



**Expertise collective**

# **Dioxines** dans l'environnement

## Quels risques pour la santé?

**Synthèse  
et recommandations**

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale





# Dioxines

dans l'environnement

Quels risques  
pour la santé?

## Dioxines dans l'environnement.

Quels risques pour la santé? ISBN 2-85598-783-0  
ISSN 1264-1782

© Les éditions Inserm, 2000 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris

- Dans la même collection**
- La Grippe. Stratégies de vaccination. 1994
  - Artériopathie des membres inférieurs. Dépistage et risques cardiovasculaires. 1994
  - Rachialgies en milieu professionnel. Quelles voies de prévention? 1995
  - Sida, maladies associées. Pistes pour de nouveaux médicaments. 1996
  - Ostéoporose. Stratégies de prévention et de traitement. 1996
  - Méningites bactériennes. Stratégies de traitement et de prévention. 1996
  - Imagerie médicale en France dans les hôpitaux publics. 1996
  - Hépatites virales. Dépistage, prévention, traitement. 1997
  - Grande prématurité. Dépistage et prévention du risque. 1997
  - Effets sur la santé des principaux risques d'exposition à l'amiante. 1997
  - Ecstasy. Des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. 1998
  - Insuffisance rénale chronique. Etiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention. 1998
  - La migraine. Connaissances descriptives, traitements et prévention. 1998
  - Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge? 1998
  - Effets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante. 1999
  - Maladie parodontales. Thérapeutiques et prévention. 1999
  - Plomb dans l'environnement. Quels risques pour la santé ? 1999
  - Carences nutritionnelles. Etiologies et dépistage. 1999
  - Vaccinations. Actualités et perspectives. 1999
  - Éthers de glycol. Quels risques pour la santé? 1999
  - Obésité. Dépistage et prévention chez l'enfant. 2000
  - Asthme et rhinites d'origine professionnelle. 2000
  - Lombalgies en milieu professionnel. Quels facteurs de risques et quelle prévention? 2000



Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1<sup>er</sup> juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants-droits. Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).



Expertise collective

# Dioxines dans l'environnement

Quels risques  
pour la santé?

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



Ce document présente la synthèse et les recommandations du groupe d'experts réunis par l'INSERM dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre aux questions posées par la Direction générale de la Santé et le Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement concernant l'impact des dioxines sur l'environnement et la santé.

Le Centre d'expertise collective de l'INSERM (INSERM SC14) a assuré la coordination de cette expertise collective, en collaboration avec le département du Partenariat économique et social pour l'instruction du dossier et avec les services de documentation pour la recherche bibliographique (département de l'Information scientifique et de la communication).





## **Groupe d'experts et auteurs**

Sophie ALEXANDER, épidémiologie et médecine sociale, École de santé publique, Université libre de Bruxelles, Belgique

Denis BARD, épidémiologie et santé publique, École nationale de santé publique, Rennes

Robert BAROUKI, toxicologie moléculaire, INSERM U 490, Paris

Frédéric Yves BOIS, méthodologie de l'évaluation des risques, Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), Verneuil-en-Halatte

Jacques DESCOTES, immunotoxicité, Centre antipoison, hôpital Edouard-Herriot, Lyon

Marco DUJARDIN, épidémiologie et médecine sociale, École de santé publique, Université libre de Bruxelles, Belgique

André GUILLOUZO, détoxification cellulaire des xénobiotiques, directeur de l'unité INSERM U 456, Rennes

Cédric HERMANS, toxicologie et médecine du travail, université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Gérard KECK, toxicologie, département des sciences biologiques fondamentales et appliquées, École nationale vétérinaire, Lyon

Manolis KOGEVINAS, épidémiologie, unité de recherche sur l'environnement, Institut municipal de recherche et de médecine, Barcelone, Espagne

Jean-François NARBONNE, toxicologie alimentaire, CNRS UMR 5472, Université de Bordeaux-I, Talence

François PERIN, génotoxicité et cancérogenèse, Institut Curie, Orsay

André PICOT, chimie des substances naturelles, CNRS, Gif-sur-Yvette

Thierry PINEAU, pharmacologie et toxicologie, INRA, Toulouse

Jean-François SAVOURET, physiologie et pathologie du récepteur de la dioxine, INSERM U 135, hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

## **Ont présenté une communication**

Hélène BUDZINSKI, physico-toxicochimie des systèmes naturels, CNRS UMR 5472, Talence

Daniel FRAISSE, Laboratoires CARSO, Lyon

Laurentius AP HOOGENBOOM, department of food safety and health state institute for quality control of agricultural products (RIKILT), Wageningen, Pays-Bas

### **Coordination scientifique et éditoriale**

Emmanuelle CHOLLET-PRZEDNOWED, attaché scientifique, Centre d'expertise collective

Jeanne ETIEMBLE, directeur du Centre d'expertise collective de l'INSERM

Michel GARBARZ, chargé d'expertise, Centre d'expertise collective

Patrice TESTUT, attaché scientifique, Centre d'expertise collective

### **Assistance bibliographique et technique**

Chantal GRELLIER et Florence LESECQ, Centre d'expertise collective

### **Iconographie**

Service commun n°6 de l'INSERM

# Avant-Propos

Les « dioxines », qui rassemblent deux familles : les polychlorodibenzo-*para*-dioxines (PCDD) et les polychlorodibenzofuranes (PCDF), sont libérées dans l'environnement au cours de processus naturels et, principalement aujourd'hui, au cours de procédés thermiques en rapport avec les activités industrielles d'incinération de déchets domestiques, de métallurgie et de sidérurgie. La réduction des émissions de dioxines au cours des dix dernières années a entraîné une baisse importante de l'exposition humaine. Cependant, la présence de dioxines dans plusieurs compartiments de l'écosystème (sols, sédiments...), résultant des activités industrielles antérieures, maintient un certain niveau de contamination de la chaîne alimentaire. Les aliments (lait et produits laitiers, viande, poissons) constituent la source principale d'exposition pour les populations.

La direction générale de la Santé et la direction générale de l'Administration et du Développement au ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement ont souhaité interroger l'INSERM à travers la procédure d'Expertise Collective, sur l'impact des dioxines sur l'environnement et la santé. Ces deux partenaires souhaitaient disposer, en particulier, d'une expertise critique sur la mesure des taux de dioxines dans différents milieux et la meilleure façon d'estimer l'imprégnation des populations, l'inventaire des sources d'émissions et les modalités de transfert dans différents compartiments notamment les sols et enfin sur les modèles les mieux adaptés pour traiter les surexpositions de durée brève.

Pour répondre à cette demande, l'INSERM a constitué un groupe pluridisciplinaire d'experts rassemblant des compétences dans les domaines de l'épidémiologie, l'épidémiologie environnementale, l'évaluation de risque, la toxicologie alimentaire, clinique et moléculaire, la chimie, la biochimie, la cancérologie, l'endocrinologie, l'immunologie, la pharmacologie. Trois intervenants, extérieurs au groupe, ont présenté une communication ayant trait aux différents types de dosage.

L'analyse scientifique du groupe s'est structurée à partir de la grille de questions suivante :

- Quelle est la physicochimie des dioxines ? Comment les dioxines se forment-elles ?
- Quelles sont les différents réservoirs et sources de dioxines ? Quelles sont les conséquences sur l'environnement ? Quelles sont les voies de contamination de la chaîne alimentaire ?
- Quels sont les méthodes de dosage et les différents modes d'expression des résultats ?

- Comment les dioxines se distribuent-elles dans les différents tissus et selon les différentes espèces ? Quels sont les biomarqueurs sensibles et spécifiques d'exposition aux dioxines ?
- Quels sont les effets biologiques et toxiques observés dans les différentes espèces animales ? Quels sont les effets observés chez l'homme à fortes et faibles doses d'exposition ? Quelles sont les conséquences de la contamination mère-enfant ?
- Quels sont les différents mécanismes d'action des dioxines ? Quel est l'importance du mécanisme impliquant le récepteur *arylhydrocarbon* AhR ? Comment expliquer la variabilité des actions des dioxines dans différentes espèces et parfois au sein d'une même espèce ?
- Quels sont les paramètres toxicocinétiques qui doivent être pris en considération pour la toxicité chez l'animal et chez l'homme ? Quels sont les modèles qui peuvent être utilisés pour une évaluation de risque ?

L'interrogation des bases bibliographiques généralistes et spécialisées a permis de sélectionner plus de 1 600 articles scientifiques. Le fonds documentaire a également été enrichi par un certain nombre de documents récents, français et internationaux, dont la liste suit.

Au cours de neuf séances de travail organisées entre les mois de septembre 1999 et de juin 2000, les experts ont présenté une analyse critique et une synthèse des travaux publiés sur les différents aspects du thème traité. Les trois dernières séances ont été consacrées à l'élaboration des principales conclusions et des recommandations.

## DOCUMENTS

Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA). Dioxine : données de contamination et d'exposition de la population française. Rapport rédigé dans le cadre du groupe de travail : « Contaminants et phytosanitaires » du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section « Alimentation et Nutrition ». Juin 2000

Comité de la prévention et de la précaution : rapport d'activité 1996-1998.

Compilation of EU dioxin exposure and health data. Report produced for European commission DG environment. UK Department of the environment, transport and the regions (DETR), octobre 1999

Dioxin and furan inventories, national and regional emissions of PCDD/PCDF. United Nation Environment Programme (UNEP). Prepared by UNEP Chemicals, Geneva, Switzerland, mai 1999

Emissions de dioxines par les incinérateurs de déchets ménagers. Exploitation des mesures réalisées au titre de l'année 1997 à l'émission des installations de capacité supérieure à 6 t/h. Hervé Pernin, ADEME, octobre 1998

Étude sur les dioxines et les furanes dans le lait maternel en France. InVS/CAREPS, 2000

Exposure and human health reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and related compounds. US Environmental Protection Agency (US EPA), juin 2000

Health assessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and related compounds. US Environmental protection agency (US EPA), août 1992, juin 1993, janvier 1997

La dioxine et ses analogues, Rapport commun N°4, Académie des sciences, Comité des applications de l'Académie des sciences, Institut de France, septembre 1994

L'incinération des déchets et la santé publique : bilan des connaissances récentes et évaluation du risque. Collection Santé et Société, Édition de la Société française de santé publique, n°7, 1999

Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Polychlorinated Dibenzo-*para*-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. IARC Lyon France 1997, 69

Synopsis on dioxins and PCBs. Compiled by Jouko Tuomisto, Terttu Vartainen and Jouni T. Tuomisto. Kuopio, Finland, 1999. Julkaisija – Publisher : Kansanterveyslaitos (KTL) Helsinki ; KTL Division of environmental health, Kuopio, Finland. Accès internet : <http://www.ktl.fi/dioxin>

WHO European centre for environment and health (WHO-ECEH). International programme on chemical safety (IPCS). Assessment of the health risk of dioxins ; re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI), 25-29 may 1998, Geneva, Switzerland. WHO 1999



---

# Synthèse

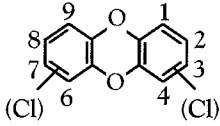
Les dioxines regroupent deux grandes familles, les polychlorodibenzo-*para*-dioxines (PCDD) et les polychlorodibenzofuranes (PCDF) qui font partie, comme les polychlorobiphényles (PCB) et les polybromobiphényles (PBB), de la classe des hydrocarbures aromatiques polycycliques halogénés (HAPH).

