



Maisons-Alfort, le 13 janvier 2010

AVIS

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.

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

Rappel de la saisine :

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 4 décembre 2008 par la Direction Générale de la Santé (DGS) d'une demande d'avis sur la détermination d'une exigence de qualité en uranium pondéral dans les eaux destinées à la consommation humaine sur la base de sa toxicité chimique et sur l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement de cette valeur.

Contexte :

Considérant la valeur guide de 15 microgrammes par litre pour l'uranium proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2004 ;

Considérant l'avis de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (Efsa) du 25 mars 2009¹ relatif à l' « apport maximal tolérable en uranium naturel par l'alimentation et, en particulier, par les eaux minérales naturelles ».

Méthode d'expertise :

Sur la base de l'expertise collective réalisée par le GT « non conformités » dont le rapport a été validé par le Comité d'experts spécialisé « Eaux » consulté les 7 juillet et 3 novembre 2009 et par le Comité d'experts spécialisé « Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques » consulté le 20 novembre 2009, l'Afssa rend l'avis suivant :

Argumentaire :

1- Origines et sources de contamination

L'uranium (U) est l'élément le plus lourd présent naturellement sur Terre. Il se trouve dans de nombreux minéraux, dont les plus exploités sont :

- carnotite ($K_2(UO_2)_2(VO_4)_2, 3 H_2O$)
- uraninite et pechblende (UO_2)
- coffinite ($U(SiO_4)_{1-x}(OH)_{4x}$)

¹ Efsa – Autorité européenne de sécurité des aliments (2009). Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from German Federal Institute for Risk Assessment (BfR) on uranium in foodstuff, in particular mineral water. *The EFSA Journal* 1018, 1-59 (2009).

Il possède 14 isotopes tous radioactifs, dont seulement trois sont d'origine naturelle : ^{234}U , ^{235}U et ^{238}U qui se désintègrent en émettant des rayonnements alpha et gamma. L'isotope ^{235}U a la propriété d'être fissile lorsqu'il est bombardé par des neutrons, ce qui a permis le développement de l'industrie nucléaire. L'uranium appauvri est un sous-produit de l'industrie nucléaire et provient principalement des usines d'enrichissement de l'uranium naturel en ^{235}U pour la fabrication du combustible des réacteurs nucléaires. Il se différencie de l'uranium naturel par une composition isotopique différente, et notamment par une teneur plus faible en ^{235}U , qui est de l'ordre de 0,2 à 0,3 % au lieu de 0,72 % pour l'uranium naturel. En règle générale, la signature d'une source artificielle en uranium est donnée par un rapport isotopique $^{235}\text{U}/^{238}\text{U}$ différent de 0,72 %.

Le tableau 1 présente la composition isotopique en masse de l'uranium en fonction de son degré d'enrichissement (uranium appauvri, naturel et enrichi) pour les trois isotopes.

Tableau 1 : Composition isotopique en masse et activité de l'uranium en fonction de son degré d'enrichissement

	Uranium appauvri		Uranium naturel		Uranium enrichi	
	Masse (%)	Activité (%)	Masse (%)	Activité (%)	Masse (%)	Activité (%)
^{234}U	0,0013	19	0,0056	49	0,022	80
^{235}U	0,3	2	0,72	2	3,25	4
^{238}U	99,6987	79	99,28	49	96,73	16
Activité Globale (kBq/g)	16		25		63	

En raison de son affinité marquée pour l'oxygène, l'uranium est présent dans la nature sous forme d'oxydes, d'oxyanions ou d'oxycations et à des états de valence de +2, +3, +4, +5 ou plus couramment à l'état hexavalent sous forme d'ion uranyle, UO_2^{2+} . En condition réductrice, l'état d'oxydation est plutôt à la valence + 4 et la solubilité de l'uranium sous cette forme est faible. L'uranium existe aussi sous des formes solubles (trioxyde d'uranium, chlorure d'uranyle, nitrate d'uranyle) ou sous des formes relativement insolubles (dioxyde d'uranium, octaoxyde de triuranium).

La contamination de l'eau brute provient principalement de l'altération naturelle de la roche et du sol. La répartition des teneurs est très hétérogène. A ces apports géologiques, viennent s'ajouter des apports résultant des activités industrielles :

- l'exploitation de gisements uranifères et, dans une moindre mesure, de relargages au cours des processus industriels liés au cycle du combustible nucléaire ;
- l'utilisation du charbon qui contient des quantités non négligeables de radionucléides naturels, dont l'uranium ;
- l'utilisation en agriculture d'importantes quantités de phosphates naturels présentant des teneurs élevées en radionucléides ;
- l'utilisation militaire d'uranium appauvri qui peut conduire à un enrichissement en fines particules d' $\text{UO}_2(s)$ des sites bombardés.
- l'utilisation civile d'uranium appauvri par exemple en tant que ballast dans l'aéronautique.

Ainsi l'uranium est redistribué dans tous les compartiments de l'environnement. L'uranium a une forte mobilité, sauf s'il est adsorbé sur des oxy-hydroxydes métalliques. Il est présent en très faible concentration dans l'eau des rivières (0,02 à 6 ppb) et celle des océans (3 ppb). Toutefois, l'uranium présent dans les sols reste partiellement disponible. Il peut ainsi être transféré aux végétaux (en particulier les légumes racines), y compris à ceux destinés à l'alimentation, et dans la chaîne trophique.

2- Rappels sur la réglementation nationale relative à la qualité radiologique des eaux destinées à la consommation humaine

Le Code de la Santé Publique, dans ses articles R 1321-1 à R 1321-68 et les textes pris pour leur application, ne vise que la qualité radiologique de l'eau destinée à la consommation humaine, à l'exception des eaux minérales naturelles. Les modalités du contrôle et de la gestion du risque sanitaire liés à la présence de radionucléides sont fixées par l'arrêté du 12 mai 2004² et la circulaire du 13 juin 2007³.

La méthodologie pour l'analyse radiologique des eaux destinées à la consommation humaine est résumée en annexe.

3- Traitements réduisant la teneur en uranium dans les eaux

La coagulation avec du sulfate d'aluminium ou du chlorure ferrique permet d'atteindre respectivement 80 et 95 % d'abattement sur les teneurs en uranium sous réserve de conditions optimales de pH et de dose de coagulant spécifiques à cet élément. En revanche, l'élimination sera inférieure à 20 % si des pré-polymères d'aluminium sont utilisés.

Un abattement supérieur à 95 % peut être obtenu lors de la décarbonatation de l'eau à la chaux (ou à la soude) et par adsorption sélective sur oxy-hydroxydes métalliques (en particulier MnO₂). La filtration sur résine échangeuse d'anions est efficace (OMS, 2005).

Les procédés membranaires utilisés pour la déminéralisation de type nanofiltration ou osmose inverse sont également efficaces (Raff *et al.*, 1999 ; Favre-Réguillon *et al.*, 2008).

4- Méthodes d'analyse

Il existe plusieurs techniques d'analyse qui permettent de déterminer la concentration ou de mesurer les activités des différents isotopes de l'uranium dans les eaux. Ne sont évoquées ici que les méthodes analytiques pertinentes.

4.1- Analyse de l'élément total

Lors d'une analyse pondérale, le résultat de la mesure est une concentration qui s'exprime par le rapport d'une masse sur un volume (par exemple : milligramme par litre ou microgramme par litre).

Elle peut être réalisée au moyen des techniques :

- absorption atomique sans flamme,
- ICP-AES,
- ICP-MS qui permet, au-delà du dosage de l'uranium total, de déterminer la composition isotopique.

Ces deux dernières techniques sont incluses dans les protocoles analytiques normalisés.

Norme : **NF M60-805-2** de février 2003 : Énergie nucléaire - Mesure de la radioactivité dans l'environnement - Eaux - Partie 2 : mesurage de la concentration de l'uranium dans l'eau par spectroscopie d'émission atomique avec plasma couplé par induction.

² Arrêté du 12 mai 2004 fixant les modalités de contrôle de la qualité radiologique des eaux destinées à la consommation humaine

³ Circulaire du 13 juin 2007 relative au contrôle et à la gestion du risque sanitaire liés à la présence de radionucléides dans les eaux destinées à la consommation humaine, à l'exclusion des eaux conditionnées et des eaux minérales naturelles

Norme : **NF M60-805-4** de décembre 2005 : Énergie nucléaire - Mesure de la radioactivité dans l'environnement - Eau - Partie 4 : mesurage de l'uranium dans l'eau par spectrométrie de masse avec plasma couplé par induction.

4.2- Analyse de la radioactivité émise

Dans le cas de l'analyse isotopique d'un échantillon, les résultats sont exprimés en becquerel par litre.

4.2.1- Mesure des émissions globales

- Mesure des émissions alpha totales : l'uranium 235 et 234 étant des émetteurs alpha, ils sont pris en compte, entre autres, dans cette mesure.

Norme : **NF M60-801** de septembre 2004 : Énergie nucléaire - Mesure de la radioactivité dans l'environnement - Eau - Mesurage de l'indice de radioactivité alpha en équivalent plutonium 239 dans l'eau peu chargée en sels.

- Mesure des émissions bêta totales : elle n'est pas adaptée à la surveillance des teneurs en uranium des eaux.

