Other Foreign Bodies. International Agency for Research on Cancer. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol74/mono74.pdf>.

**Kurttio P., Auvinen A., Salonen L., Saha H., Pekkanen J., Makelainen I., Vaisanen S.B., Penttila I.M. and Komulainen H.** (2002) - Renal effects of uranium in drinking water. *Environmental Health Perspectives*, **110**, 4, 337-342.

**Kurttio P., Harmoinen A., Saha H., Salonen L., Karpas Z., Komulainen H. and Auvinen A.** (2006) - Kidney toxicity of ingested uranium from drinking water. *American Journal of Kidney Diseases*, **47**, 6, 972-982.

**Leach L., Maynard E. and Hodge C.** (1970) - A five year inhalation study with natural uranium dioxide dust. *Health Physics*, **18**, 599-612.

**Maynard E.A. and Hodge H.C.** (1949) Studies of the toxicity of various uranium compounds when fed to experimental animals. vol I, Division VI, *In: The pharmacology and toxicology of uranium compounds. National Nuclear Energy Service., C. Voegtlin and H. C. Hodge Eds*, 309-376.

**OEHHA** (2001) - Public Health Goal for URANIUM In Drinking Water. Office of Environmental Health Hazard Assessment. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/water/public-health-goal/uranium801.pdf>.

**OMS** (2004) - Guidelines for drinking-water quality. Third edition - Volume 1- Recommendations. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42852/1/9241546387.pdf?ua=1>.

**OMS** (2012) - Uranium in drinking-water. Geneva, World Health Organization.

**OMS** (2017) - Guidelines for drinking-water quality: Fourth edition incorporating the first addendum. World Health Organization. [http://www.who.int/entity/water\\_sanitation\\_health/publications/gdwq4-with-add1-chapters/en/index.html](http://www.who.int/entity/water_sanitation_health/publications/gdwq4-with-add1-chapters/en/index.html).

**Rothstein A.** (1949a) Uranium fluoride. vol I, *In: Pharmacology and toxicology of uranium compounds. National Energy series: Manhattan project Technical section Division VI, C. Voegtlin and H. C. Hodge Eds*, 548-560.

**Rothstein A.** (1949b) Uranium dioxide. vol I, *In: Pharmacology and toxicology of uranium compounds. National Energy series: Manhattan project Technical section Division VI, C. Voegtlin and H. C. Hodge Eds*, 614-621.

**Santé Canada** (2001) - Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada – Uranium Sante Canada. 25 p

**Santé Canada** (2017) - L'uranium dans l'eau potable - Document de consultation publique. Préparé par le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable. Sante Canada. <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/programs/consultation-uranium-drinking-water/consultation-uranium-eau-potable-fra.pdf>

**Stokinger H.C., Baxter R.C., Dygert H.P. and al** (1953) Uranium tetrachloride: toxicology following inhalation for 1 et 2 years. vol vol I, *In: Pharmacology and toxicology of uranium compounds. National Energy series: Manhattan project Technical section Division VI*, C. Voegtlin and H. C. Hodge Eds, 1522-1553.

**US EPA** (2000) - Radionuclides Notice of Data Availability Technical Support Document. U.S. Environmental Protection Agency. Office of Ground Water and Drinking Water. [http://www.epa.gov/ogwdw/radionuclides/pdfs/regulation\\_radionuclides\\_rulemaking\\_techsupportdoc.pdf](http://www.epa.gov/ogwdw/radionuclides/pdfs/regulation_radionuclides_rulemaking_techsupportdoc.pdf).

**US EPA (IRIS)** (1989) - Uranium, soluble salts - Reference Concentration for Chronic Oral Exposure (RfD). U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System. <http://www.epa.gov/iris/subst/0421.htm>.