Les dioxines sont des contaminants produits au cours de nombreux processus chimiques impliquant du chlore, du carbone, de l'oxygène et une température élevée. Dans les pays développés, les deux principales sources d'émission de dioxines résultent des activités d'incinération de déchets ménagers, de métallurgie et de sidérurgie. Ces émissions ont considérablement diminué au cours des dix dernières années dans ces pays. Cependant, les dioxines font partie des nombreux polluants auxquels les populations sont soumises, à de très faibles doses tout au long de leur vie.

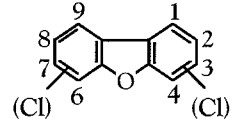
Les dioxines sont présentes dans tous les compartiments de l'écosystème (air, sols, sédiments aquatiques et marins, animaux). Très solubles dans les lipides et chimiquement stables, elles se concentrent le long de la chaîne alimentaire, et l'alimentation représente la voie majeure d'exposition pour l'homme. La possibilité d'un contrôle des aliments par la mise en place d'un plan de surveillance des produits d'origine animale, et des produits laitiers en particulier, constitue un élément important de la surveillance. La difficulté réside dans la définition, à des fins de prévention, de niveaux d'exposition tolérables (normes, valeurs guides...), qui ne peuvent être établis qu'à partir du bilan des connaissances actuelles sur les effets toxiques des dioxines chez l'animal et chez l'homme. La compréhension du mécanisme d'action peut également contribuer à une meilleure définition du risque et en faciliter sa gestion.

## Nomenclature et propriétés physicochimiques des PCDD et PCDF

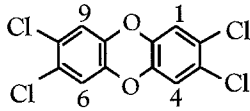
Les PCDD et les PCDF sont deux familles de composés qui, bien que distincts, sont très proches par leur structure moléculaire et leurs propriétés physicochimiques. Ce sont des composés aromatiques polycycliques oxygénés dont la structure présente deux atomes d'oxygène pour les PCDD et un seul pour les PCDF. Les positions numérotées des cycles aromatiques peuvent être occupées par des atomes d'hydrogène ou de chlore, ces derniers étant au maximum au nombre de huit.



polychlorodibenzo-*para-para*-dioxine



dibenzo [b-d] furane



Formule de la dioxine de Seveso (2,3,7,8-TCDD)

**Formules structurales des composés de base et de la dioxine de Seveso (2,3,7,8-TCDD)**

En fonction de la position et du nombre d'atomes de chlore dans la structure de base, on dénombre 75 congénères de PCDD et 135 de PCDF.

**Nombre de congénères PCDD et PCDF**

Nombre d'atomes de chlore	Nombre d'isomères* PCDD	Nombre d'isomères PCDF
1	2	4
2	10	16
3	14	28
4	22	38
5	14	28
6	10	16
7	2	4
8	1	1
<b>Nombre de congénères** par famille</b>	<b>75</b>	<b>135</b>

\*isomères : molécules de même structure atomique ; \*\*congénères : molécules de même structure de base avec un nombre d'atomes substitués différent

Les caractéristiques physicochimiques des PCDD et PCDF sont étroitement liées au degré de chloration des structures aromatiques. Ce sont des composés peu volatils, peu solubles dans l'eau mais solubles dans les lipides. Cette



lipophilie leur permet de traverser les membranes cellulaires et de s'accumuler dans les tissus gras de l'organisme.

Les PCDD et les PCDF sont stables jusqu'à 800°C et leur destruction n'est totale qu'à partir de 1 300°C. Dans l'environnement, la photolyse est l'une des rares voies de dégradation de ces molécules. La photodéchloration serait la réaction la plus importante. Elle concerne plus particulièrement les congénères les plus chlorés et peut conduire à la formation de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*para*-dioxine (TCDD) à partir de l'octachlorodibenzo-*para*-dioxine (OCDD) qui est le composé majoritaire dans les émissions de dioxines. La stabilité biochimique est également très importante, en particulier pour les composés les plus chlorés. Néanmoins, plusieurs études menées sur la biodégradabilité de ces polluants environnementaux montrent que certains micro-organismes (bactéries, levures, champignons) sont capables de les métaboliser.

## Relation structure activité

Les propriétés cumulatives et toxiques des dioxines sont également étroitement dépendantes de leur structure chimique, c'est-à-dire du nombre et de la position des atomes de chlore des deux cycles benzéniques. Parmi les 210 congénères théoriquement présents dans l'environnement après émissions par diverses sources ponctuelles ou diffuses, les 17 composés substitués en position 2,3,7,8 (7 congénères PCDD et 10 congénères PCDF) font l'objet d'une bioaccumulation intense dans les organismes vivants où ils subissent une dégradation biologique lente, variable en fonction de la nature du congénère (plus rapide pour les PCDF que pour les PCDD).


















En outre, ces 17 congénères possèdent une conformation stérique qui favorise leur fixation au récepteur intracellulaire *arylhydrocarbon* (Ah). L'affinité de ces 17 congénères pour le récepteur Ah est toutefois variable. Elle est maximale pour la 2,3,7,8-TCDD et 10 à 10 000 fois plus faible pour les congénères les plus chlorés (comme l'OCDD) dont l'encombrement stérique limite la fixation au récepteur.

Ces 17 congénères susceptibles de se fixer au récepteur Ah et comportant un minimum de 4 atomes de chlore occupant les positions 2,3,7,8 sont considérés comme les plus toxiques. La toxicité diminue quand le nombre d'atomes de chlore croît : la PCDD la plus toxique est la 2,3,7,8-TCDD. Au-delà de 5 atomes de chlore, la toxicité chute brutalement. La potentialité toxique des 17 congénères peut être exprimée en référence au composé le plus toxique, par l'intermédiaire du concept d'équivalent toxique (TEF, *toxic equivalent factor*). Celui-ci a été développé à partir de 1977 pour donner une valeur toxicologique à un mélange de composés chimiquement proches et ayant le même mécanisme d'action, c'est-à-dire actifs sur le même récepteur. Défini à partir de résultats *in vitro* modulés par les données *in vivo*, le TEF est réévalué

fréquemment en fonction de l'évolution des connaissances. Ce concept a d'abord été appliqué aux PCDD/PCDF puis étendu à d'autres membres de la famille des hydrocarbures aromatiques polycycliques halogénés (HAPH). Pour les PCDD/PCDF, le congénère de référence est la 2,3,7,8-TCDD qui a la plus forte affinité pour le récepteur intracellulaire Ah.

Ainsi, le TEF se définit de la façon suivante :

$$\text{TEF} = \frac{\text{potentialité toxique d'un composé individuel}}{\text{potentialité toxique de la 2,3,7,8-TCDD}}$$

PCDDs	(N=7)	TEF	PCDFs	(N=10)	TEF
2,3,7,8-TCDD		1	2,3,7,8-TCDF		0,1
1,2,3,7,8-PeCDD		1	1,2,3,7,8-PeCDF		0,05
1,2,3,4,7,8-HxCDD		0,1	2,3,4,7,8-PeCDF		0,5
1,2,3,7,8,9-HxCDD		0,1	1,2,3,4,7,8-HxCDF		0,1
1,2,3,6,7,8-HxCDD		0,1	1,2,3,7,8,9-HxCDF		0,1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD		0,01	1,2,3,6,7,8-HxCDF		0,1
OCDD		0,0001	2,3,4,6,7,8-HxCDF		0,1
			1,2,3,4,6,7,8-HpCDF		0,01
			1,2,3,4,7,8,9-HpCDF		0,01
			OCDF		0,0001

Structure et TEF des 17 congénères PCDD et PCDF substitués en position 2,3,7,8 (• : atome de chlore)

## Méthodes de dosage

Les dioxines sont des substances présentes à l'état de traces et les techniques analytiques mises en œuvre pour les identifier sont complexes, nécessitant des seuils de détection très faibles. Parmi les 210 congénères possibles, les méthodes analytiques cherchent à doser les 17 congénères considérés comme les plus toxiques et bioaccumulables.

La méthode analytique de référence utilise la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse haute résolution (GC-MS). Deux étapes successives caractérisent cette méthode : la séparation basée sur le principe du mouvement différentiel des composés dans un flux gazeux chaud

contenu dans un tube capillaire puis la détection basée sur la détermination de la masse moléculaire des composés en spectrométrie de masse haute résolution. La méthode est très sensible et très sélective (limite de détection de l'ordre de 0,02 pg). Le résultat de l'analyse est donné sous forme d'un profil chromatographique des différents congénères qui peut être converti en quantité totale de dioxines et en poids de chaque congénère présent.

Le protocole analytique est d'autant plus complexe, long et coûteux que la quantité de dioxines présente dans l'échantillon à doser est faible. Ainsi, les protocoles d'analyse des PCDD/PCDF dans les produits biologiques comme le lait (degré de contamination de l'ordre du pg TEQ/g de matières grasses) diffèrent-ils notablement de ceux utilisés dans l'analyse d'échantillons environnementaux comme les émissions dans l'atmosphère (degré de contamination de l'ordre du ng/m<sup>3</sup>).