4.2.2- Mesure des émissions spécifiques pour des radionucléides

Norme : **NF M60-805-5** de décembre 2005 : Énergie nucléaire - Mesure de la radioactivité dans l'environnement - Eau - Partie 5 : mesurage de l'activité et de la concentration de l'uranium dans l'eau par spectrométrie alpha.

Sur la base des activités des différents isotopes de l'uranium mesurés, il est possible de calculer la masse d'uranium correspondante, sachant que la masse due à l'uranium 238 sera prépondérante dans le résultat final.

4.3- Limites de détection et de quantification – Incertitudes analytiques

L'arrêté du 17 septembre 2003 relatif aux méthodes d'analyse des échantillons d'eau et à leurs caractéristiques de performance précise que, dans le cas de l'uranium 234 et 238, la limite de détection ne doit pas dépasser 0,005 Bq/L.

Les données de limites de quantification en uranium pondéral fournies par l'IRSN sont :

- Par spectrométrie alpha : 0,5 µg/L
- Par ICP AES : <10 -70 µg/L
- Par ICP-MS de type quadripôle : 0,01 µg/L

5- Evaluation des expositions

L'exposition à l'uranium peut être respiratoire et par la voie orale.

5.1- Apports par l'air hors exposition professionnelle

Ils sont négligeables, de l'ordre du ng/j selon l'OMS (2004).

5.2- Contamination des aliments et des eaux de boisson par l'uranium

5.2.1- Données de contamination en uranium des aliments (hors eau)

Il n'existe pas de données nationales de contamination en uranium dans les aliments permettant d'estimer des apports journaliers alimentaires (hors eau).

Anke *et al.* (2009) ont montré que les végétaux sauvages et cultivés à proximité immédiate de sites de stockage de déchets en uranium contiennent huit fois plus d'uranium que des végétaux situées à distance de ces sites. Les végétaux à feuille accumulent plus l'uranium que les tubercules, les parties épaisses des tiges, les fruits et les graines qui en stockent moins. Les asperges (50 µg uranium/kg MS) ou les champignons (100 µg uranium/kg MS) présentent de fortes teneurs en uranium.

Certains aliments comme la margarine, le miel et l'orge perlé ont généralement de faibles teneurs en uranium (concentrations comprises entre 0,8 et 1,9 µg uranium/kg matière sèche [MS]).

Généralement, les aliments d'origine animale sont moins contaminés en uranium que les aliments d'origine végétale, mais de fortes concentrations peuvent être retrouvées dans les coquillages et les poissons (Ribera *et al.*, 1996 ; OMS, 2001 ; Anke *et al.*, 2009).

Dans son avis du 25 mars 2009 relatif à l'apport maximal tolérable en uranium naturel par l'alimentation, l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (Efsa) a déterminé les apports journaliers en uranium par l'alimentation (hors eau) à partir des seules données allemandes. Les groupes d'aliments les plus contaminés par l'uranium sont les produits céréaliers (0,08-2,93 µg uranium/kg en moyenne), le sucre, les produits à base de sucre (0,63-3,96 µg uranium/kg en moyenne) et les légumes (1,37-2,54 µg uranium/kg en moyenne).

5.2.2- Données de contamination hydrique en uranium en France

Il existe plusieurs types de données de contamination en uranium de l'eau destinée à la consommation humaine en France.

5.2.2.1- Données de l'IRSN

Dans son rapport DEI/STEME n° 2008-08, l'IRSN signale que 760 valeurs de concentration en uranium sont disponibles entre 2004 et 2007 au service de traitement des échantillons et de métrologie pour l'environnement (STEME) de l'IRSN.

Ces résultats ne sont pas représentatifs de la qualité radiologique de toutes les eaux distribuées en France, mais seulement des analyses réalisées par l'IRSN pour le calcul de la DTI, c'est-à-dire seulement lorsqu'il y avait un dépassement des valeurs guide de l'activité alpha globale et/ou de l'activité bêta globale résiduelle (soit environ 4 % du total national des analyses de radioactivité effectuées dans les eaux destinées à la consommation humaine).

La figure 1 détaille les concentrations en uranium pondéral inférieures à 15 µg/L dans les eaux d'adduction ainsi que la distribution des concentrations en uranium pondéral supérieures à 15 µg/L.

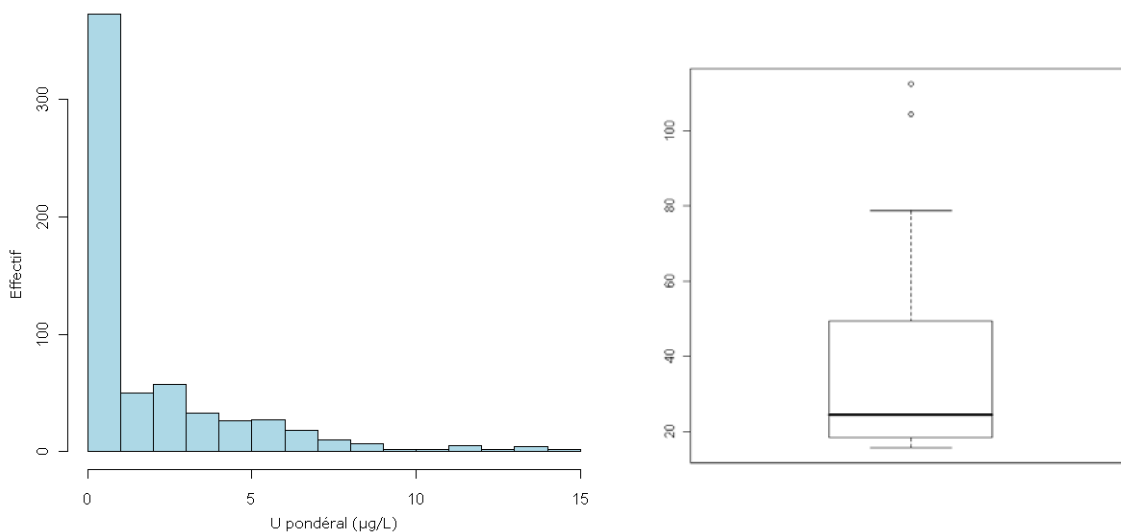


Figure 1 : Histogramme des concentrations en uranium pondéral inférieures à 15 µg/L et boîte à moustaches des concentrations en uranium pondéral (µg/L) supérieures à 15 µg/L dans les eaux d'adduction

Parmi toutes les valeurs confondues (n = 642), 24 sont supérieures à la valeur guide de l’OMS de 15 µg/L. Les échantillons concernés représentent des cas isolés.

En considérant l’ensemble des données disponibles, la médiane des valeurs est de 0,71 µg/L, le 95^{ème} percentile est de 11,44 µg/L.

La figure 2 détaille les concentrations en uranium pondéral inférieures à 15 µg/L ainsi que la distribution des concentrations en uranium pondéral supérieures à 15 µg/L dans les eaux minérales ou thermales.

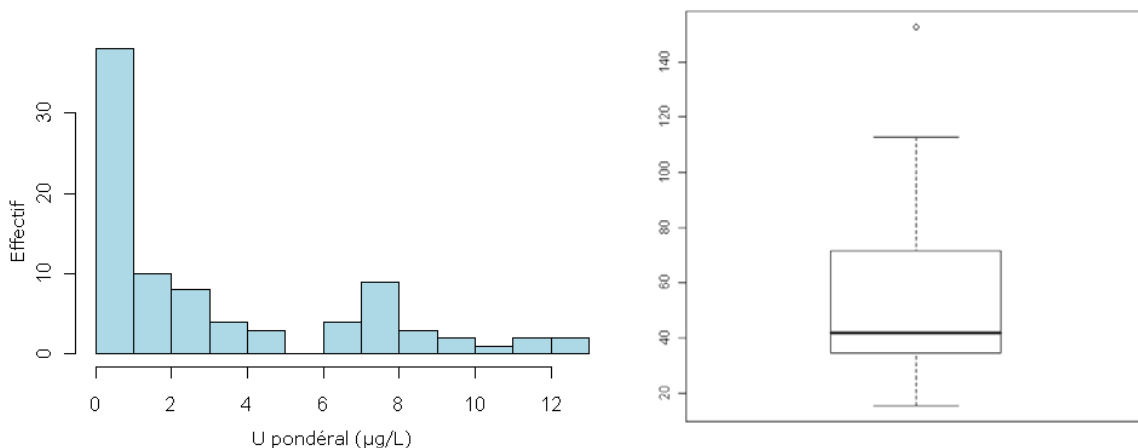


Figure 2 : Histogramme des concentrations en uranium pondéral inférieures à 15 µg/L et boîte à moustaches des concentrations en uranium pondéral (µg/L) supérieures à 15 µg/L dans les eaux minérales ou thermales

Parmi toutes les valeurs confondues (n = 95), 9 sont supérieures à la valeur guide de l’OMS de 15 µg/L. Les échantillons concernés proviennent tous du même département.

En considérant l'ensemble des données disponibles, la médiane des valeurs est de 1,92 µg/L, le 95^{ème} percentile est de 38,07 µg/L. La valeur maximale est de 152,7 µg/L. Les eaux analysées peuvent provenir soit de la ressource (eau non traitée), soit du produit commercial fini. Par conséquent, ces résultats ne sont pas représentatifs de la qualité de l'eau telle que consommée.

