

J. Goasguen*, J. Lapresle**, C. Ribot*, G. Rocquet***

Intoxication par l'uranium métallique

Manifestations neurologiques chroniques

Chronic neurological syndrome resulting from intoxication with metallic uranium

In 1972, a male patient, then 44-year-old, developed foot cramps and leg pain together with increasing gait disorders and a tendency to fall backwards. In 1976, an extrapyramidal syndrome with ataxia, nystagmus and peripheral neuropathy was discovered on neurological examination. The symptoms persisted and remained of obscure origin until 1979, when a detailed aetiological enquiry disclosed that during at least the first three years of his illness the patient had had on his desk a bar of metallic uranium which he frequently handled. Stool analysis showed significant uranium levels. In the absence of any other cause, it would appear that the neurological syndrome was due to intoxication with uranium. Although this has not been previously described in man, there are occasional reports of uranium toxicity in laboratory animals.

Nouv. Presse Med., 1982, 11, pp. 119-121.

Les manifestations nerveuses dues à l'uranium sont expérimentalement connues, mais n'ont jamais été, semble-t-il, décrites chez l'homme : c'est l'intérêt de l'observation que nous rapportons ici, concernant un malade pour lequel une telle atteinte peut être envisagée.

OBSERVATION

M. U. Jean, 48 ans, Ingénieur en Chef de l'Armement, marié, sans enfant, droitier, consulte en 1976 pour un trouble de la marche.

Dans ses antécédents personnels et familiaux on ne note rien d'anormal.

Son histoire est la suivante. En 1972, apparaissent des crampes localisées à la plante des pieds, puis des myalgies des

membres inférieurs. En août 1976 surviennent des troubles sensitifs subjectifs (impressions de marcher sur un sol inégal, sur du coton), puis un trouble de la marche avec une sensation de dérobement des membres inférieurs, une tendance à la chute en arrière et enfin un steppage bilatéral.

L'examen neurologique met alors en évidence une amyotrophie et des fasciculations intéressant les quatre membres mais respectant la langue et la houppe du menton, et un déficit moteur avec des réflexes ostéotendineux abolis aux membres inférieurs ; les réflexes cutanés plantaires sont en flexion. Il existe des troubles de l'équilibre avec une tendance à la chute en arrière et on note un nystagmus horizontorotatoire dans le regard latéral droit. Une hypertonie de type extra-pyramidal, avec perte des mouvements automatiques et réflexe nasopalébral inépuisable, est retrouvé. Enfin le malade accuse une impuissance. Cette symptomatologie ne se modifie pas au cours des années et le dernier examen clinique en septembre 1980 est identique.

Un certain nombre d'examen complémentaires ont été pratiqués. La glycémie à jeun et post-prandiale, l'hyperglycémie provoquée par voie orale, l'urée sanguine, la créatininémie, l'ionogramme sanguin, le bilan hépatique, le bilan lipidique, la numération-formule sanguine, la vitesse de sédimentation n'ont pas montré d'anomalie. Le dosage de la pyruvicémie, de la vitamine B12, des folates, le taux de prothrombine, les protides totaux et l'électrophorèse des protéines, l'immunoélectrophorèse étaient normaux. L'examen du LCR (18 février 1976) mit en évidence un liquide clair contenant 1 élément, 0,41 g/l de protéines, 4,5 mmol/l de glucose, 130 mmol/l de chlorures ; l'électrophorèse était normale. La sérologie de la syphilis dans le sang et le L.C.R. était négative.

Les examens ophtalmologiques et ORL, les radiographies du crâne, de la colonne vertébrale et de la charnière cervico-occipitale, le cliché pulmonaire, l'électroencéphalogramme, l'électrocardiogramme, le phorcardiogramme et les potentiels évoqués visuels étaient normaux.

L'effet vélocimétrique Doppler sur les axes vasculaires extra-crâniens et des membres inférieurs, le bilan angiographique, la scintigraphie cérébrale, la pneumo-encéphalographie gazeuse fractionnée, le scanner ne montrèrent aucune anomalie.

L'électromyogramme pratiqué à diverses reprises montra une atteinte neurogène périphérique au niveau des quatre membres avec conservation des vitesses de conduction motrice ; il existait une atteinte modérée des vitesses de conduction sensitive.

La biopsie musculaire montra des lésions peu nombreuses faites d'une atrophie simple avec un groupement fasciculaire et une prolifération pseudo-myoblastique des noyaux, orientant

* Clinique de Neurologie (Dr. J. Goasguen), Hôpital d'Instruction des Armées du Val-de-Grâce, 74, boulevard de Port-Royal, F 75005 Paris.