Les progrès de la chimie analytique séparative ont permis d'améliorer les méthodes d'extraction et de purification en les rendant plus rapides et moins coûteuses. Un protocole utilisant une extraction assistée par micro-ondes, une purification par chromatographie en phase liquide haute pression (HPLC) et une méthode d'analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse basse résolution a été récemment mis au point en France. Ce type de protocole devrait permettre de répondre à des demandes de dosages en routine d'échantillons environnementaux tout en restant compatible avec les exigences (en termes de sensibilité et de reproductibilité) de la méthode d'analyse.

Les méthodes qui reposent sur la mesure de l'activité biologique des dioxines sont complémentaires des dosages chimiques et donnent des résultats toxicologiques. Ces méthodes biologiques mesurent la quantité de dioxines en fonction de l'activation du récepteur Ah, cette activation entraînant l'expression d'un gène rapporteur dont on peut mesurer le produit. Le dosage CALUX mis au point aux Pays-Bas utilise une lignée cellulaire d'hépatome de rat génétiquement modifiée par introduction d'un plasmide vecteur du gène de la luciférase, dont la transcription est placée sous le contrôle d'une séquence de régulation d'origine murine nommée DRE (*Dioxin responsive element*). Ainsi, en réponse à une exposition aux dioxines, les cellules synthétisent de la luciférase dont l'activité enzymatique est quantifiée par une réaction lumineuse. La quantité de lumière émise est proportionnelle à l'activité du récepteur Ah. Elle est donc étroitement liée à la nature des congénères de dioxines, à leur proportion dans un mélange et donne une bonne évaluation de la toxicité. D'autres modèles cellulaires basés sur ce principe mais utilisant un autre gène rapporteur peuvent également être utilisés (système CAT, *Chloramphenicol acetyl transferase*).

## Expression des résultats des dosages

Dans les dosages analytiques, l'expression des résultats varie selon la matrice utilisée.

### Expression des résultats selon la matrice

Matrice analysée	Expression des résultats
Échantillons biologiques	ng TEQ/kg de poids frais ou pg TEQ/g de matières grasses
Échantillons de sols ou de sédiments	ng TEQ ou pg TEQ/g de poids sec
Émissions atmosphériques	ng TEQ/m <sup>3</sup>

La concentration d'un congénère PCDD ou PCDF peut être convertie en une valeur d'équivalent toxique international (I-TEQ, *International toxic equivalent quantity*) égale à la concentration mesurée en PCDD ou PCDF multipliée par le TEF du composé.

Ainsi, le TEQ indique la quantité de 2,3,7,8-TCDD nécessaire pour produire le même effet toxique que celui susceptible d'être induit par le congénère étudié à la dose mesurée. Par exemple, 30 ng d'un congénère qui a un TEF de 0,1 ont le même effet que 3 ng de 2,3,7,8-TCDD. Le concept TEF est basé sur l'hypothèse de l'additivité des doses et des effets tant en aigu qu'en chronique. On peut donc faire la somme des TEQ de chaque constituant d'un mélange pour estimer la toxicité de l'ensemble.

$$I\text{-TEQ} = \Sigma(\text{TEF} \times \text{concentration en PCDD ou PCDF})$$

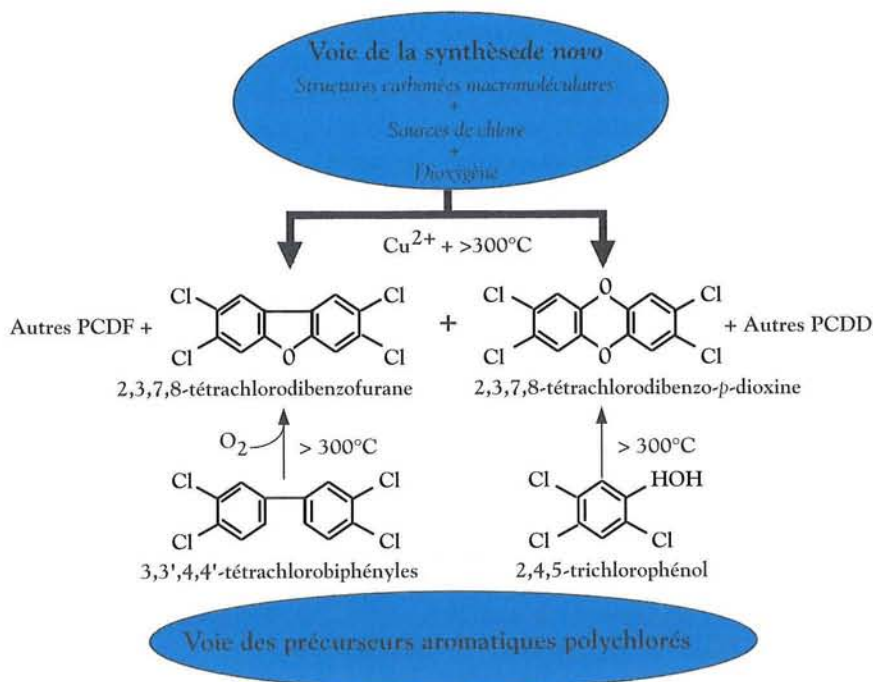
L'expression des résultats en TEQ présente des limites qui font que son utilisation est toujours fortement discutée à la fois pour l'évaluation et la gestion des risques. En ce qui concerne la gestion du risque, le TEQ ne permet pas de connaître la nature des congénères impliqués dans la contamination et donc d'identifier la source de cette contamination. En ce qui concerne l'utilisation du TEQ pour l'évaluation de risques, la notion d'additivité peut être discutée sur la base d'exemples d'interactions antagonistes ou synergiques dans un mélange complexe et sur l'existence probable de ligands endogènes du récepteur Ah. Enfin, certains des effets toxiques des PCDD et PCDF ne passent pas forcément par une liaison au récepteur Ah. Parmi tous les composés capables de se fixer sur le récepteur Ah, ne sont pris en compte dans le calcul du TEQ que les PCDD/PCDF (nomenclature OTAN) et, depuis 1997, les PCDD/PCDF ainsi que les congénères de PCB les plus proches des dioxines (PCB « *dioxin-like* ») (nomenclature OMS). Le TEQ ne prend pas en compte les autres PCB (non « *dioxin-like* ») qui sont pourtant les plus abondants.

## Processus de formation des PCDD et PCDF

Les PCDD et les PCDF sont produits au cours de la plupart des processus de combustion naturels et industriels, et en particulier des procédés faisant intervenir de fortes températures (incinération, métallurgie...). Ils sont également formés lors de la synthèse chimique de dérivés aromatiques chlorés ainsi qu'au cours de processus biologiques et de réactions photochimiques naturels.

Afin de prévenir la production de PCDD et de PCDF, il apparaît essentiel de comprendre ces processus de synthèse. Beaucoup de paramètres influencent cette synthèse et, malgré les nombreuses études expérimentales sur le sujet, les mécanismes réactionnels mis en jeu restent encore peu connus de nos jours.

Les PCDD et les PCDF sont produits majoritairement sur les cendres d'incinération lors du refroidissement des fumées. Ces cendres apportent tous les éléments essentiels à cette synthèse, structures carbonées résiduelles, chlore et catalyseurs. Cette voie de synthèse est nommée synthèse « *de novo* ». Elle est fortement dépendante de la présence de chlore inorganique dans le milieu réactionnel. L'acide chlorhydrique et les dérivés métallochlorés comme le chlorure cuivrique ( $\text{CuCl}_2$ ) en sont les principales sources. Le cuivre est également l'un des catalyseurs les plus actifs des réactions d'halogénéation des



Formation des PCDD et des PCDF

composés aromatiques. L'oxygène est, bien entendu, indispensable au processus de combustion des structures carbonées et à la synthèse des PCDD et des PCDF. La synthèse *de novo* est aujourd'hui reconnue comme étant la principale voie de production des PCDD et des PCDF.

Il est cependant possible de synthétiser des PCDD et des PCDF à partir de molécules organiques. Cette seconde voie de synthèse est appelée « voie des précurseurs ». C'est la voie empruntée par les composés aromatiques halogénés et/ou hydroxylés comme le chlorobenzène et le chlorophénol qui entrent dans la synthèse d'herbicides (acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique), de bactéricides (hexachlorophène...) et d'un produit de conservation du bois (pentachlorophénol ou PCP). Les PCDD et les PCDF se forment ici selon une réaction de condensation/cyclisation des précurseurs monocycliques (réaction d'Ullmann). Les PCB génèrent principalement des furanes par pyrolyse.

### Principaux réservoirs et sources d'émission de dioxines

Les émissions de PCDD et de PCDF résultent essentiellement des activités humaines industrielles et domestiques. La part des sources naturelles, chimiques, biologiques et photochimiques reste actuellement impossible à évaluer.

L'historique des dioxines est lié à la fois aux différentes sources de production mais aussi à leur découverte en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques. Dans les années soixante, l'émission de PCDD et de PCDF était principalement liée aux activités industrielles impliquant la synthèse de dérivés chlorés (pesticides PCB, PCP...) et de chlorures de polyvinyle (PVC). Les procédés de fabrication de la pâte à papier (blanchiment utilisant le dichlore) étaient également considérés comme des sources potentielles majeures. La production de PCDD et de PCDF résultant de ces activités industrielles a été fortement réduite à la suite de l'interdiction d'utiliser certains produits, ou par une modification des procédés technologiques. Le recyclage des métaux non ferreux qui fait intervenir la refonte de matériaux contaminés par des polluants organiques chlorés conduit également à la formation de PCDD et de PCDF.

Parmi les sources accidentelles d'émission de PCDD et de PCDF, les usines de production de trichlorophénol et d'autres dérivés chlorés occupaient une place non négligeable. L'exemple de l'incident survenu dans l'usine ICMESA à Seveso est le plus connu. Les changements dans les procédés de fabrication des produits concernés devraient mettre à l'abri d'une telle menace. Les incendies dans les entrepôts, les bâtiments et les véhicules restent néanmoins des sources fréquentes : les conditions de combustion y sont médiocres et les produits brûlés contiennent de nombreux éléments favorisant la synthèse de PCDD et de PCDF (PVC, produits ignifugeants...).