5.2.2.2- Données SISE-Eaux (DDASS-DRASS-Ministère de la Santé)

Les résultats de la base SISE-Eaux sont relatifs aux teneurs en uranium (²³⁴U, ²³⁵U et ²³⁸U) exprimées en Bq/L en sortie d'installation de traitement (TTP) entre janvier 2000 et décembre 2008.

Dans la mesure où l'uranium ne fait pas l'objet du contrôle sanitaire, sauf en cas de dépassement des valeurs guide de l'activité alpha globale et/ou de l'activité bêta-globale résiduelle, les résultats relatifs à l'uranium issus du traitement des données de la base SISE-Eaux ne sont pas représentatifs de la qualité de l'ensemble des eaux distribuées en France.

Pour convertir les concentrations en µg/L (uranium pondéral), la formule suivante⁴ a été appliquée pour un même prélèvement :

$$[U (\mu\text{g/L})] = 0,00434 [^{234}\text{U} (\text{Bq/L})] + 12,5 [^{235}\text{U} (\text{Bq/L})] + 80,37 [^{238}\text{U} (\text{Bq/L})]$$

Les résultats inférieurs à une limite de quantification (LoQ) ont été estimés à LoQ/2. Au niveau national, 711 résultats sont disponibles dans la base de données concernant 44 départements. La figure 3 présente les effectifs cumulés des résultats observés dans la base SISE-Eaux en TTP en fonction de la teneur en uranium pondéral.

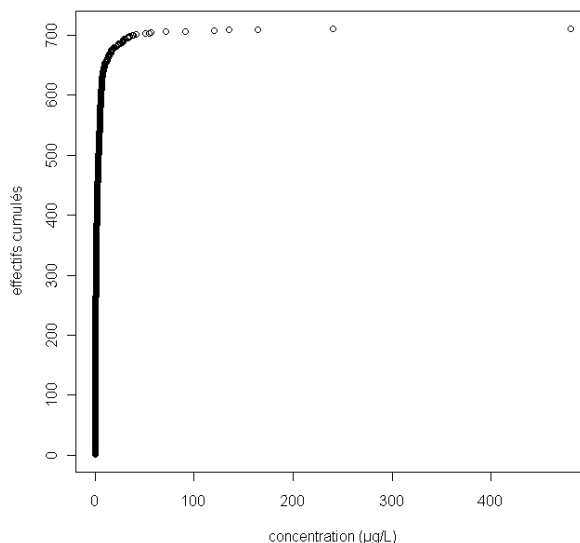


Figure 3 : Effectifs cumulés des résultats observés dans la base SISE-Eaux en TTP en fonction de la teneur en uranium pondéral

Le tableau 2 suivant donne certains percentiles de la distribution des résultats observés dans la base SISE-Eaux entre janvier 2000 et décembre 2008 en sortie d'installation de traitement.

Tableau 2 : Percentiles de la distribution de la contamination des eaux destinées à la consommation humaine (SISE-Eaux 2000-2008 – type d'installation : sortie d'installation de traitement)

Percentile de la distribution	5 %	25 %	50 %	75 %	95 %
Concentration	0,15 µg/L	0,40 µg/L	1,37 µg/L	4,42 µg/L	18,57 µg/L

⁴ 1 Bq/L ²³⁴U équivaut à 0,00434 µg/L ²³⁴U ; 1 Bq/L ²³⁵U équivaut à 12,5 µg/L ²³⁵U et 1 Bq/L ²³⁸U équivaut à 80,37 µg/L ²³⁸U

Sur les 711 résultats disponibles, 43 sont supérieurs à la valeur limite de l’OMS (2004) de 15 µg/L. Les résultats concernés sont des cas isolés.

5.2.2.3- Données du Laboratoire d’Etudes et de Recherches en Hydrologie de l’Afssa relatives aux eaux minérales naturelles (2008)

Les données de contamination des eaux minérales naturelles proviennent de l’exploitation des données de l’enquête du Laboratoire d’Etudes et de Recherches en Hydrologie de l’Afssa menée en 2008. Soixante-treize eaux minérales naturelles ont été analysées avec 18 valeurs quantifiées en uranium. Seules deux eaux minérales naturelles présentent des teneurs en uranium pondéral supérieures à la valeur limite de l’OMS (2004) de 15 µg/L. La figure 4 présente les résultats de cette enquête.

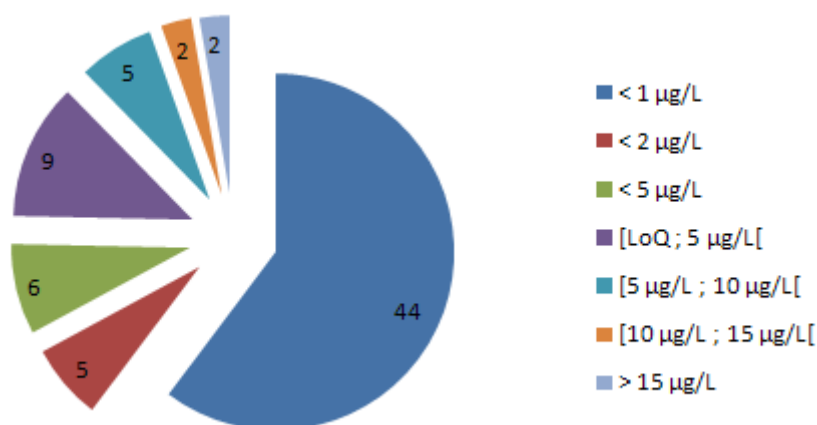


Figure 4 : Répartition des classes de concentration en uranium pondéral dans les eaux minérales naturelles (Laboratoire d’Etudes et de Recherches en Hydrologie de l’Afssa, 2008)

5.3- Part de l’exposition hydrique à l’uranium par rapport à l’exposition totale

Dans son avis du 25 mars 2009 relatif à l’ « apport maximal tolérable en uranium naturel par l’alimentation, et en particulier par les eaux minérales naturelles », l’Efsa estime les apports journaliers alimentaires en uranium naturel.

Les données de consommation sont issues de la base de données européennes de la consommation alimentaire (Efsa’s Consise European Food Consumption Database, 2008).

Les données de contamination ont été croisées avec les données de consommation pour estimer les apports journaliers en uranium naturel.

Pour les apports liés à la consommation de thé, de café, de bière et autres boissons non alcoolisées, les données de consommation ont été croisées avec les données de contamination de l’eau destinée à la consommation humaine.

Quatre scénarii d’exposition ont été retenus par l’Efsa pour prendre en compte la variabilité des données de contamination et de consommation :

- contamination moyenne et consommation moyenne (scénario 1),
- contamination moyenne et 95^{ème} percentile de la distribution de la consommation (scénario 2),
- 95^{ème} percentile de la distribution de la contamination et consommation moyenne (scénario 3),
- 95^{ème} percentile de la distribution de la contamination et 95^{ème} percentile de la distribution de la consommation (scénario 4).

Les résultats sont exposés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Médianes des valeurs d'exposition estimées ($\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$) à l'uranium pour l'ingestion d'eau et d'aliments selon quatre scénarii (d'après Efsa, 2009)

	Scénario 1		Scénario 2		Scénario 3		Scénario 4	
	Borne inf ⁵ .	Borne sup ⁶ .	Borne inf.	Borne sup.	Borne inf.	Borne sup.	Borne inf.	Borne sup.
Eau du robinet	0,009	0,009	0,03	0,03	0,037	0,037	0,13	0,13
Eau embouteillée	0,004	0,004	0,015	0,015	0,017	0,017	0,07	0,07
Thé, café, bière, boissons non alcoolisées	0,025	0,025	0,059	0,059	0,108	0,108	0,258	0,258
Eau totale	0,043	0,043	0,082	0,082	0,186	0,186	0,355	0,355
Aliments totaux	0,009	0,04	0,016	0,066	0,036	0,087	0,063	0,143
Exposition alimentaire totale	0,052	0,085	0,092	0,135	0,222	0,275	0,393	0,452
% Eau totale / Exposition alimentaire totale	83 %	50 %	89 %	61 %	84 %	68 %	90 %	78 %

La part de l'exposition hydrique sur l'exposition totale à l'uranium varie entre 50 % et 90 % selon le scénario et les hypothèses retenues sur le traitement des données de contamination censurées. En l'absence de données nationales de contamination des aliments, le groupe de travail retient une part de l'exposition hydrique sur l'exposition totale à l'uranium de 80 %, approche retenue par l'OMS en 2004 qui estime que le choix de cette part est appuyé par les faibles apports journaliers en uranium par les aliments (entre 1 et 4 $\mu\text{g}/\text{j}$). Ce pourcentage est relativement représentatif de l'évaluation de l'exposition de l'avis de l'Efsa du 25 mars 2009.

6- Effets sur la santé

L'Efsa a été saisie par le BfR allemand d'une demande d'avis relatif à l'apport maximal tolérable en uranium naturel par l'alimentation, et en particulier par les eaux minérales naturelles, qui n'entraînerait pas de risque sanitaire pour le consommateur en Europe. Cet avis du 25 mars 2009 porte sur la toxicité chimique de l'uranium naturel. L'évaluation des risques radiologiques de l'uranium naturel a été confiée au groupe d'experts 31 du Comité de l'Energie Atomique Européen (EURATOM).

6.1- Métabolisme de l'uranium

L'absorption gastro-intestinale de l'uranium est relativement faible par ingestion (< 5 % de la dose ingérée) aussi bien chez l'animal adulte que chez l'homme adulte.