** Service de Neurologie (Pr. J. Lapresle), Centre Hospitalier de Bicêtre, 78, rue du Général Leclerc, F 94270 Le Kremlin-Bicêtre.

*** Division de Radiobiologie (Pr. G. Rocquet), C.R.S.S.A., 1, rue Raoul Batany, F 92141 Clamart.

Tirés à part : J. Goasguen, adresse ci-dessus*.

vers une atteinte neurogène ; l'étude d'une biopsie nerveuse, incluant le teasing, ne mit en évidence aucune anomalie significative.

Les activités enzymatiques, hépatique et musculaire, contrôlées à diverses reprises, étaient anormalement élevées : aldolase 8,60 (nl 3,1), créatine-kinase 352 (nl 110), glutamate-déshydrogénase 18,55 (nl 6).

Une enquête très complète fut faite à la recherche d'une intoxication. Le taux des différents métaux dosables dans le sang et les urines (plomb, zinc, cuivre, arsenic, mercure, aluminium, manganèse) était normal.

Interrogeant de nouveau notre malade quant à une éventuelle contamination par un produit toxique, nous finissons par apprendre que de 1972 à 1975 il a manipulé tous les jours une barre d'uranium métallique d'environ 200 grammes qui se trouvait en permanence sur son bureau et lui servait de presse-papiers ; c'est pourquoi une recherche a été entreprise pour vérifier si ce malade s'était ou non contaminé avec cette barre d'uranium appauvri.

Cette recherche a été pratiquée sur des urines et des selles après injection d'un chélatant, le DTPA. Cette opération a été faite deux fois à quatre mois d'intervalle. Aucune activité significative n'a été détectée dans les urines ; seuls les résultats obtenus sur les selles (Tableau I) étaient pathologiques.

On remarque que :

- les quatre prélèvements montrent la présence d'uranium en quantités notables dans les selles ;
- dans cet uranium, l'activité la plus importante est due à l'uranium 234, pour trois d'entre eux.

COMMENTAIRES

Ces résultats à la fois quantitatifs et qualitatifs montrent sans équivoque que le malade s'est bien contaminé avec de l'uranium. De plus, cette contamination, qui a priori était chronique, doit être assez importante puisque, au moment des examens, ce sujet n'était plus en contact avec la source d'uranium depuis environ quatre ans. Peut-on dans ce cas attribuer la symptomatologie dont souffre le sujet à cette contamination ?

Les manifestations neurologiques dues à l'uranium ont été étudiées chez l'animal dès 1888 par Chittenden [1]. Les sels d'uranium, sous une forme chimique très précise, à savoir l'ion uranyl (UO_2^{++}), sont hautement toxiques, comme cela a été démontré par des injections sous-cutanée, intra-veineuse ou intra-péritonéale. Les troubles nerveux surviennent tardivement, après une phase d'asthénie et d'amaigrissement et consistent en une parésie ou une paralysie du train postérieur associée à une incoordination motrice, des troubles de l'équilibre, une prostration, une cécité. Des lésions du système nerveux ont été observées par Verne, mais dans un travail [8] expérimental où le nombre des documents étudiés n'est pas mentionné, et elles n'auraient apparemment aucune spécificité. Elles intéressaient les cellules pyramidales et de Purkinje, et il est fait état de chromatolyse, de rétraction des corps cellulaires, de satellitose ; les cellules des cornes antérieures de la moelle étaient normales alors que des aspects de dégénérescence avaient été retrouvés dans les faisceaux pyramidaux. Ces constatations ont été rapprochées de celles rencontrées lors des intoxications par le plomb ou la strychnine. La distribution de l'uranium au niveau du système nerveux central, étudiée par Esser [1], a montré que les dépôts

TABLEAU I. — Résultats de la recherche d'uranium dans les selles

Dates de prélèvement	Selles
6-06-1979 avant DTPA	
7-06-1979 J+1	
8-06-1979 J+2	234 U = $3,2 \cdot 10^{-3}$ µg 238 U = 24 µg
11-06-1979 J+4	
10-10-1979 avant DTPA	234 U = $5 \cdot 10^{-3}$ µg 238 U = 57 µg
11-10-1979 J+1	
12-10-1979 J+2	234 U = $3,4 \cdot 10^{-3}$ µg 238 U = 27 µg
13-10-1979 J+3	

du métal siégeaient au niveau des cornes antérieures de la moelle et des cellules du cortex. Par ailleurs, chez le lapin, Ferretti et Schwartz [1] ont trouvé, plusieurs mois après l'injection de très petites doses d'uranium, des concentrations élevées de ce métal dans le système nerveux central.

Les manifestations cliniques de notre malade peuvent ainsi correspondre à ce qui a été noté chez l'animal ; mais si l'intoxication chronique est démontrée par les dosages d'uranium dans les selles, quel a pu être le mécanisme de l'incidence neurologique ?