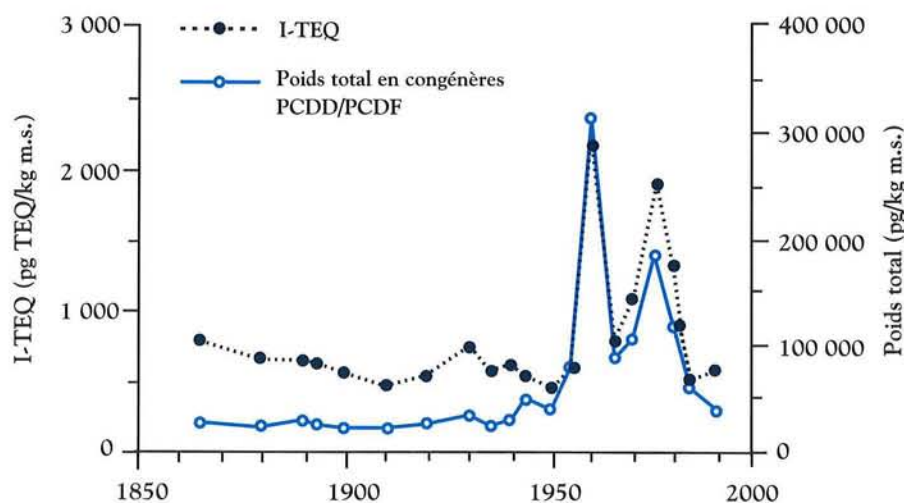
Dans un deuxième temps, à partir des années soixante-dix, la formation des dioxines au cours des processus de combustion a été mise en évidence. Les



centrales thermiques (énergie électrique) ainsi que les fours et les chaudières (chauffage et procédés industriels) émettent des PCDD et PCDF. Ils en produisent d'autant plus qu'ils utilisent des combustibles de substitution (recyclage, valorisation de déchets). La métallurgie et la sidérurgie sont les industries les plus concernées.

Les incinérateurs de déchets ménagers ou industriels ont été pendant les vingt dernières années les principaux émetteurs de PCDD et de PCDF formés au cours des processus de combustion. De nos jours, les technologies développées pour limiter le passage des PCDD et PCDF dans les fumées sont très efficaces. L'amélioration substantielle des procédés et une rationalisation des activités d'incinération en Europe ont récemment réduit cette source de production de PCDD et de PCDF.

En Grande-Bretagne, l'analyse d'échantillons d'un herbier constitué à 40 km au nord de Londres a permis de reconstituer l'historique de la contamination de l'environnement par les PCDD et PCDF, de 1860 à 1993. Deux pics de contamination émergent dans les périodes 1960 (développement de l'industrie des produits chlorés) et 1980 (mise en route de nombreux incinérateurs d'ordures ménagères). En Suède, le dosage des PCDD et PCDF dans les œufs de guillemots (espèce d'oiseaux sentinelles) procure de la même manière des informations sur l'histoire de la contamination de l'environnement par ces composés.



Évolution des concentrations de PCDD et PCDF entre 1860 et 1993 dans les herbiers de la station expérimentale de Rothamsted (Grande-Bretagne) (m.s. : matières sèches) (d'après Kjeller et coll., 1996).

Les données obtenues en Europe montrent que les secteurs les plus concernés par les émissions de dioxines sont les usines d'incinération et la sidérurgie-métallurgie, mais que la contribution de chacun de ces secteurs est variable suivant le pays.

### Distribution des émissions de dioxines en France, en Allemagne et en Grande-Bretagne

	Distribution des émissions en 1995 (%)		
	France <sup>1</sup>	Allemagne <sup>2</sup>	Grande-Bretagne <sup>2</sup>
Usines d'incinération de déchets*	46,00	10,0	87,0
Combustions industrielles	2,63	5,5	5,8
Sidérurgie-métallurgie	51,20	83,0	7,0
Circulation routière	0,17	1,5	0,2

\* : ordures ménagères et déchets industriels spéciaux ; <sup>1</sup> : ADEME, 1996 ; <sup>2</sup> : *United nations environment program*, 1999

En France, une diminution supérieure à 50 % du flux annuel de dioxines a été constatée entre 1997 et 1999, pour un échantillon de 70 sites d'usines d'incinération et de 80 sites de sidérurgie et métallurgie. Les secteurs de la papeterie, de la cimenterie et de la chimie produisent chacun moins d'1 g TEQ/an.

### Évolution des flux de dioxines des deux principaux secteurs en France (données de la Direction de la prévention des pollutions et des risques, ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement)

Secteur d'activité	Nombre de sites concernés	Flux de dioxine (g TEQ/an)		
		1997	1998	1999
Usines d'incinération d'ordures ménagères*	70	500	300	200
Sidérurgie-métallurgie	80	350	300	120

\*capacité supérieure à 6 tonnes par heure

Parmi les sources diffuses de PCDD et PCDF, certaines comme les gaz d'échappement, les huiles de moteurs ou le chauffage domestique (bois, charbon, gaz) semblent négligeables. En revanche, les réservoirs de PCDD/PCDF, tels que les bois traités au pentachlorophénol (PCP), les transformateurs électriques contenant des PCB, les boues d'épuration utilisées pour l'épandage, les sols et sédiments contaminés, représentent des sources potentielles de dioxines, dont l'importance réelle doit être évaluée. Récemment, la détection de fortes concentrations en dioxines dans des argiles ou kaolins situés dans des zones géographiques ou dans des strates du sol peu accessibles à une pollution



récente a focalisé les recherches sur les sources naturelles de dioxines. Ainsi, des études portant sur des échantillons collectés aux États-Unis (argile du Mississippi), en Allemagne (kaolins), en Australie et en Asie (sédiments profonds) confirment l'existence de contaminations antérieures à 1900. Les profils analytiques montrent une forte prédominance de l'octachlorodibenzo-dioxine et suggèrent la possibilité de formation naturelle de dioxines dans les sédiments marins.

## Contamination de différents compartiments de l'environnement

Tous les compartiments de l'environnement sont concernés par une contamination par les PCDD et les PCDF : masses d'air, sols et sédiments, végétaux et animaux.

Les niveaux de contamination des masses d'air sont fonction des activités humaines industrielles et domestiques.

### Niveaux de contamination en dioxines des masses d'air en zones urbaines et rurales pour différents pays européens (*European commission DG environment, 1999*)

	Niveau de contamination des masses d'air (fg/m <sup>3</sup> )
<b>Zones rurales</b>	
Grande-Bretagne (1991-1996)	1 à 24
Allemagne (1992)	25 à 70
<b>Zones urbaines</b>	
Grande-Bretagne (1991-1996)	0 à 810
Allemagne (1992)	70 à 350
Belgique (1993)	86 à 129
Pays-Bas (1991-1993)	4 à 99
Autriche (1996)	26 à 314

Globalement, la concentration en PCDD/PCDF dans les sols dépend de la présence dans le voisinage (actuel ou passé) de sources potentielles telles que des usines chimiques ou métallurgiques et des d'incinérateurs. La contamination se fait essentiellement par dépôt des particules atmosphériques. Dans les sols, la migration verticale des PCDD et des PCDF est très faible et plus de 90 % des composés se retrouvent dans les 10 cm supérieurs. D'autre part, rien n'indique une perte appréciable de ces composés par évaporation ou dégradation sur une période de plusieurs années (demi-vie de la 2,3,7,8-TCDD estimée à 10 ans dans les sols), ce qui souligne encore la persistance de ces composés dans la partie superficielle des sols.

Des données ponctuelles européennes sont disponibles : en Bavière, 90 % des échantillons de sols ruraux mesurés se trouvaient en dessous de 1 pg TEQ/g. Des valeurs de contamination plus élevées ont été notées dans certaines forêts. De fortes teneurs sont retrouvées près des sources de pollution industrielle. En Allemagne, les teneurs de PCDD et PCDF dans les sols dits industriels sont en général supérieures à 100 pg TEQ/g. Aux Pays-Bas, des valeurs supérieures à 200 pg TEQ/g ont été relevées à proximité d'incinérateurs municipaux. En France, des mesures effectuées dans les sols situés à proximité d'un incinérateur de déchets urbains en fonctionnement depuis plus de 10 ans dépassaient largement la valeur de 40 pg TEQ/g au niveau de la retombée du panache.

**Concentrations en PCDD/PCDF dans les sols de différents pays européens (European commission DG environment, 1999)**

	PCDD/PCDF (pg TEQ/g de sol)
<b>Zones rurales</b>	
Pays-Bas (1991)	2,2 à 16
Autriche (1989 ; 1989-1993)	1,6 à 14 (pâturages) ; < 1 à 64 (forêts)
Allemagne (1992)	1 à 5
Belgique (1992)	2
France (1999)	0,02 à 1
<b>Zones urbaines</b>	
Allemagne (1992)	10 à 30
France (1999)	0,2 à 17
<b>Zones industrielles</b>	
France (1999)	20 à 60
Allemagne (1992)	50-150
Pays-Bas (1990-1991)	13-252 (incinérateurs municipaux)

Comme pour les sols, la contamination des sédiments dépend aussi des sources de pollution, de la distance de la zone de prélèvement par rapport aux points sources, de la circulation des masses d'eau et des capacités de dilution des systèmes d'eau douce ou marins.

Les données sur la contamination des végétaux varient selon la géographie et la nature des prélèvements. En Allemagne, le chou a été choisi comme espèce sentinelle pour les retombées atmosphériques. Les valeurs vont de 0,7 pg TEQ/g en Hesse à 4,78 pg TEQ/g à Hambourg. En France, une étude de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) sur des végétaux collectés à proximité d'un incinérateur de déchets ménagers donne des valeurs allant de 0,21 pg TEQ/g pour le chou à 1,10 pg TEQ/g pour la salade.