La Commission Internationale en Radioprotection (ICRP 100, 2006) indique que la valeur de 2 % est retenue pour la fraction d'absorption gastro-intestinale des formes solubles de l'uranium, et de 0,2 % pour les formes insolubles. D'après les études chez l'animal, l'uranium ingéré est plus efficacement absorbé chez les nouveau-nés que chez les adultes. Aucune donnée n'est disponible chez l'homme, néanmoins cette spécificité a été prise en compte par la Commission Internationale en Radioprotection (ICRP 69, 1995) dans son estimation des risques. La fraction d'absorption gastro-intestinale peut être augmentée en fonction des conditions du régime alimentaire (Sullivan *et al.*, 1986).

Quelle que soit la voie d'exposition, l'uranium se distribue dans l'organisme par le sang et est rapidement absorbé au niveau de certains tissus ou excrété dans les urines.

Environ un tiers de l'uranium absorbé est retenu par l'organisme 10 jours après administration, initialement dans le rein et dans le foie, puis redistribué dans le squelette. L'uranium est donc susceptible de s'accumuler dans l'organisme.

⁵ Les résultats de contamination inférieurs à la LoD ont été pris égaux à 0 et les résultats compris entre la LoD et la LoQ ont été pris égaux à la LoD.

⁶ Les résultats de contamination inférieurs à la LoD ont été pris égaux à la LoD et les résultats compris entre la LoD et la LoQ ont été pris égaux à la LoQ.

L'ICRP considère qu'une répartition typique après exposition à l'uranium environnemental est de 90 µg avec 66 % contenu dans le squelette, 16 % dans le foie, 8 % dans les reins et 10 % dans les autres tissus.

Après ingestion, la partie non absorbée de l'uranium est éliminée *via* les fèces et la partie absorbée est éliminée dans les urines.

6.2- Effets sur la santé de l'uranium appauvri et de l'uranium naturel

Dans cette section, seules les données de toxicité sub-chronique et chronique sont examinées avec administration dans l'eau de boisson. Il n'y a pas de différence entre la toxicité chimique de l'uranium naturel et de l'uranium appauvri. Par conséquent, les données toxicologiques et épidémiologiques de l'uranium naturel et appauvri sont prises en compte pour la caractérisation de la chimiotoxicité de l'uranium.

6.2.1- Toxicité rénale

Du fait du tropisme de l'uranium, les reins, et plus précisément les tubules contournés proximaux, sont reconnus comme les principaux organes cibles de l'uranium.

En cas d'exposition à fortes doses d'uranium (supérieures à 100 mg/kg p.c.) des néphropathies sévères touchant les tubules proximaux ainsi que les structures glomérulaires sont induites chez l'animal (Domingo *et al.*, 1987).

Le tableau 4 présente les résultats des études sur l'animal relatives à la toxicité rénale sub-chronique et chronique avec administration dans l'eau de boisson. En particulier, l'étude de Gilman *et al.* (1998a) est rapportée car elle est le plus souvent retenue comme étude pivot dans l'élaboration des valeurs toxicologiques de référence de l'uranium naturel au niveau international. Une revue de la littérature permet de consolider les données citées dans l'avis de l'Efsa avec celles de Donnadieu-Claraz *et al.* (2007), Tissandié *et al.* (2007), Souidi *et al.* (2005), Taulan *et al.* (2004) et Ortega *et al.* (1989).

Les données épidémiologiques chez les individus adultes exposés à l'uranium naturel à partir de l'eau de boisson ont montré des associations entre l'exposition et différents biomarqueurs de la fonction rénale (Mao *et al.*, 1995 ; Limson-Zamora, 1998 ; Kurttio *et al.*, 2002 ; Magdo *et al.*, 2007).

Cependant, en raison d'insuffisances méthodologiques de ces études, les données épidémiologiques relatives à la toxicité rénale de l'uranium naturel ne permettent pas d'établir une valeur toxicologique de référence chronique.

6.2.2- Toxicité sur la reproduction et le développement

Dans son avis du 25 mars 2009, l'Efsa résume les principales études par voie orale chez le rongeur relatives aux effets de l'uranium sur la reproduction et le développement. Le tableau 5 retient parmi ces études celles qui relèvent d'une administration d'uranium naturel ou appauvri *via* l'eau de boisson. Un examen de la littérature permet de consolider les données retenues par l'Efsa avec celles des articles de Albina *et al.* (2007) ; Linares *et al.* (2007) ; Grignard *et al.* (2008) et Kundt *et al.* (2009).

Les effets sur la fertilité rapportés chez l'animal surviennent à des doses d'uranium supérieures à celles relatives aux effets rénaux.

Une seule étude teste des concentrations inférieures à 100 µg/L d'uranium dans l'eau de boisson administrée aux animaux (Raymond Wish *et al.*, 2007). Cependant, la méthodologie et les résultats sont critiquables.

6.2.3- Toxicité sur le système nerveux central

Le tableau 6 présente les résultats des études de toxicité sub-chronique et chronique sur le système nerveux central suite à l'administration d'uranium appauvri ou d'uranium naturel dans l'eau de boisson des animaux.

Les effets sur le système nerveux central (essentiellement cognitifs) rapportés chez l'animal surviennent à des doses d'uranium supérieures à celles relatives aux effets rénaux.

6.2.4- Toxicité sur l'os

Kurttio *et al.* (2005) montrent des effets de l'uranium appauvri ou de l'uranium naturel sur la croissance osseuse. Aucune étude n'est disponible sur la toxicité sur l'os dans des modèles animaux après administration par voie orale (il existe en revanche des données avec administration par implantation musculaire). La concentration testée est de 40 mg/L, donc supérieure aux valeurs limites dans les eaux destinées à la consommation humaine.

6.2.5- Autres effets

Le tableau 7 présente les résultats des études sur l'animal de toxicité sub-chronique et chronique avec administration *via* l'eau de boisson pour les effets autres que sur le rein, le système nerveux central, l'os, la reproduction et le développement comme une modification du métabolisme de la vitamine D.

6.2.6- Génotoxicité et mutagénèse

Dans son avis du 25 mars 2009 relatif à l'uranium dans les aliments et en particulier dans les eaux minérales naturelles, l'Efsa rapporte les quelques résultats d'études *in vitro* qui suggèrent le potentiel génotoxique de l'uranium. Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'existe pas de donnée de génotoxicité et de mutagénèse *in vivo*.

6.2.7- Cancérogénicité

Jusqu'à présent, aucune étude de cancérogénicité n'a été menée chez le rongeur par ingestion d'uranium sous forme soluble ou insoluble. Le présent rapport est relatif à la toxicité chimique de l'uranium naturel et ne traite pas de la toxicité radiologique de cet élément.

6.3- Bilan

Les données épidémiologiques ne peuvent pas être retenues comme études pivot pour l'élaboration des valeurs toxicologiques de référence en l'absence de causalité établie.

Les données animales disponibles montrent que les effets rénaux peuvent être proposés comme effets critiques dans l'élaboration des valeurs toxicologiques de référence. Pour ces effets, il existe une seule étude menée avec un large spectre de doses qui examine des effets délétères : celle de Gilman *et al.* (1998a).

Des effets sur d'autres systèmes physiologiques (système reproducteur, SNC, os) sont rapportés mais avec des doses d'uranium plus élevées.

Finalement, l'étude de Gilman *et al.* (1998a) est retenue par le groupe de travail « non conformités » de l'Afssa comme étude pivot pour l'élaboration de la valeur toxicologique de référence chronique de l'uranium naturel.

Tableau 4 : Etudes de toxicité rénale sub-chronique et chronique avec administration d'uranium dans l'eau de boisson chez l'animal

Modèle animal	Forme physico-chimique	Concentration dans l'eau	Dose d'exposition	Durée d'exposition	Dose limite	Effets biologiques	Références
Rat adulte	Nitrate d'uranyle	40 mg/L	2 mg/kg p.c./j	9 mois	DMENO : 2 mg/kg p.c./j	Lésions histologiques Lésions glomérulaire et interstitielles du tubule et augmentation de l'accumulation du fer Effets moléculaires Métabolisme du fer	Berradi <i>et al.</i> 2008
Rat adulte	Nitrate d'uranyle	40 mg/L	2 mg/kg p.c./j	6, 9, 12, 18 mois	DMENO : 2 mg/kg p.c./j	Lésions histologiques Augmentation du nombre de vésicules avec des inclusions granulaires denses contenant du fer	Donnadieu-Claraz <i>et al.</i> 2007
Rat adulte	Nitrate d'uranyle	40 mg/L	2 mg/kg p.c./j	9 mois	DMENO : 2 mg/kg p.c./j	Effets moléculaires Diminution de l'ARNm des récepteurs nucléaires et des gènes cibles de la vitamine D	Tissandié <i>et al.</i> 2007
Rat adulte	Acétate d'uranyle	200 ; 400 ; 800 mg/L	10 ; 20 ; 40 mg/kg p.c./j	3 mois	DMENO : 10 mg/kg p.c./j	Effets moléculaires Augmentation en molécules pro-oxydantes	Linares <i>et al.</i> 2006
Rat adulte	Nitrate d'uranyle	40 mg/L	2 mg/kg p.c./j	9 mois	DMENO : 2 mg/kg p.c./j	Effets moléculaires Augmentation de l'ARNm de récepteurs nucléaires et du cytochrome P450	Souidi <i>et al.</i> 2005
Souris adulte	Nitrate d'uranyle	80 ; 160 mg/L	16 ; 32 mg/kg p.c./j	4 mois	DMENO : 16 mg/kg p.c./j	Effets moléculaires Gènes impliqués dans le stress oxydant, transporteurs d'ions et biosynthèse	Taulan <i>et al.</i> 2004
Lapin adulte	Nitrate d'uranyle	0,96 ; 4,8 ; 24 ; 120 ; 600 mg/L	0,09 ; 0,45 ; 2,25 ; 11 ; 56 mg/kg p.c./j	3 mois	DMENO : 0.09 mg/kg p.c./j	Lésions histologiques Changements du tubule rénal	Gilman <i>et al.</i> 1998b
Rat adulte	Nitrate d'uranyle	0,96 ; 4,8 ; 24 ; 120 ; 600 mg/L	0,06 ; 0,3 ; 1,5 ; 7,5 ; 37,5 mg/kg p.c./j	4 semaines, 3 mois	DMENO : 0.06 mg/kg p.c./j	Lésions histologiques Lésions glomérulaire et interstitielles du tubule	Gilman <i>et al.</i> 1998a
Rat post sevrage	Acétate d'uranyle	6,25 ; 12,5 ; 25 ; 50 mg/L	2 ; 4 ; 8 ; 16 mg/kg p.c./j	4 semaines	DSENO : 8 mg/kg p.c./j	Lésions histologiques Lésions tubulaires à 1 semaine et lésions glomérulaire et interstitielles du tubule à 52 semaines	Ortega <i>et al.</i> 1989