On peut, d'abord, penser que les voies de pénétration de cet élément ont été pour notre malade, cutanée, digestive, et éventuellement respiratoire par la fumée de cigarette. Secondairement, l'uranium a dû se solubiliser dans l'organisme comme le prouve son élimination dans les selles. Il faut, enfin, admettre que ce barreau d'uranium métal a conduit à la formation d'ion uranyl, dont on sait qu'il est la forme ionique la plus probable du milieu biologique. Et Nastuk, [6] Liu et Nastuk [5], Lin-Shiau, Fu et Lee [4] ont montré que, sous la forme uranyl UO_2^{++} , l'uranium était susceptible de se substituer au Ca^{2+} de façon quasiment irréversible au niveau des synapses de la jonction neuro-musculaire, entraînant une modification de la transmission de l'influx nerveux.

De cet ion uranyl, 40 % sont associés aux protéines sous une forme non filtrable et 60 % aux bicarbonates sous une forme filtrable. Ces données ont été complétées par Chevri et Likhner [2] qui décrivent trois compartiments : une fraction fixée sur les bicarbonates (47 %), une fraction fixée sur les albumines (32 %) une fraction fixée sur les globules rouges sous la forme d'un complexe uranyl-lipoprotéines (20 %). Ces trois complexes sont en équilibre, mais le complexe bicarbonate est le plus stable. L'élimination de l'un d'entre eux retentit sur la

dissociation des autres pools. Cela est utilisé dans le traitement qui consiste à accroître le pool des bicarbonates [7].

Pour Dagir Man Jian [3], le meilleur antidote des intoxications aiguës par l'uranium était le Ca-EDTA, mais l'instabilité du chélateur métal-EDTA peut entraîner une insuffisance rénale aiguë. C'est pourquoi nous avons préféré traiter notre malade par le DTPA (acide diéthylène-triamine-pentacétique) dont l'efficacité est supérieure à celle de l'EDTA. Nous avons associé à ce traitement de la dopamine et de la bromocriptine. Il est encore trop tôt pour juger de l'efficacité de cette thérapeutique.

Références

1. Cantril T., Nilkson J.J. : Toxicology of uranium, 1 vol, Albert Tannenbaum édit, New-York. Hillbook company, INC, 1951.
2. Chevari S., Likhner D. : Cité par Pasquier C., Bourguignon M.
3. Dagirmanjian R., Maynard E.A., Hodge H.C. : Cité par Pasquier C., Bourguignon M.
4. Lin-Shiau S.Y., Fu W.M., Lee C.Y. : Effects of uranyl ions on neuro-muscular transmission of chick biventer cervicis muscle. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1979, 241, 332-343.
5. Liu J.H., Nastuk W.L. : The effect of UO_2^{++} ions on neuro-muscular transmission and membrane conduction. *Fed. Proc.*, 1966, 25, 570.
6. Nastuk W.L. : Activation and inactivation of muscle post junctional receptors. *Fed. Proc.*, 1967, 26, 1639-1646.
7. Pasquier C., Bourguignon M. : Etude expérimentale de la fixation rénale après contamination aiguë par l'uranium. Biological implications of radionu-

clides released from nuclear industries, 1 vol. International atomic energy agency, Vienna, 1979.

8. Verne J. : Lésions histologiques des centres nerveux supérieurs chez les lapins soumis à l'intoxication chronique par l'urane. *Soc. Anat. Paris*, 1931, 757-758.

Article reçu le : 19.01.81

Acceptation définitive le : 9.06.81

RÉSUMÉ

Intoxication par l'uranium métallique Manifestations neurologiques chroniques

Chez un homme de 44 ans sont apparues des crampes de la plante des pieds et des myalgies des membres inférieurs, puis un trouble de la marche avec tendance à la chute en arrière. L'examen neurologique, en 1976 alors que le malade avait 48 ans, objective un syndrome extrapyramidal avec des troubles de l'équilibre, un nystagmus, une neuropathie périphérique. Cette symptomatologie reste inchangée par la suite. L'enquête étiologique retrouve finalement la notion que ce malade avait manipulé pendant au mois trois ans, au début des troubles, une barre d'uranium métallique qui se trouvait sur son bureau. Une recherche d'uranium montre sa présence en quantité importante dans les selles affirmant ainsi l'existence d'une intoxication chronique par ce métal. En l'absence de toute autre cause, les manifestations neurologiques observées chez ce malade sont rattachées à cette intoxication et rapprochées des très rares documents expérimentaux de la littérature.

Nouv. Presse Méd., 1982, 11, pp. 119-121.