### Concentrations en PCDD/PCDF dans les sédiments de différents cours d'eau en Europe (*European commission DG environment, 1999*)

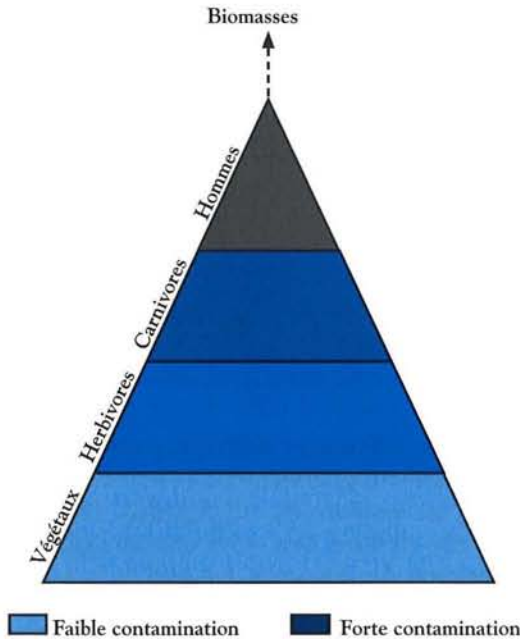
	Années de mesure	PCDD/PCDF (pg TEQ/g de sédiment)
Rivières allemandes	1994	1 à 20
Elbe Basse-Saxe	1994	1,17 à 19,2
Hambourg	1995	17,5 à 76,0
Rhin (Rhénanie du Nord/Westphalie)	1989-1996	16 à 103
	1995-1996	11 à 37
Installations portuaires (Hambourg)	1993	1 500
Estuaire du Rhin (Pays-Bas)	1980-1990	8 à 21

Pour les espèces végétales, différentes voies d'exposition et de pénétration des contaminants sont possibles. Généralement, le transfert des composés organiques des racines vers les pousses est négligeable. Des travaux réalisés en chambre de culture ont montré que, plus encore que l'absorption par les racines, c'est la dispersion des dioxines à partir du sol qui est la principale source de contamination des feuilles des fruits et des légumes. Mais, en milieu extérieur, la principale source de contamination est le dépôt atmosphérique. Les composés organiques peuvent ainsi pénétrer dans les feuilles des végétaux directement par dépôt atmosphérique en traversant la cuticule ou par les stomates. À partir des études allemandes, on peut calculer un taux moyen annuel de dépôt par unité de surface, en fonction de la contamination des masses d'air. Pour ce qui concerne les zones rurales et urbaines, un facteur moyen de 200 peut être calculé (par exemple une teneur de 25 fg/m<sup>3</sup> dans l'air correspond à un dépôt de 5 pg/m<sup>2</sup> par an). Dans le cas d'émissions de poussières fortement concentrées en dioxines, ce facteur peut être 10 fois supérieur.

### Transfert dans la chaîne alimentaire

Dans tout milieu, les chaînes alimentaires peuvent être représentées sous forme de « pyramides alimentaires ou trophiques » : les biomasses des divers niveaux (végétaux-herbivores-carnivores) décroissent fortement. Ceci explique que, pour des polluants liposolubles stables et peu biodégradés comme les PCDD et PCDF, les concentrations dans les divers niveaux trophiques augmentent de façon inversement proportionnelle à la diminution des biomasses. Par ailleurs, chaque niveau trophique peut être exposé à des sources environnementales qui s'ajoutent aux sources alimentaires ; dans le cas des PCDD et PCDF, l'exposition alimentaire apparaît toutefois prédominante par rapport aux autres sources.

En ce qui concerne les transferts vers les animaux dans les systèmes aquatiques, les analyses ont porté sur les poissons, les mollusques et les crustacés. Ces



### Concentration par les chaînes alimentaires des toxiques biocumulatifs

espèces accumulent plus de dioxines que les animaux terrestres (vache, cochon, poulet...) et des concentrations de plusieurs centaines de pg TEQ/g de matières grasses ont été détectées dans certains poissons.

Pour les animaux terrestres, les données concernent surtout le lait de vache. À partir d'une source de pollution telle qu'un incinérateur, les PCDD et PCDF sont émis de façon très minoritaire sous forme gazeuse et principalement adsorbés sur des particules ; les taux émis varient de moins de 0,1 à plus de 100 ng/m<sup>3</sup>. Les PCDD et PCDF se déposent sur le sol et les végétaux, en particulier sur l'herbe, en fonction des courants atmosphériques et des précipitations. Le transfert du sol vers l'herbe semble très limité. Les bovins en pâture sont exposés surtout par l'ingestion d'herbe ou de foin contaminé ; les taux de contamination de l'herbe dans une zone exposée varient de 1 à 50 pg TEQ/g de matière sèche. La consommation de sol ou d'autres fourrages (maïs, betteraves) représente des apports nettement plus faibles.

L'absorption des dioxines par voie digestive est en général importante, avec une biodisponibilité comprise entre 60 % et 90 % chez les animaux et l'homme. Les capacités d'élimination sont faibles et varient d'une espèce à l'autre. La lactation constitue une voie majeure d'excrétion. La demi-vie des dioxines chez la vache laitière, par exemple, en est ainsi réduite. La distribution dans l'organisme s'effectue essentiellement en fonction de la teneur en lipides des tissus ; les PCDD et PCDF se fixent dans les réserves adipeuses et les

graisses tissulaires, par exemple celles de la viande des bovins. Une enquête récente en France, effectuée sur des échantillons de viandes achetées dans le commerce, a révélé des taux détectables dans tous les échantillons, mais inférieurs à 1 pg TEQ/g de matières grasses.

La mobilisation des graisses lors de la lactation explique les taux élevés de dioxines retrouvés dans le lait et ses dérivés. En France, les niveaux moyens de PCDD et PCDF dans le lait sont actuellement inférieurs à 1 pg TEQ/g de matières grasses, en l'absence d'une source de pollution locale. Lorsque les vaches laitières pâturent à proximité d'un incinérateur ou d'un site industriel émettant des PCDD et PCDF (recyclage de métaux ou de déchets industriels), les teneurs peuvent atteindre jusqu'à 50 pg TEQ/g de matières grasses en fonction de la distance, des vents dominants, mais également des paramètres zootechniques (niveau de production, nombre de lactations). En Autriche, une valeur extrême de 69 pg TEQ/g de matières grasses a été rapportée dans le lait de producteurs situés à proximité d'une usine de cuivre.

En France, la surveillance du lait et de ses dérivés est effectuée depuis 1994 par la Direction générale de l'alimentation (DGAL), en particulier à proximité d'incinérateurs ou de zones industrielles. Récemment, une circulaire du ministère de l'Environnement impose aux responsables d'unités d'incinération, outre une norme d'émission dans les fumées de 0,1 ng/m<sup>3</sup>, des mesures des teneurs en dioxines du lait des vaches situées aux alentours. À partir de la dose journalière admissible (DJA), des limites maximales de résidus (LMR) de PCDD et PCDF ont été déterminées dans certains aliments majeurs comme le lait et ses dérivés. Le Comité d'experts du Conseil de l'Europe a proposé en mars 1996 des valeurs qui ont été adoptées également en France. L'établissement de LMR pour d'autres aliments comme la viande bovine est en cours.

### Recommandations sur les teneurs en dioxines dans les laits (Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 1998)

Valeurs guides	Observation
1 pg TEQ/g de matières grasses laitières	Valeur considérée comme « bruit de fond », objectif à atteindre
3 pg TEQ/g de matières grasses laitières	Valeur maximale recommandée ; en cas de dépassement, rechercher les causes et les réduire
5 pg TEQ/g de matières grasses laitières	Valeur maximale admise ; en cas de dépassement, le lait n'est pas commercialisable

Il est possible d'établir, d'après les données expérimentales et de terrain, des coefficients de transfert entre les différents compartiments (air, sol, herbe, graisse, lait). Par exemple, un facteur de bioaccumulation (*biological accumulation*) peut être calculé à partir des valeurs en pg TEQ/g de matières grasses du lait par rapport aux concentrations en pg TEQ/g de matière sèche notées dans l'herbe des pâturages : d'après des données autrichiennes, ce facteur est égal à 2.

Ce taux concerne les transferts à partir des compartiments de l'environnement et ne concerne pas les transferts à partir des aliments pour animaux.

La détermination de coefficients de transfert permet de proposer des modèles pour prévoir l'incidence de niveaux donnés d'émission de PCDD et PCDF par une source industrielle. On peut également prévoir la cinétique de décontamination de vaches laitières après suppression d'une source de contamination, la diminution des teneurs dans le lait étant relativement rapide (quelques mois) du fait de la cinétique rapide chez la vache en lactation. Il faut tenir compte des comportements différents des divers congénères. Ainsi, la 2,3,7,8-TCDD possède le facteur de bioaccumulation le plus élevé de tous les congénères PCDD, ce qui aboutit à une différence entre les profils chromatographiques des différents congénères présents dans le sol et l'herbe d'une part, et dans le lait d'autre part.

Les concentrations en PCDD et PCDF dans les matières grasses humaines sont dix fois plus élevées que dans les matières grasses des bovins. Cette charge corporelle chez l'homme explique la concentration de 10 à 30 pg TEQ/g observée dans le lait maternel.

### Évaluation de l'exposition humaine

Globalement, il est admis que l'exposition moyenne des populations se fait à plus de 95 % par voie alimentaire, en particulier par ingestion de graisses animales (lait et produits laitiers, viandes, poissons). L'apport le plus important est dû aux produits d'origine bovine (lait et dérivés, viande et abats) ; les volailles et le porc constituent des sources moindres, en raison de leur mode d'élevage en bâtiments (sauf en cas de contaminations des aliments). Les poissons et produits aquatiques représentent des sources d'importance variable, parfois relativement élevée pour certaines populations de forts consommateurs.

Diverses études montrent que la quantité totale de dioxines ingérées par voie alimentaire à l'âge adulte était d'environ 150 à 300 pg TEQ/jour entre 1980 et 1990, ce qui correspondait à une valeur médiane de 2,3 pg TEQ/kg de poids corporel/jour et une valeur maximale de 4 pg TEQ/kg/j. Ces évaluations semblent valables pour la plupart des pays industrialisés, mais évoluent vers une nette diminution depuis quelques années. En France, en 1999, l'AFSSA estime à 1,3 pg TEQ/kg/j la valeur médiane de la quantité de dioxines ingérées, avec une valeur de 2,6 pg TEQ/kg/j au 95<sup>e</sup> percentile. Ces taux sont proches de ceux recommandés par l'OMS (1 à 4 pg TEQ/kg/j). Toutefois, l'OMS prend en compte dans le calcul du TEQ les PCB possédant une structure apparentée à celles des dioxines (PCB qualifiés de *dioxin-like*), qui contribuent en moyenne à 50 % de sa valeur. L'apport quotidien exprimé en

**Apport quotidien de dioxines par les aliments : données françaises (Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 1999), danoises (*European commission DG environment*, 1999) et américaines (*US EPA*, 2000)**

	Contribution des différents aliments (pg/personne/jour)		
	France	Danemark	États Unis <sup>1</sup>
Lait et produits laitiers	25,8	46,0	12,0
Viande bovine et porcine	4,7	59,0	12,5
Poissons	9,3	19,2	11,5
Volailles	1,2	5,9	3,8
Œufs	4,0	3,0	0,5
Crustacés	0,8	-	-
Coquillages	7,1	-	1,3
Total	52,9	133,3	41,6

<sup>1</sup> : nomenclature OMS

TEQ se trouve donc sous-estimé en France, et devrait plutôt être proche de 2 pg TEQ/kg/j selon la nomenclature de l'OMS.