Tableau 5 : Etudes de toxicité sub-chronique et chronique sur la reproduction et le développement avec administration d'uranium dans l'eau de boisson chez l'animal

Modèle animal	Forme physico-chimique	Concentration dans l'eau	Dose d'exposition	Durée d'exposition	Dose limite	Effets biologiques	Références
Souris adulte	Nitrate d'uranyle	20 ; 40 ; 80 mg/L	2,5 ; 5 ; 10 mg/kg p.c./j	40 jours	DMENO : 2,5 mg/kg p.c./j	Qualité des ovocytes Pas de modification dans le nombre d'ovocytes ovulés mais augmentation des dysmorphies ovocytaires	Kundt <i>et al.</i> 2009
Souris adulte	Nitrate d'uranyle	10 ; 20 ; 40 mg/L	1,9 ; 3,8 ; 7,6 mg/kg p.c./j	49 jours	DSENO : 1,9 mg/kg p.c./j	Qualité des ovocytes Pas de modification dans le nombre d'ovocytes mais augmentation des anomalies	Feugier <i>et al.</i> 2008
Rat adulte	Nitrate d'uranyle	40 mg/L	2 mg/kg p.c./j	9 mois	DSENO : > 2 mg/kg p.c./j	Niveau hormonal Pas d'effet sur les niveaux de testostérone et de 17- β œstradiol	Grignard <i>et al.</i> 2008
Souris adulte	Nitrate d'uranyle	5 ; 50 ; 400 mg/L	1,25 ; 12,5 ; 100 mg/kg p.c./j	3 mois	DMENO : 1,25 mg/kg p.c./j	Fertilité chez la femelle Changement de taille des follicules ovariens	Arnault <i>et al.</i> 2008
Souris <i>in utero</i>	Nitrate d'uranyle	5 ; 50 ; 400 mg/L	1,25 ; 12,5 ; 100 mg/kg p.c./j	+ 3 mois de réversion	DMENO : 1,25 mg/kg p.c./j	Fertilité chez la femelle Changement de taille des follicules ovariens	Arnault <i>et al.</i> 2008
Souris immature	Nitrate d'uranyle	0,5 ; 2,5 ; 12,5 ; 60 mg/L	0,06 ; 0,31 ; 1,56 ; 7,5 mg/kg p.c./j	30 jours	DMENO : 0,06 mg/kg p.c./j	Fertilité chez la femelle Changement de taille des follicules ovariens	Raymond-Whish <i>et al.</i> 2007
Souris <i>in utero</i>	Nitrate d'uranyle	0,5 ; 2,5 ; 12,5 ; 60 mg/L	0,06 ; 0,31 ; 1,56 ; 7,5 mg/kg p.c./j	30 jours après accouplement + gestation	DSENO : 0,31 mg/kg p.c./j	Fertilité chez la femelle Changement de taille des follicules ovariens	Raymond-Whish <i>et al.</i> 2007
Rat adulte	Acétate d'uranyle	200 ; 400 ; 800 mg/L	10 ; 20 ; 40 mg/kg p.c./j	3 mois	DMENO : 10 mg/kg p.c./j	Effets moléculaires Augmentation en molécules pro-oxydantes	Linares <i>et al.</i> 2007
Rat <i>in utero</i>	Acétate d'uranyle	200 ; 400 ; 800 mg/L	10 ; 20 ; 40 mg/kg p.c./j	14 ^{ème} jour de gestation	DSENO : 20 mg/kg p.c./j	Paramètres de gestation Augmentation de la masse de l'utérus gravide	Albina <i>et al.</i> 2005
Rat adulte	Acétate d'uranyle	200 ; 400 ; 800 mg/L	10 ; 20 ; 40 mg/kg p.c./j	3 mois	DMENO : 10 mg/kg p.c./j	Fertilité Diminution du taux de grossesse et diminution du nombre de spermatozoïdes Lésions histologiques Quelques altérations interstitielles et tubulaires	Linares <i>et al.</i> 2005
Souris adulte	Acétate d'uranyle	80 ; 160 ; 320 ; 640 mg/L	10 ; 20 ; 40 ; 80 mg/kg p.c./j	2 mois	Fertilité DMENO : 10 mg/kg p.c./j Histologie DSENO : 40 mg/kg p.c./j	Fertilité Diminution du taux de grossesse Lésions histologiques Altérations interstitielles et tubulaires à la plus forte dose	Llobet <i>et al.</i> 1991

Tableau 6 : Etudes de toxicité sub-chronique et chronique pour les effets sur le système nerveux central avec administration d'uranium dans l'eau de boisson chez l'animal

Modèle animal	Forme physico-chimique	Concentration dans l'eau	Dose d'exposition	Durée d'exposition	Dose limite	Effets biologiques	Références
Rat adulte	Nitrate d'uranyle	40 mg/L	2 mg/kg p.c./j	9 mois	DMENO : 2 mg/kg p.c./j	Effets moléculaires Augmentation en molécules anti-oxydantes	Lestaevel <i>et al.</i> 2009
Rat adulte	Nitrate d'uranyle	40 mg/L	2 mg/kg p.c./j	9 mois	DMENO : 2 mg/kg p.c./j	Effets moléculaires Gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol dans le SNC	Racine <i>et al.</i> 2009
Rat adulte	Acétate d'uranyle	200 ; 400 ; 800 mg/L	10 ; 20 ; 40 mg/kg p.c./j	3 mois	DMENO : 10 mg/kg p.c./j	Effets moléculaires Augmentation en molécules pro-oxydantes	Linares <i>et al.</i> 2006
Rat <i>in utero</i>	Acétate d'uranyle	800 ; 1600 mg/L	40 ; 80 mg/kg p.c./j	3 mois	DSENO : 40 mg/kg p.c./j	Effets cognitifs Légers troubles de la mémoire	Sanchez <i>et al.</i> 2006
Rat <i>in utero</i>	Acétate d'uranyle	200 ; 400 ; 800 mg/L	10 ; 20 ; 40 mg/kg p.c./j	3 mois	DSENO : 10 mg/kg p.c./j	Effets cognitifs Légers troubles de la mémoire	Albina <i>et al.</i> 2005
Rat adulte	Nitrate d'uranyle	40 mg/L	2 mg/kg p.c./j	1, 5, 6, 9 mois	DMENO : 2 mg/kg p.c./j	Neurotransmetteurs Diminution des niveaux de neurotransmetteurs dans le cerveau	Bussy <i>et al.</i> 2006
Rat adulte	Acétate d'uranyle	75 ; 150 mg/L	25 ; 50 mg/kg p.c./j	2 semaines ou 6 mois	DSENO : 25 mg/kg p.c./j	Effets cognitifs Locomotion Effets moléculaires Augmentation en molécules pro-oxydantes	Briner <i>et al.</i> 2005

Tableau 7 : Etudes de toxicité sub-chronique et chronique pour les autres effets avec administration d'uranium dans l'eau de boisson chez l'animal

Modèle animal	Forme physico-chimique	Concentration dans l'eau	Dose d'exposition	Durée d'exposition	Dose limite	Effets biologiques	Références
Rat adulte	Nitrate d'uranyle	40 mg/L	2 mg/kg p.c./j	3, 6, 9 mois	DMENO : 2 mg/kg p.c./j	Population des cellules immunitaires Modification du nombre de mastocytes, neutrophiles et macrophages dans la paroi intestinale Synthèse de l'oxyde nitrique inhibition	Dublineau <i>et al.</i> 2007
Rat adulte	Nitrate d'uranyle	40 mg/L	2 mg/kg p.c./j	6, 9 mois	> 2 mg/kg p.c./j	Fonctions des plaques de Peyer Pas d'effet	Dublineau <i>et al.</i> 2006
Rat adulte	Nitrate d'uranyle	40 mg/L	2 mg/kg p.c./j	9 mois	DMENO : 2 mg/kg p.c./j	Effets anti-vitaminiques Diminution du niveau de vitamine D plasmatique	Tissandié <i>et al.</i> 2007

