

## ETUDES EXPERIMENTALES DE LA TOXICOLOGIE DE L'URANIUM LORS D'EXPOSITIONS A DE FAIBLES DOSES

**Yann GUEGUEN**

Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN)  
PSE-SANTE/SESANE/LRSI

31, avenue de la Division Leclerc

BP17, 92262 Fontenay aux Roses Cedex, France.

Yann.gueguen@irsn.fr

La toxicité de l'uranium dépend notamment de la voie et de la durée d'exposition, de sa forme physico-chimique, de la solubilité et de ses interactions avec divers ligands. Il existe trois voies principales de contamination par l'uranium : l'ingestion, l'inhalation et les lésions transcutanées. Quelle que soit la voie d'exposition, l'uranium pénètre dans la circulation sanguine où il forme des interactions, principalement avec des carbonates et des protéines, et atteint les organes cibles. Quelle que soit la voie d'exposition, l'uranium s'accumule préférentiellement dans les reins et le squelette, représentant ensemble 40 à 80 % de l'uranium absorbé par ingestion ou exposition transcutanée.

L'uranium est un radioélément aux toxicités radiologiques (émetteur  $\alpha$ ) et chimiques (métal lourd) connues dont le rein est l'organe principal d'exposition aux effets toxiques. En effet, l'uranium est filtré à travers la membrane glomérulaire et passe dans la lumière des néphrons, l'unité anatomique et fonctionnelle des reins. Il se dépose ensuite principalement dans les cellules tubulaires rénales au niveau du tubule contourné proximal (TCP), dans les régions corticales et juxtaglomérulaire [1]. Au niveau cellulaire, l'U pénètre très rapidement dans les cellules en culture, probablement par diffusion de formes non-précipitées [2-4]. L'atteinte rénale associée à l'accumulation d'U dans les reins n'est pas toujours détectée après une exposition chronique à l'uranium, cela peut dépendre de la durée de l'exposition et de la dose [5, 6]. Chez l'animal, une exposition chronique à l'uranium pourrait perturber le métabolisme de la vitamine D, une hormone synthétisée au niveau rénal qui favorise la minéralisation osseuse [7], le système de détoxification des xénobiotiques au niveau hépatique et rénal [8, 9] ou l'équilibre pro/antioxydant au niveau rénal [2, 5]. Plus récemment, nous avons également observé la mise en place de mécanismes de réponse adaptative après exposition chronique à des faibles doses d'uranium [10, 11]. Ces différents travaux ont ainsi contribué à l'identification de biomarqueurs pour une évaluation du risque lors de l'exposition à l'uranium [12].

Ainsi, la toxicité de l'uranium fait encore l'objet de nombreuses études expérimentales dont celles de l'IRSN car il est l'objet d'interrogations quant aux mécanismes de toxicité à faible dose ou quant à son potentiel effet cancérigène rénal. Le projet expérimental UKCAN (Uranium Kidney CANcerous effect in mice) a été développé afin d'apporter des connaissances scientifiques sur l'hypothèse d'une augmentation du risque de développement d'un cancer du rein à la suite d'une exposition à l'uranium, en lien avec des données épidémiologiques récentes. L'objectif du projet ARMOR (Etude AOP d'un radionucléide à l'aide d'un modèle organoïde rénal) vise quant à lui à compléter l'AOP (Adverse Outcome Pathway) de la néphrotoxicité induite par l'uranium, récemment publié sur AOPWiki <https://aopwiki.org/aops/447>, afin de mieux appréhender ses mécanismes d'action [13].

### Bibliographie

[1] Y. Gueguen, Données nouvelles sur la néphrotoxicité de l'uranium, Radioprotection, (2012).

[2] Y. Gueguen, D. Suhard, C. Poisson, L. Manens, C. Elie, G. Landon, C. Bouvier-Capely, C.