L'imprégnation directe par les dioxines peut être évaluée par la quantification des congénères présents dans la fraction lipidique de divers tissus biologiques humains (sang, lait maternel, graisse abdominale ou sous-cutanée). Cette quantification, introduite au début des années soixante-dix, a été initialement appliquée afin d'évaluer, souvent de façon rétrospective, l'exposition de populations de travailleurs de l'industrie chimique. Cette approche a ultérieurement permis de déterminer la nature et le degré d'exposition de travailleurs exposés, dans le cadre d'activités industrielles où les dioxines sont des impuretés de fabrication ou de production. Le dosage des 17 congénères a également servi à évaluer le degré de contamination des populations d'hommes, de femmes et d'enfants accidentellement exposés (Seveso, Viêtnam, Yusho, Yu-Cheng). Plus récemment, cette méthode a été appliquée pour établir les niveaux moyens d'imprégnation de la population générale de divers pays à travers le monde.

Le dosage des dioxines dans les tissus biologiques humains se heurte à de nombreuses difficultés d'ordre pratique. Citons le coût financier important des dosages. S'y ajoute la nécessité de disposer d'une quantité suffisante de chaque échantillon biologique. Ainsi, le prélèvement de tissu adipeux sous-cutané ou abdominal est un geste invasif difficilement applicable dans le cadre d'études épidémiologiques. Le lait maternel, aisément accessible et riche en matières grasses, ne permet d'apprécier l'exposition que d'une fraction de la population. En ce qui concerne le sang, qui est pauvre en lipides circulants (0,5 %), une quantité relativement importante (entre 50 et 100 ml), prélevée dans des conditions adéquates (à jeun et à distance de tout repas riche en graisses) est nécessaire. Toutefois, les avancées dans les processus analytiques ont déjà

permis de doser les dioxines dans 10 à 15 ml de sang, voire moins de 1 ml quand les teneurs sont relativement élevées. Le dosage requiert en outre d'importantes compétences analytiques. De plus, l'interprétation des résultats du dosage des 17 congénères PCDD et PCDF dans les tissus biologiques humains en vue d'évaluer l'exposition humaine doit tenir compte de différents paramètres.

Tout d'abord, compte tenu du caractère cumulatif des dioxines, la mesure de ces substances fournit une bonne estimation de la charge corporelle, c'est-à-dire de la dose interne cumulée essentiellement par voie alimentaire dans les tissus gras au cours de toute la période de vie antérieure au prélèvement. En fait, pour une exposition constante, la charge corporelle se stabilise au bout de 5 demi-vies successives (le temps d'accumulation étant équivalent au temps d'élimination), soit après plus de 40 ans pour la majorité des congénères (demi-vie moyenne proche de 7 ans). À ce moment, la charge corporelle correspond à l'équivalent de 5 000 doses journalières cumulées. On comprend bien qu'une exposition transitoire comme la consommation pendant une brève durée de produits contaminés doit être importante pour modifier la charge corporelle. Cette modification peut être appréciée par des modèles pharmacocinétiques.

Compte tenu de la demi-vie particulièrement longue des dioxines chez l'homme, le dosage de ces substances dans les tissus biologiques permet d'apprécier à travers un dosage ponctuel l'historique de l'exposition. Toutefois, cette méthode d'évaluation ne permet pas de mettre en évidence des modifications récentes du degré de contamination de la chaîne alimentaire et des apports. Pour cette raison, la réalisation de dosages dans les vecteurs importants (lait de vache) apparaît tout à fait complémentaire à la réalisation de mesures chez l'homme. Le dosage des dioxines dans la filière bovine fournit, compte tenu du cycle de vie plus court et de l'élimination des dioxines dans le lait de vache, une bonne estimation de la contamination récente de l'environnement.

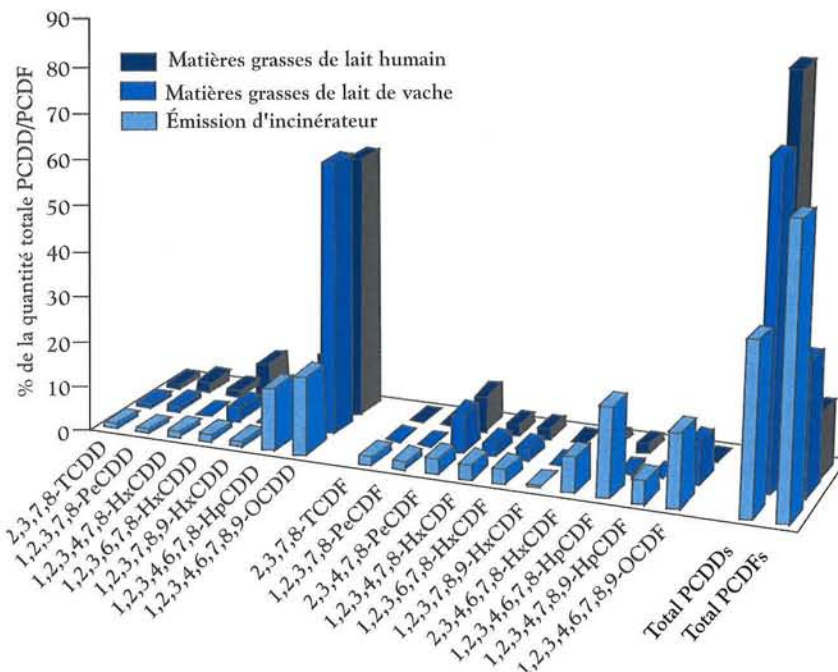
Enfin, divers facteurs affectant les concentrations ou la charge corporelle en dioxines doivent être impérativement pris en considération dans l'interprétation des valeurs. Parmi les facteurs confondants bien étudiés, citons l'âge croissant et l'accroissement de la masse corporelle qui augmentent la charge corporelle (sauf chez le petit enfant), le nombre et la durée des périodes d'allaitement qui contribuent à la réduire, les habitudes alimentaires qui constituent un déterminant majeur (consommation de produits laitiers, de viande bovine, de poissons plus ou moins contaminés suivant les zones géographiques).

Concernant la signification biologique de ce type de dosages, il est important de souligner qu'il n'y a pas de corrélation établie entre la charge corporelle et la quantité de dioxines fixées au récepteur intracellulaire Ah (ou dose effective responsable des effets biologiques). Ce lien est d'autant plus difficile à établir que diverses substances présentes dans l'environnement peuvent agir



comme agonistes (hydrocarbures aromatiques polycycliques comme par exemple ceux présents dans la fumée de tabac) ou antagonistes (polyphénols) de ce récepteur. De ce point de vue, les méthodes de dosage biologique (comme la technique CALUX), qui permettent d'apprécier le degré d'activation du récepteur Ah, apparaissent tout à fait complémentaires au dosage analytique des dioxines et pourraient constituer des méthodes de dépistage pour identifier les sujets ou populations plus exposés aux dioxines (et à d'autres ligands du récepteur Ah).

Néanmoins, l'analyse des concentrations respectives des 17 congénères est une étape indispensable dans l'évaluation biologique de l'exposition aux dioxines car elle peut contribuer à l'identification des sources de contamination. La concentration de chaque congénère intègre de multiples facteurs : quantités présentes dans l'environnement, bioaccumulation dans les chaînes trophiques, biodisponibilité après absorption et transformation métabolique chez l'homme (variable en fonction du composé). L'influence combinée de ces facteurs détermine les proportions relatives de chacun des 17 congénères dans les tissus biologiques humains. Pour cette raison, le profil des congénères dans ces tissus diffère de façon plus ou moins importante de celui observé dans l'environnement et dans divers vecteurs (produits laitiers).



Profils représentatifs de la distribution des congénères PCDD et PCDF dans différentes matrices

L'expression classique des résultats de l'analyse des 17 congénères sous forme d'équivalent toxique TEQ ne permet pas de quantifier la présence des différents congénères. Il y a parfois discordance pour certains congénères entre le caractère cumulatif et le caractère toxique : le meilleur exemple est fourni par l'OCDD qui constitue un composant majeur dans l'environnement et les chaînes trophiques mais dont la contribution à l'activité biologique des dioxines (TEQ) dans l'environnement et les organismes vivants est très faible.

## Imprégnation des populations

Il est désormais bien établi que les populations de travailleurs de l'industrie chimique, de même que les populations de Seveso et de Yusho, ont été 100 à 1 000 fois plus exposées aux dioxines que ne le sont les populations soumises essentiellement à une contamination alimentaire. En outre, l'analyse du profil des congénères au sein de diverses populations démontre clairement que la nature des congénères présents dans les tissus biologiques dépend des circonstances d'exposition (prédominance de 2,3,7,8-TCDD pour les populations de Seveso, de PCDF pour celles de Yusho et Yu-Cheng ayant absorbé de l'huile de riz contaminée par des PCB, de PCDD par rapport aux PCDF en ce qui concerne le niveau de contamination de la population générale).

### Concentrations sanguines relevées au sein de populations exposées aux dioxines

Population	Substances dosées (dates des prélèvements)	Concentrations min-max (en pgTEQ/g de matières grasses)
<b>Populations fortement exposées</b>		
Seveso (Zone A) (1976)	2,3,7,8-TCDD (1976)	828-56 000 <sup>1</sup>
NIOSH (1951-1972)	2,3,7,8-TCDD (1987-1988)	ND-3 400 <sup>2</sup>
Ranch Hand-Viêtnam (1962-1971)	2,3,7,8-TCDD (1987)	ND-618 <sup>3</sup>
<b>Population générale</b>		
Allemagne (1996)	PCDD, PCDF (1996)	6,1-41,5 <sup>4</sup>

TCP : trichlorophénol ; ND : non détecté ; <sup>1</sup> : d'après Mocarelli et coll., 1991 ; <sup>2</sup> d'après Piacitelli et coll., 1992 ; <sup>3</sup> d'après Røegner et coll., 1991 ; <sup>4</sup> : d'après Wittsiepe et coll., 2000

Le suivi de diverses populations au cours des deux dernières décennies a clairement mis en évidence une diminution importante (de près de 50 %) du degré moyen d'imprégnation de la population générale dans divers pays. On estime qu'un Européen de l'Ouest a une charge corporelle en moyenne de 100-200 ng TEQ. Une étude réalisée en Allemagne de 1991 à 1996, sur des échantillons de sang provenant d'une population d'hommes de 10 à 80 ans, montre une diminution des concentrations de dioxines sur la période étudiée

d'environ 12 % par an et confirme l'augmentation des concentrations de dioxines en fonction de l'âge.