7- Valeurs toxicologiques de référence

OMS (2004)

L'étude pivot retenue par l'OMS pour établir la dose journalière tolérable de l'uranium est une étude de trois mois chez le rat Sprague Dawley (Gilman *et al.*, 1998a). Des groupes de 15 rats mâles et 15 rats femelles sont exposés *via* l'eau de boisson à du nitrate d'uranyle à des concentrations de 0 ; 0,96 ; 4,8 ; 24 ; 120 ; 600 mg UN/L (doses équivalentes d'uranium de < 0,0001 ; 0,06 ; 0,31 ; 1,52 ; 7,54 ; 36,73 mg/kg p.c./j pour les mâles et des doses de < 0,0001 ; 0,09 ; 0,42 ; 2,01 ; 9,98 et 53,56 mg/kg p.c./j pour les femelles). Des modifications histopathologiques sont observées principalement dans le foie et les reins. Les atteintes rénales sont les plus significatives. Chez les mâles, les effets rénaux observés sont une vésiculation du noyau et une vacuolisation cytoplasmique des cellules tubulaires, ainsi qu'une dilatation de tubules rénaux. Au dessus de la dose de 0,31 mg/kg p.c./j chez le mâle, d'autres effets significatifs ont été rapportés : scléroses glomérulaires, déplacement apical des noyaux de l'épithélium tubulaire proximal et dégranulation cytoplasmique. Chez les femelles, les changements rénaux observés sont une vésiculation des noyaux de l'épithélium tubulaire (à toutes les doses) et une anisocaryose (à toutes les doses, à partir de 0,42 mg/kg p.c./j). Les changements les plus importants chez les femelles sont toutefois une sclérose capsulaire des glomérules et une sclérose des fibres de réticuline des membranes interstitielles. Ces changements sont survenus à toutes les doses et sont considérés comme des « lésions irréparables ». En retenant comme effet critique les lésions rénales du tubule contourné proximal, une DMENO de 0,06 mg/kg p.c./j a été définie pour les mâles (équivalent à 0,09 mg/kg p.c./j pour les femelles). La raison de cette différence de sensibilité entre les mâles et les femelles n'est pas bien comprise ; elle ne semble pas due à des différences pharmacocinétiques, car l'accumulation d'uranium dans le tissu rénal ne diffère pas de façon significative entre les deux sexes à toutes les doses et les femelles ont reçu une dose moyenne pondérée en fonction du temps plus élevée que les mâles. En appliquant un facteur de sécurité de 100 (10 pour l'incertitude inter-espèces et 10 pour la variabilité intra-espèce), l'OMS établit une DJT de **0,6 µg/kg p.c./j**. En raison de la faible demi-vie de l'uranium dans les reins (environ 15 jours) et des effets rénaux minimes rapportés, l'OMS n'a pas jugé nécessaire d'appliquer un facteur de sécurité supplémentaire qui aurait pu être attendu du fait de l'utilisation d'une DMENO plutôt que d'une DSENO. En effet, les études épidémiologiques ne montrent pas une exacerbation des effets néphrotoxiques après une exposition continue.

Santé Canada (2001)

L'élaboration de la valeur toxicologique de référence de l'uranium par Santé Canada est la même que celle de l'OMS en 2004, soit **0,6 µg/kg p.c./j**.

ATSDR (1999)

L'étude pivot retenue par l'ATSDR pour l'élaboration d'une valeur toxicologique de référence par voie orale est celle de Gilman *et al.* (1998b). Cette « MRL intermédiaire » couvre le risque lié à une exposition chronique.

Des groupes de lapins Nouvelle-Zélande (10 par sexe et par dose) ont été exposés au nitrate d'uranyle *via* l'eau de boisson pendant 3 mois à des concentrations de 0 ; 0,96 ; 4,8 ; 24 ; 120 ; 600 mg UN/L (doses équivalentes de < 0,001 ; 0,05 ; 0,20 ; 0,88 ; 4,82 et 28,70 mg/kg p.c./j) pour les mâles et de 0 ; 4,8 ; 24 et 600 mg UN/L (doses équivalentes de < 0,001 ; 0,49 ; 1,32 et 43,02 mg/kg p.c./j) pour les femelles. Durant l'étude, quatre mâles ont montré une infection à *Pasteurella multocida* et ont été exclus de l'étude. Deux autres mâles sont morts prématurément dans le groupe le plus fortement exposé (entérite mucoïde et atteinte rénale aiguë). Deux autres ont été soustraits de l'étude suite à une obstruction du tractus gastro-intestinal par une boule de poils. Une DMENO de 0,05 mg/kg p.c./j a été retenue sur la base d'effets rénaux. Chez les mâles à cette dose, les effets suivants sont rapportés : vacuolisation cytoplasmique, anisocaryose, vésiculation des noyaux, pycnose, dilatation, atrophie tubulaire et sclérose réticulinique. Un facteur d'incertitude de 30 est appliqué (3 pour le fait d'utiliser une DMENO et 10 pour la variabilité intraspécifique). Finalement la VTR retenue par l'ATSDR est de **2 µg/kg p.c./j** (« MRL intermédiaire »).

US EPA (1998)

L'étude pivot retenue par l'US EPA pour l'élaboration de la valeur toxicologique de référence chronique pour les effets non cancérogènes est celle de Gilman *et al.* (1998a). Comme l'OMS, l'US EPA identifie une DMENO à 0,06 mg U/kg/j pour les effets rénaux chez le rat mâle. Après application d'un facteur d'incertitude de 3 pour l'extrapolation inter-espèce, 10 pour la variabilité intraspécifique, 1 pour l'utilisation d'une étude subchronique et 3 pour l'utilisation d'une DMENO, la VTR finalement retenue (RfD) est de **0,6 µg/kg/j**.

OEHHA (2001)

L'OEHHA a retenu l'étude de Gilman *et al.* (1998a) pour l'élaboration de la valeur toxicologique de référence chronique pour les effets non cancérogènes à partir de la DMENO de 0,06 mg/kg/j. En appliquant un facteur d'incertitude de 3000 (3 pour le fait d'utiliser une DMENO, 100 pour l'incertitude inter et intraspécifique et 10 pour l'utilisation d'une étude subchronique). La VTR ainsi calculée est de **0,02 µg/kg/j**.

L'OEHHA met en parallèle ces résultats avec une étude réalisée par Santé Canada en 1998 dans laquelle les effets rénaux liés à une exposition à l'uranium ont été étudiés chez des individus vivant à Kitigan Zibi (village du Québec). Ce village est alimenté par de l'eau provenant de puits contaminés par l'uranium à des teneurs de 10 à 1418 µg/L. L'exposition à l'uranium a été mesurée en dosant l'uranium excrété dans les urines. Les effets sur la fonction rénale ont été déterminés par l'analyse dans des échantillons d'urine d'une grande variété de paramètres et d'enzymes, dont le volume, la gravité spécifique, la γ GT (gamma-glutamyltransférase) et la β MG (bêta-2-microglobuline). Les données montrent que les expositions relatives à une excrétion urinaire d'uranium inférieure à 12 µg/j n'ont pas d'effet sur les niveaux de β MG urinaire. Cette dose de 12 µg/j est donc retenue comme un niveau d'exposition qui correspond à une dose sans effet observable (DSEO). L'application d'un facteur d'incertitude de 10 pour prendre en compte la variabilité intraspécifique conduit à une dose de 1,2 µg/j qui appuie les données expérimentales.

En conclusion, les valeurs toxicologiques de référence proposées par différents organismes sont récapitulées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Récapitulatif des valeurs toxicologiques de référence proposées par différents organismes.

Source	VTR	DMENO (µg/kg pc/j)	FS	Valeur VTR (µg/kg pc/j)	Etude	Population	Effet
US EPA (1998)	RfD	60	3 inter-espèce 10 intra-espèce 3 DMENO	0,6	Gilman <i>et al.</i> (1998a)	Rats	Effets rénaux
ATSDR (1999)	MRL intermédiaire	50	3 DMENO 10 intra-espèce	2	Gilman <i>et al.</i> (1998b)	Lapin	Effets rénaux
Santé Canada (2003)	DJT	60	10 inter-espèce 10 intra-espèce	0,6	Gilman <i>et al.</i> (1998a)	Rats	Effets rénaux
OEHHA (2001)	-	60	10 inter-espèce 10 intra-espèce 10 étude subchronique 3 DMENO	0,02	Gilman <i>et al.</i> (1998a)	Rats	Effets rénaux
OMS (2005)	DJT	60	10 inter-espèce 10 intra-espèce	0,6	Gilman <i>et al.</i> (1998a)	Rats	Effets rénaux

Bilan : La VTR de l'ATSDR n'est pas retenue par le groupe de travail « non conformités » en raison de morbidité et mortalité anormalement élevées rapportées dans le groupe d'animaux mâles témoins. La VTR de l'OEHHA n'est pas retenue en raison de son fort facteur de sécurité de 3000 qui semble surévaluer les incertitudes. Finalement, l'Afssa retient la VTR de l'OMS de **0,6 µg/kg p.c./j**. Cette VTR a aussi été retenue par l'Efsa dans son avis du 25 mars 2009.