- Benderitter, C. Tessier, Low-concentration uranium enters the HepG2 cell nucleus rapidly and induces cell stress response, *Toxicol In Vitro*, 30 (2015) 552-560.
- [3] D. Suhard, C. Tessier, L. Manens, F. Rebiere, K. Tack, M. Agarande, Y. Gueguen, Intracellular uranium distribution: Comparison of cryogenic fixation versus chemical fixation methods for SIMS analysis, *Microsc Res Tech*, (2018).
- [4] C. Rouas, H. Bensoussan, D. Suhard, C. Tessier, L. Grandcolas, F. Rebiere, I. Dublineau, M. Taouis, M. Pallardy, P. Lestaevel, Y. Gueguen, Distribution of soluble uranium in the nuclear cell compartment at subtoxic concentrations, *Chemical research in toxicology*, 23 (2010) 1883-1889.
- [5] C. Poisson, J. Stefani, L. Manens, O. Delissen, D. Suhard, C. Tessier, I. Dublineau, Y. Gueguen, Chronic uranium exposure dose-dependently induces glutathione in rats without any nephrotoxicity, *Free Radic Res*, 48 (2014) 1218-1231.
- [6] I. Dublineau, M. Souidi, Y. Gueguen, P. Lestaevel, J.M. Bertho, L. Manens, O. Delissen, S. Grison, A. Paulard, A. Monin, Y. Kern, C. Rouas, J. Loyen, P. Gourmelon, J. Aigueperse, Unexpected lack of deleterious effects of uranium on physiological systems following a chronic oral intake in adult rat, *BioMed research international*, 2014 (2014) 181989.
- [7] E. Tissandie, Y. Gueguen, J.M. Lobaccaro, L. Grandcolas, P. Voisin, J. Aigueperse, P. Gourmelon, M. Souidi, In vivo effects of chronic contamination with depleted uranium on vitamin D(3) metabolism in rat, *Biochim Biophys Acta*, 1770 (2007) 266-272.
- [8] Y. Gueguen, C. Rouas, A. Monin, L. Manens, J. Stefani, O. Delissen, S. Grison, I. Dublineau, Molecular, cellular, and tissue impact of depleted uranium on xenobiotic-metabolizing enzymes, *Archives of toxicology*, 88 (2014) 227-239.
- [9] C. Rouas, J. Stefani, S. Grison, L. Grandcolas, C. Baudelin, I. Dublineau, M. Pallardy, Y. Gueguen, Effect of nephrotoxic treatment with gentamicin on rats chronically exposed to uranium, *Toxicology*, 279 (2011) 27-35.
- [10] A. Bontemps-Karcher, V. Magneron, L. Conquet, C. Elie, C. Gloaguen, D. Kereselidze, L. Roy, O.C. Barbier, Y. Gueguen, Renal adaptive response to exposure to low doses of uranyl nitrate and sodium fluoride in mice, *J Trace Elem Med Biol*, 64 (2021) 126708.
- [11] Y. Gueguen, A. Bontemps, T.G. Ebrahimian, Adaptive responses to low doses of radiation or chemicals: their cellular and molecular mechanisms, *Cell Mol Life Sci*, 76 (2019) 1255-1273.
- [12] Y. Gueguen, L. Roy, S. Hornhardt, C. Badie, J. Hall, S. Baatout, E. Pernot, L. Tomasek, O. Laurent, T. Ebrahimian, C. Ibanez, S. Grison, S. Kabacik, D. Laurier, M. Gomolka, Biomarkers for Uranium Risk Assessment for the Development of the CURE (Concerted Uranium Research in Europe) Molecular Epidemiological Protocol, *Radiat Res*, 187 (2017) 107-127.
- [13] Y. Gueguen, M. Frerejacques, Review of Knowledge of Uranium-Induced Kidney Toxicity for the Development of an Adverse Outcome Pathway to Renal Impairment, *International journal of molecular sciences*, 23 (2022).