L'imprégnation des populations peut être également appréciée par les teneurs dans le lait maternel. Les résultats obtenus dans différents pays européens sont assez convergents même s'il est difficile de les comparer : beaucoup portent sur un petit nombre de sujets, les échantillons sont généralement mélangés et les conditions de recueil ne sont pas toujours précisées.

En France, une étude descriptive transversale réalisée en 1998 et 1999, portant sur 244 échantillons de lait maternel répartis sur l'ensemble du territoire français, rapporte une moyenne (arithmétique et géométrique) et une médiane autour de 16 pg TEQ/g de matières grasses (écart-type 5,15) comparable à celle des autres pays européens.

### Teneurs en PCDD/PCDF des laits maternels en Europe

Pays	Année	Teneur (pg TEQ/g de matières grasses) <sup>1</sup> (min-max)
Allemagne	1993	16,5
Autriche	1993	10,7-14,0
Belgique	1993	20,8-27,1
Danemark	1993	15,2
Espagne	1993	19,4-25,5
Finlande	1993	12,0-21,5
France*	1998-1999	16,4 (6,5-34,3)
Grande-Bretagne	1993-1994	17,9
Pays-Bas*	1992-1993	22,4 (10,0-35,9)

<sup>1</sup> : données OMS (1996), sauf France (InVS/CAREPS, 2000) ; \* : mesures effectuées sur échantillons individuels - dans les autres cas, les mesures ont été effectuées sur un ou plusieurs pools

### Toxicité aiguë

La toxicité des PCDD et des PCDF a été démontrée expérimentalement sur de nombreuses espèces animales, mais la plupart des études de toxicologie ont été réalisées avec la 2,3,7,8-TCDD. Les doses létales 50 (DL 50) varient fortement non seulement en fonction de l'espèce et de la souche, mais aussi du sexe, de l'âge et de la voie d'administration. Ainsi, en administration orale, un facteur 8 000 existe entre la DL50 (µg/kg) chez le cobaye, espèce la plus sensible, et la DL50 chez le hamster syrien. En administration intrapéritonéale, on trouve un facteur 300 entre le rat de souche Long Evans et le rat de souche Han Wistar.

Parmi les effets toxiques constamment retrouvés, on note une perte progressive de poids, une réduction des prises alimentaires, une atrophie du thymus et

**Doses létales 50 (DL50) après administration orale de 2,3,7,8-TCDD dans différentes espèces (d'après IARC, 1997)**

Espèce/souche (sexe)	DL 50 (µg/kg)
Cobaye Hartley (M)	0,6-2,0
Poulet NR	< 25
Singe rhésus (F)	70
Rat Sherman, Spartan (M)	22
(F)	13-43
Rat Sprague-Dawley (M)	43
Rat Fischer Harlan (M)	340
Souris C57BL/6 (M)	181
Souris DBA2/2J (M)	2 570
Souris B6D2F1 (M)	296
Lapin/New Zealand	115
Hamster syrien (M et F)	1 157-5 051

M : mâle, F : femelle

**Réponses toxiques aiguës après exposition à la 2,3,7,8-TCDD dans différentes espèces (d'après IARC, 1997)**

Réponse	Espèce				
	Singe rhésus	Cochon d'Inde	Rat	Souris	Hamster syrien
<b>Hyperplasie ou métaplasie</b>					
Muqueuse gastrique	++	0	0	0	0
Muqueuse intestinale	+				++
Tractus urinaire	++	++	0	0	
Canal biliaire et/ou vésicule biliaire	++	0		++	0
Poumon : foyer alvéolaire			++		
Peau	++	0	0	0	0
<b>Hypoplasie, atrophie, ou nécrose</b>					
Thymus	+	+	+	+	+
Moelle osseuse	+	+		±	
Testicule	+	+	+	+	+
<b>Autres lésions</b>					
Lésions hépatiques	+	±	+	++	±
Porphyrie	0	0	+	++	0
Œdème	+	0	0	+	+
Hémorragie	+	+	+	+	+

0 : aucune lésion observée ; + : lésion observée ; ++ : lésion sévère observée ; ± : lésion observée de façon plus ou moins importante

des hémorragies gastro-intestinales. D'autres signes caractéristiques de toxicité sont présents au niveau du foie, de la peau et des glandes endocrines. Les diverses lésions hépatiques comprennent : stéatose, hépatocytes géants, inflammation et nécrose ; au niveau de la peau, une chloracné, une hyperkératinisation, une involution des glandes sébacées et des kystes sébacés sont

constatés en particulier chez le singe, les rongeurs n'étant pas de bons modèles. Dans les cultures cellulaires et *in vivo*, des altérations de l'activité de prolifération et de l'état de différenciation des cellules épithéliales sont mises en évidence.

D'un point de vue biochimique, on observe au niveau du foie une induction enzymatique, en particulier des cytochromes P450 de type 1A1 (CYP1A1), une hyperlipidémie, une déplétion en vitamine A, ou encore l'apparition d'une porphyrie.

## Immunotoxicité chez l'animal

Les effets immunotoxiques de la 2,3,7,8-TCDD ont été étudiés dans de nombreuses espèces animales : souris, rat, cobaye, lapin, singe... Il n'a pas été possible de définir un profil immunotoxicologique valable dans toutes les espèces considérées. Une hypoplasie ou une atrophie du thymus est l'un des effets les plus marquants chez les rongeurs, sans signification avérée en ce qui concerne le statut immunologique de l'animal. La souris est nettement plus sensible que le rat.

### Effets immunotoxiques de la 2,3,7,8-TCDD : DME0 (dose minimale entraînant un effet observé) (d'après IARC, 1997)

Espèce	Protocole	DME0	Effet
Singe rhésus	25 ng/kg pendant 4 ans, vo	0,642 ng/kg/j	↘ Lymphocytes
Singe ouistiti	0,3 ng/kg/sem pendant 24 sem	0,135 ng/kg/j	↘ Lymphocytes
Souris C57BL/6	1 ng/kg/sem pendant 4 sem, vi	1 ng/kg/sem	Immunosuppression Faible régénération des lymphocytes T cytotoxiques
Souris B6C3F1	10 ng/kg 7 j après la fécondation	10 ng/kg à j 7	Augmentation de l'infection virale (chez la descendance)
Cochon d'Inde	8-200 ng/kg/sem pendant 8 sem	8 ng/kg/sem 200 ng/kg/sem	Immunosuppression Faible réponse à la toxine tétanique

vo : voie orale ; vi : voie intrapéritonéale ; sem : semaine ; j : jour

L'intensité de la dépression de l'immunité humorale et cellulaire varie en fonction de l'espèce. L'effet dépresseur sur l'immunité humorale est constant chez la souris. Les défenses non spécifiques (phagocytose) ne sont pas touchées. Une diminution de la résistance à une infection expérimentale est souvent, mais inconstamment, retrouvée. Il n'existe aucune donnée en faveur d'un éventuel potentiel sensibilisant de la 2,3,7,8-TCDD sur l'induction de maladies auto-immunes. Les mécanismes en cause dans l'immunotoxicité ne sont pas élucidés.

Un aspect particulier concerne les effets immunotoxiques après exposition *in utero*. Les données animales démontrent une sensibilité nettement plus grande vis-à-vis de la 2,3,7,8-TCDD pendant cette période.

## Effets sur la reproduction et le développement chez l'animal

Les effets de la 2,3,7,8-TCDD sur la reproduction et le développement ont été étudiés dans de nombreux modèles animaux. Les résultats obtenus chez les rongeurs ainsi que chez d'autres espèces montrent que la sensibilité est très variable d'une espèce à l'autre, à l'intérieur d'une même espèce et même entre les différentes souches.

Des effets sur la production de gamètes et la fécondation ont été mis en évidence. La 2,3,7,8-TCDD a une influence négative sur la taille des organes reproducteurs, sur le nombre de spermatozoïdes et sur la quantité d'ovules disponibles par maturation folliculaire. La diminution de fertilité observée est cependant modérée. La fertilité est surtout réduite dans le cas d'exposition des femelles à la 2,3,7,8-TCDD, et ceci d'autant plus qu'elles ont été exposées durant la période d'organogenèse. L'axe hypothalamo-hypophysaire semble être le siège principal des dysfonctionnements. La diminution de la fécondité est aussi liée à la baisse de l'activité sexuelle chez les rongeurs.

L'exposition de la mère semble avoir peu d'effets sur l'étape de nidification. Le récepteur Ah est exprimé par l'embryon chez la souris dès le stade 8 cellules, et seul un effet de différenciation plus précoce du trophoctoderme (blastocoele) est observé chez certains rongeurs.

Les effets tératogènes documentés concernent des problèmes de différenciation sexuelle, de fentes palatines, d'hydronéphrose, de troubles de l'organogenèse dentaire chez le rat et la souris, de formation du système nerveux central (poulet), d'atteinte auditive (rat), et d'atteinte du thymus dans tous les modèles animaux. Le mécanisme d'action de la 2,3,7,8-TCDD implique un trouble dans l'apparition séquentielle des facteurs de croissance (comme le TGF $\beta$  – *transforming growth factor*) au sein de l'embryon, indispensable à une organogenèse réussie.

Les études de l'organogenèse dentaire des rongeurs ont mis en évidence la perturbation par la 2,3,7,8-TCDD de l'expression de différents facteurs de croissance impliqués dans l'élaboration de la dent, le tissu le plus sensible étant l'émail dentaire. Cet effet a été reproduit dans les cultures de tissus fœtaux humains.