8- Valeurs de référence dans l'eau

Concernant l'eau du réseau public de distribution, l'uranium pondéral ne figure pas dans l'arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine.

Plusieurs recommandations et valeurs paramétriques sont retrouvées dans la littérature. Ces valeurs sont récapitulées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Valeurs de référence de l'uranium pondéral dans l'eau de boisson proposées par différents organismes

Source	Valeur toxicologique de référence	% de la VTR attribuée à l'eau de boisson	Masse corporelle individuelle (kg)	Consommation journalière d'eau	Valeur limite dans l'eau
US EPA (2000)	0,6 µg/kg p.c./j	80 %	70	2 L/j	20 µg/L mais valeur à 30 µg/L après considération « coût / bénéfice »
OEHHA (2001)	0,02 µg/kg p.c./j	40 %	70	2 L/j	0,3 µg/L mais valeur à 0,5 µg/L basé sur les effets radiologiques
Santé Canada (2003)	0,6 µg/kg p.c./j	35 %	70	1,5 L/j	10 µg/L mais valeur à 20 µg/L après considération « coût / bénéfice »
OMS (2004)	0,6 µg/kg p.c./j	80 %	60	2 L/j	15 µg/L

L'Afssa propose de retenir la valeur limite dans l'eau provisoire de l'OMS élaborée en 2004 de 15 µg/L. Cette proposition devra être reconsidérée si de nouvelles données toxicologiques ou d'exposition (notamment par l'alimentation) venaient modifier les éléments actuellement disponibles.

9- Comparaison des apports journaliers à la part hydrique de l'apport journalier tolérable

En l'absence d'estimation des apports journaliers en uranium par les aliments (hors eau), les apports hydriques estimés pour différentes concentrations en uranium dans les eaux destinées à la consommation humaine sont comparés à la part hydrique de l'apport journalier tolérable.

Les hypothèses formulées sont les suivantes :

- l'approche retenue en 2004 par l'OMS conduit à définir la part hydrique de l'apport journalier tolérable arrondie à 30 µg/j (pour un individu de 60 kg et en affectant 80 % de la VTR de 0,6 µg/kg p.c./j à l'exposition hydrique) ;
- le calcul des apports par l'eau de boisson est réalisé pour les adultes sur la base d'une hypothèse de consommation d'eau par individu de 2 L/j, représentative de la consommation d'eau des plus forts consommateurs.

La figure 5 présente les apports hydriques en uranium naturel pour une concentration croissante dans l'eau destinée à la consommation humaine, considérant un individu adulte consommant 2 L/j d'eau.

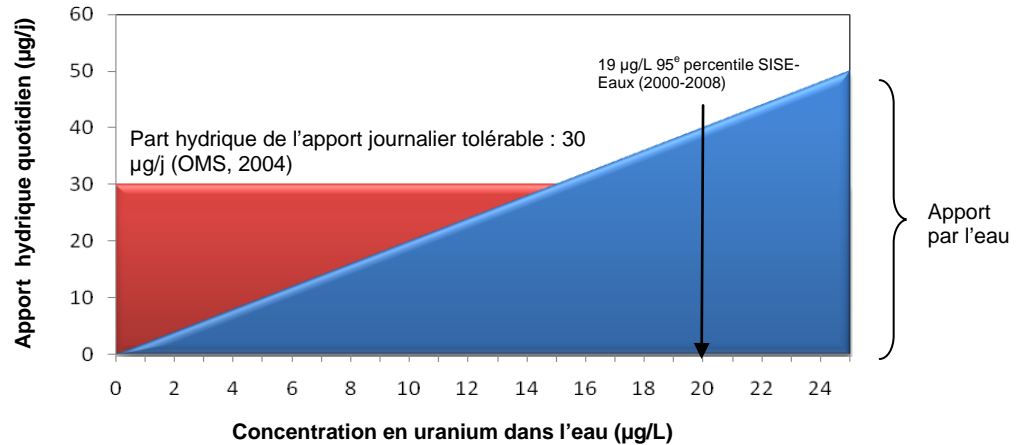


Figure 5 : Apport en uranium *via* l'eau pour une concentration croissante – individu adulte consommant 2 L/j d'eau.

Ainsi, il apparaît qu'à la concentration de 19 µg/L en uranium naturel dans l'eau de boisson (percentile 95 des estimations de concentrations en uranium pondéral à partir des résultats des activités spécifiques aux isotopes de l'uranium renseignés dans la base de données SISE-Eaux entre 2000 et 2008), les apports hydriques sont supérieurs à la part hydrique de l'apport journalier tolérable de 30 µg/j pour un individu adulte.

Néanmoins, les résultats relatifs à l'uranium issus du traitement des données de la base SISE-Eaux supérieurs à 15 µg/L sont des cas isolés et ne sont pas représentatifs de la qualité de l'ensemble des eaux distribuées en France car ces mesures ne font l'objet du contrôle sanitaire qu'en cas de dépassement des valeurs guide de l'activité alpha globale et/ou de l'activité bêta-globale résiduelle.

Conclusions et recommandations :

L'Agence française de la sécurité sanitaire des aliments

- estime :
 - que les données toxicologiques disponibles pour élaborer la valeur toxicologique de référence sont limitées,
 - qu'en considérant une valeur toxicologique de référence de 0,6 µg/kg p.c./j, une exposition hydrique de 80 % de l'exposition totale et une consommation d'eau de 2 L/j pour un individu de 60 kg (approche retenue par l'OMS en 2004), une exigence de qualité en uranium pour les eaux destinées à la consommation humaine pourrait être fixée à 15 µg/L,
 - qu'en conséquence la consommation sur une longue durée d'une eau présentant une concentration supérieure à 15 µg/L n'apparaît pas, en l'état actuel des connaissances, acceptable pour la santé des consommateurs ;
- constate que le 95^e percentile des valeurs disponibles à partir de la base de données SISE-Eaux est proche de 19 µg/L ;
- recommande :
 - de réaliser des campagnes d'analyse afin de disposer des données de contamination en uranium dans les aliments pour permettre une estimation de l'exposition de la population française par l'alimentation totale,
 - de consolider les données relatives à la toxicité chimique de l'uranium, en particulier en faisant réaliser des études de toxicité chronique chez l'animal ;
- rappelle qu'il existe des procédés de traitement disponibles pour réduire la concentration en uranium dans les eaux destinées à la consommation humaine qui pourraient être mis en œuvre si une contamination de la ressource était avérée.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

Mots clés : uranium naturel, eaux destinées à la consommation humaine

Liste des abréviations

Afssa	Agence française de la sécurité sanitaire des aliments
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung (Federal Institute for Risk Assessment)
DGS	Direction Générale de la Santé
DJT	Dose Journalière Tolérable
DME(N)O	Dose Minimale avec Effet (Nocif) Observable
DES(N)O	Dose Sans Effet (Nocif) Observable
DTI	Dose Totale Indicative
Efsa	European Food Safety Agency (Autorité Européenne de la Sécurité des Aliments)
ICP-AES	Inductively Coupled Plasma-Absorption Emission Spectroscopy
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry
ICRP	International Commission on Radiological Protection
IRSN	Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
LERH	Laboratoire d'Etudes et de Recherches en Hydrologie
LoD	Limite de Détection
LoQ	Limite de Quantification
MS	Matière sèche
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RfD	Reference Dose
SISE-Eaux	Système d'Information Santé Environnement – partie Eaux
SNC	Système Nerveux Central
STEME	Service de Traitement des Echantillons et de Métrologie pour l'Environnement
TTP	unité de Traitement – Production
UDI	Unité de Distribution
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Bibliographie

- Albina ML, Bellés M, Linares V, Sánchez DJ, Domingo JL. Restraint stress does not enhance the uranium-induced developmental and behavioral effects in the offspring of uranium-exposed male rats. *Toxicology*. 215 : 69-79 (2005).
- Anke, M., Seeber, O., Müller, R., Schäfer, U., Zerull, J. Uranium transfer in the food chain from soil to plants, animals and man *Chemie der Erde - Geochemistry*, 69 (SUPPL.), pp. 75-90. (2009)
- Arnault E, Doussau M, Pesty A, Gouget B, Van der Meer A, Fouchet P, Lefèvre B. Natural uranium disturbs mouse folliculogenesis in vivo and oocyte meiosis in vitro. *Toxicology*. 247 : 80-87 (2008).
- ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for uranium. U.S. Department of health and human services. Public Health Service (1999).
- Berradi H, Bertho JM, Dudoignon N, Mazur A, Grandcolas L, Baudelin C, Grison S, Voisin P, Gourmelon P, Dublineau I. Renal anemia induced by chronic ingestion of depleted uranium in rats. *Toxicol Sci*. 103 : 397-408 (2008).
- 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*. 27 : 135-144 (2005).
- Bussy C, Lestaevel P, Dhieux B, Amourette C, Paquet F, Gourmelon P, Houpert P. Chronic ingestion of uranyl nitrate perturbs acetylcholinesterase activity and monoamine metabolism in male rat brain. *Neurotoxicology*. 27 : 245-252 (2006).
- Domingo, J.L., Llobet, J.M., Tomas, J.M., Corbella, J. Acute toxicity of uranium in rats and mice. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 39 (1), pp. 168-174(1987).
- Donnadieu-Claraz M, Bonnehogne M, Dhieux B, Maubert C, Cheynet M, Paquet F, Gourmelon P. Chronic exposure to uranium leads to iron accumulation in rat kidney cells. *Radiat Res*. 167 : 454-464 (2007).
- Dublineau I, Grandcolas L, Grison S, Baudelin C, Paquet F, Voisin P, Aigueperse J, Gourmelon P. Modifications of inflammatory pathways in rat intestine following chronic ingestion of depleted uranium. *Toxicol Sci*. 98 : 458-468 (2007).
- Dublineau I, Grison S, Grandcolas L, Baudelin C, Tessier C, Suhard D, Frelon S, Cossonnet C, Claraz M, Ritt J, Paquet P, Voisin P, Gourmelon P. Absorption, accumulation and biological effects of depleted uranium in Peyer's patches of rats. *Toxicology*. 227 : 227-239 (2006).
- Efsa – Autorité européenne de sécurité des aliments (2009). Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from German Federal Institute for Risk Assessment (BfR) on uranium in foodstuff, in particular mineral water. *The EFSA Journal* 1018, 1-59 (2009).
- Favre-Régullon, A., Lebizit, G., Murat, D., Foos, J., Mansour, C., Draye, M. Selective removal of dissolved uranium in drinking water by nanofiltration. *Water Research*, 42 (4-5), pp. 1160-1166 (2008).
- Feugier A, Frelon S, Gourmelon P, Claraz M. Alteration of mouse oocyte quality after a subchronic exposure to depleted Uranium. *Reprod Toxicol*. 26 : 273-277 (2008).
- Gilman AP, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas AP, Tracy BL, Quinn JM, Valli VE, Willes RJ, Moss MA. (a) Uranyl nitrate: 28-day and 91-day toxicity studies in the Sprague-Dawley rat. *Toxicol Sci*. 41 : 117-128 (1998).
- Gilman AP, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas AP, Tracy BL, Quinn JM, Valli VE, Moss MA. (b) Uranyl nitrate: 91-day toxicity studies in the New Zealand white rabbit. *Toxicol Sci*. 41 : 129-137 (1998).
- Gilman AP, Moss MA, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas AP, Tracy BL, Quinn JM, Long G, Valli VE. (c) Uranyl nitrate: 91-day exposure and recovery studies in the male New Zealand white rabbit. *Toxicol Sci*. 41 : 138-151 (1998).
- Grignard E, Gueguen Y, Grison S, Lobaccaro JM, Gourmelon P, Souidi M. Contamination with depleted or enriched uranium differently affects steroidogenesis metabolism in rat. *Int J Toxicol*. 27: 323-328 (2008).
- International Commission on Radiological Protection. Human alimentary tract model for radiological protection. ICRP Publication 100, Elsevier, Oxford (2006).
- International Commission on Radiological Protection. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 3 Ingestion dose coefficients, Ann. ICRP 25, 1. ICRP publication 69 (1995).
- Institut National de santé Publique du Québec. Fiche "uranium" du groupe scientifique sur l'eau. Juillet 2003.
- Kundt MS, Martinez-Taibo C, Muhlmann MC, Furnari JC. Uranium in drinking water: effects on mouse oocyte quality. *Health Phys*. 96 : 568-574 (2009).
- Kurtio, P., Auvinen, A., Salonen, L., Saha, H., Pekkanen, J., Mäkeläinen, I., Väisänen, S.B., Penttilä, I.M., Komulainen, H. Renal effects of uranium in drinking water. *Environmental Health Perspectives*, 110 (4), pp. 337-342 (2002).
- Kurtio, 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. *Environmental Health Perspectives*, 113 (1), pp. 68-72 (2005).
- Lestaevel P, Romero E, Dhieux B, Ben Soussan H, Berradi H, Dublineau I, Voisin P, Gourmelon P. Different pattern of brain pro-/anti-oxidant activity between depleted and enriched uranium in chronically exposed rats. *Toxicology*. 258: 1-9 (2009).
- Limson Zamora, M., Tracy, B.L., Zielinski, J.M., Meyerhof, D.P., Moss, M.A. Chronic ingestion of uranium in drinking water: A study of kidney bioeffects in humans. *Toxicological Sciences*, 43 (1), pp. 68-77 (1998).

- Linares V, Albina ML, Bellés M, Mayayo E, Sánchez DJ, Domingo JL. Combined action of uranium and stress in the rat. II. Effects on male reproduction. *Toxicol Lett.* 158 : 186-195 (2005).
- Linares V, Bellés M, Albina ML, Sirvent JJ, Sánchez DJ, Domingo JL. Assessment of the pro-oxidant activity of uranium in kidney and testis of rats. *Toxicol Lett.* 167 : 152-161 (2006).
- Linares V, Sánchez DJ, Bellés M, Albina L, Gómez M, Domingo JL. Pro-oxidant effects in the brain of rats concurrently exposed to uranium and stress. *Toxicology.* 236 : 82-91 (2007).
- Llobet JM, Sirvent JJ, Ortega A, Domingo JL. Influence of chronic exposure to uranium on male reproduction in mice. *Fundam Appl Toxicol.* 16 : 821-829 (1991).
- Magdo, H.S., Forman, J., Graber, N., Newman, B., Klein, K., Sattin, L., Amler, R.W., Winston, J.A., Landrigan, P.J. Grand rounds: Nephrotoxicity in a young child exposed to uranium from contaminated well water. *Environmental Health Perspectives*, 115 (8), pp. 1237-1241 (2007).
- Mao, Y., Desmeules, M., Schaubel, D., Bérubé, D., Dyck, R., Brulé, D., Thomas, B. Inorganic components of drinking water and microalbuminuria. *Environmental Research*, 71 (2), pp. 135-140 (1995).
- OEHHA – Office of Environmental Health Hazard Assessment. Public Health Goals for chemicals in drinking water – Uranium. 37 pp (2001).
- Ortega A, Domingo JL, Llobet JM, Tomás JM, Paternain JL. Evaluation of the oral toxicity of uranium in a 4-week drinking-water study in rats. *Bull Environ Contam Toxicol.* 42 : 935-941 (1989).
- Racine R, Gueguen Y, Gourmelon P, Veyssiere G, Souidi M. Modifications of the expression of genes involved in cerebral cholesterol metabolism in the rat following chronic ingestion of depleted uranium. *J Mol Neurosci.* 38 : 159-165 (2009).
- Raff, O., Wilken, R.-D. Removal of dissolved uranium by nanofiltration. *Desalination*, 122 (2-3), pp. 147-150 (1999).
- Raymond-Whish S, Mayer LP, O'Neal T, Martinez A, Sellers MA, Christian PJ, Marion SL, Begay C, Propper CR, Hoyer PB, Dyer CA. Drinking water with uranium below the U.S. EPA water standard causes estrogen receptor-dependent responses in female mice. *Environ Health Perspect.* 115 : 1711-1716 (2007).
- Ribera, D., Labrot, F., Tisnerat, G., Narbonne, J.F. Uranium in the environment: occurrence, transfer, and biological effects. *Reviews of environmental contamination and toxicology*, 146, pp. 53-89 (1996).
- Sánchez DJ, Bellés M, Albina ML, Gómez M, Linares V, Domingo JL. Exposure of pregnant rats to uranium and restraint stress: effects on postnatal development and behavior of the offspring. *Toxicology.* 228 : 323-332 (2006).
- Souidi M, Gueguen Y, Linard C, Dudoignon N, Grison S, Baudelin C, Marquette C, Gourmelon P, Aigueperse J, Dublineau I. In vivo effects of chronic contamination with depleted uranium on CYP3A and associated nuclear receptors PXR and CAR in the rat. *Toxicology.* 214 : 113-122 (2005).
- Sullivan, M.F., Ruemmler, P.S., Ryan, J.L., Buschbom, R.L. Influence of oxidizing or reducing agents on gastrointestinal absorption of U, Pu, Am, Cm and Pm by rats. *Health Physics*, 50 (2), pp. 223-232 (1986).
- Taulan M, Paquet F, Maubert C, Delissen O, Demaille J, Romey MC. Renal toxicogenomic response to chronic uranyl nitrate insult in mice. *Environ Health Perspect.* 112 : 1628-1635 (2004).
- Tissandié E, Guéguen Y, Lobaccaro JM, Grandcolas L, Voisin P, Aigueperse J, Gourmelon P, Souidi M. In vivo effects of chronic contamination with depleted uranium on vitamin D3 metabolism in rat. *Biochim Biophys Acta.* 1770 : 266-272 (2007).
- US EPA. Radionuclides notice of data availability technical support document. US EPA Office of Groundwater and Drinking Water in collaboration with US EPA Office of Indoor Air and Radiation and United States Geological Survey (2000).
- WHO. Depleted uranium: sources, exposure and health effects. Department of Protection of the Human Environment. World Health Organization. Geneva (2001). WHO/SDE/PHE/01.1. http://www.who.int/ionizing_radiation/pub_meet/ir_pub/en/
- WHO. Guidelines for drinking-water quality – Third Edition. Geneva, Switzerland (2004)
- WHO. Uranium in Drinking Water. Background Document for development of WHO guidelines for Drinking Water Quality. WHO/SDE/03.04/118 (2005).

Annexe

Stratégie d'analyse de la radioactivité de l'eau destinée à la consommation humaine