Au moment de l'organogenèse, il existe une grande différence de sensibilité entre les espèces et dans une même espèce entre les différentes souches. Les souches sensibles de rongeurs peuvent présenter une fente palatine pour des concentrations de 2,3,7,8-TCDD de 1 pg/mg de tissu palatin.

Dans une étude effectuée chez des singes rhésus femelles exposées pendant 4 ans à la 2,3,7,8-TCDD *via* leur alimentation, on a constaté 10 ans après la fin du traitement la présence d'une endométriose. L'incidence de l'endométriose était directement corrélée avec l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD et la sévérité de la maladie était dépendante de la dose administrée.

La diminution observée de la tétra-iodothyronine chez les rats exposés à la 2,3,7,8-TCDD *in utero* n'est statistiquement significative que chez les femelles. Les singes rhésus soumis à de faibles doses (proches des doses environnementales) de 2,3,7,8-TCDD présentent une atteinte significative des tests d'apprentissage relatifs à l'espace. Cette atteinte n'est plus significative quand les tests d'apprentissage sont liés aux couleurs.

### Effets sur la reproduction et le développement : DME0 (dose minimale entraînant un effet observé)

Espèce	Dose, voie, durée d'administration	DME0	Effet
Singe rhésus	5 et 25 ng/kg/j nourriture de la mère, 4 ans	0,642 ng/kg/j 0,126 ng/kg/j 0,126 ng/kg/j	Fœtotoxicité Endométriose (mère) ↘ Reconnaissance objet
Rat Sprague-Dawley	1-100 ng/kg à la mère, chronique ou 30 ng/kg/j à la mère, 6-15 <sup>e</sup> j de grossesse	10 ng/kg/j	Fœtotoxicité
Rat Long-Evans	50, 200, 800 ng/kg/j au 15 <sup>e</sup> j de grossesse	200 ng/kg/j	Formation filaments vaginaux
Rat Holtzman	64 ng/kg/j à la mère au 15 <sup>e</sup> j de grossesse	64 ng/kg/j	↘ Capacité de reproduction chez le mâle

### Effets cancérogènes chez l'animal

Dans la famille des dioxines, c'est la 2,3,7,8-TCDD qui a été la plus étudiée sur le plan de la cancérogenèse. Sept études de cancérogenèse expérimentale à long terme ont été faites chez le rongeur, trois chez le rat, trois chez la souris et une chez le hamster. Chez le rat et la souris, le foie est la principale cible de cancer, mais d'autres sites (thyroïde, poumons, cavité orale) peuvent être également concernés. L'incidence moyenne des tumeurs (adénomes et carcinomes) est proche de 50 % et fait apparaître une susceptibilité très marquée selon le sexe. Chez le rat, les femelles se révèlent nettement plus sensibles que les mâles ; ce sont au contraire les mâles qui sont affectés chez la souris. Cette différence de susceptibilité selon le sexe est inverse de celle généralement observée dans les deux espèces lors d'études d'hépatocarcinogénèse classiques.

Si la 2,3,7,8-TCDD est qualifiée de « plus puissant cancérogène connu » et de cancérogène complet par l'*US-Environmental protection agency (US EPA)*, c'est parce que chez l'animal, des doses effectivement très faibles induisent des

cancers après une administration sur une longue période. Un cancérogène complet est une substance qui, appliquée seule à l'animal pendant deux ans, donne une augmentation significative du nombre de tumeurs. Cependant, la 2,3,7,8-TCDD n'est pas mutagène et n'induit pas directement de lésions sur l'ADN, contrairement à la capacité commune des agents génotoxiques. D'après l'ensemble des données expérimentales disponibles, le Centre international de recherche sur le cancer (IARC) estimait toutefois en 1997 qu'il existait une « évidence suffisante » pour une activité cancérogène de la 2,3,7,8-TCDD chez l'animal.

### Activité cancérogène hépatique de la 2,3,7,8-TCDD

Espèce	Dose effective (µg/kg)	Durée du traitement (sem)	Tumeurs (%)
Rat Sprague-Dawley	0,1/j	104	40 (F)
Rat Osborne-Mendel	0,5 × 2/sem	104	25 (F)
Rat Sprague-Dawley	1,75 × 2/sem	30	0
Souris Swiss/H/Riop	0,7/sem	52	47
	7,0/sem	52	30
Souris B6C3F1	M : 0,5 × 2/sem	104	34
	F : 2,0 × 2/sem	104	13
Souris C57Bl × C3H	5,0/sem	52	19 (F) et 66 (M)

M : mâle ; F : femelle ; sem : semaine ; j : jour

En l'état actuel des connaissances sur les effets cancérogènes de la 2,3,7,8-TCDD, il est possible d'émettre trois hypothèses concernant le mécanisme d'action :

- l'inhibition de l'apoptose favorise la survie de cellules précancéreuses par rapport aux cellules normales ;
- le déclenchement de processus oxydatifs, *via* le récepteur Ah et l'induction massive des CYP1A, provoque des lésions oxydatives de l'ADN ;
- les effets cytotoxiques de la 2,3,7,8-TCDD à bas niveau induisent une prolifération régénératrice discrète qui favorise la fixation de mutations de l'ADN, elles-mêmes provoquées par d'autres voies.

### Effets cancérogènes chez l'homme

De nombreuses études épidémiologiques ont évalué les effets des dioxines sur le développement de cancers chez l'homme. Les études épidémiologiques les plus informatives sont celles qui ont étudié d'une part la population de Seveso, qui fut accidentellement exposée aux dioxines (2,3,7,8-TCDD) en 1976, et



d'autre part les travailleurs exposés dans les usines produisant des herbicides, des chlorophénols et des chlorophénoxy contaminés par des PCDD ou des PCDF. Dans ces études prospectives, des efforts considérables ont été faits pour mesurer l'exposition des populations aux dioxines. Les niveaux d'exposition étaient de 100 à 1 000 fois plus élevés que ceux de la population générale.

### Cohortes de populations fortement exposées

Cohortes	Caractéristiques
NIOSH	États-Unis, 12 usines
IARC	Internationale, 10 pays, 20 cohortes
Allemande	Allemagne, 4 usines
BASF	Allemagne, 1 usine
Boehringer	Allemagne, 1 usine
Hollandaise	Pays-Bas, 2 usines
Seveso	Italie, population de Seveso
US Air Force Ranch Hand	États-Unis, anciens combattants du Viêtnam

Des excès de risque faibles pour tous cancers confondus ont été trouvés dans toutes les cohortes industrielles pour lesquelles l'exposition aux PCDD/PCDF était correctement évaluée. Cet excès de risque était de l'ordre de 40 %, 20 ans après la première exposition. Des risques plus élevés étaient constamment retrouvés chez les travailleurs ayant les expositions les plus élevées. A Seveso, le risque global de cancer n'était pas augmenté dans les premières analyses mais tend à s'élever dans les cinq dernières années. On retrouve un risque plus élevé pour certains cancers (lymphomes, myélomes multiples, sarcomes des tissus mous, cancers du poumon, cancers du foie) dans certaines études mais, dans l'ensemble, les résultats n'apparaissent pas cohérents et il ne semble pas qu'un cancer particulier prédomine dans les populations exposées.

### Mortalité par cancer dans les cohortes industrielles fortement exposées aux PCDD/PCDF

Source	Effectif exposé	Nombre de décès	SMR* (95 % CI)
Cohorte internationale IARC**	13 831	394	1,2 (1,1-1,3)***
Cohorte NIOSH	5 142	40	1,6 (1,2-1,8)
Cohorte allemande	1 279	105	1,3 (1,0-1,5)
Cohorte hollandaise	549	51	1,5 (1,1-1,9)
Cohorte BASF	113	18	1,9 (1,1-3,0)

\*standardized mortality ratio ; \*\*20 ans après la première exposition ; \*\*\*pour les groupes des cohortes les plus exposées

On peut faire un certain nombre d'observations après examen des résultats de ces études sur le risque de cancer. Premièrement, il y a peu de précédents de cancérigène influant sur l'augmentation du risque de cancers sans prédominance pour un cancer spécifique. Deuxièmement, les excès de risque retrouvés dans les cohortes industrielles sont statistiquement très significatifs et un effet du hasard peut être exclu. Malgré cela, l'évaluation de ces résultats doit être faite avec prudence, étant donné que les risques globaux ne sont pas très élevés. Des biais potentiels dus à des facteurs de confusion comme le tabac ou l'exposition à d'autres substances chimiques industrielles ne peuvent pas être totalement écartés. Enfin, l'évidence la plus forte provient d'études concernant des sujets ayant des niveaux d'exposition de 100 à 1 000 fois plus élevés que la population générale. Pour extrapoler ces résultats à la population générale, il faudrait présumer que les effets sont similaires à doses élevées et à doses faibles. En l'état actuel des connaissances, aucun cas de cancer n'a pu être formellement attribué à une exposition aux dioxines en population générale.

### **Autres effets toxiques chez l'homme**

Il a été montré à maintes reprises que l'exposition à des doses relativement élevées de dioxines entraîne des effets dermatologiques (chloracné). Cependant, il ne semble pas exister de relation directe entre le niveau d'exposition et cette manifestation.

Des études chez les travailleurs de l'industrie et dans la population exposée accidentellement à Seveso ont montré une élévation transitoire des enzymes hépatiques. Une augmentation des GGT (gamma glutamyl transférase) a été observée chez les enfants de Seveso peu de temps après l'accident, mais elle avait disparu cinq ans plus tard. Il en est de même pour l'acide D-glucarique chez les enfants et les adultes. Les niveaux sériques de transaminases (glutamique, oxalo-acétique et pyruvique) n'étaient pas augmentés une dizaine d'années après l'exposition.

Un risque augmenté de maladies cardiovasculaires et une modification des taux de lipides sanguins (cholestérol total et triglycérides augmentés) ont été observés dans certaines études de travailleurs de l'industrie, à Seveso et dans l'étude Ranch Hand (anciens combattants du Viêt Nam exposés à l'agent orange, mélange défoliant fortement contaminé en dioxines). Cependant, les résultats ne sont pas entièrement cohérents entre les différentes études. Un risque augmenté de diabète a été retrouvé à Seveso et dans la cohorte Ranch Hand. L'ensemble des résultats indique une augmentation de la mortalité cardiovasculaire pour les groupes les plus exposés.

D'autres effets ont été décrits, comme des modifications de la fonction thyroïdienne, des effets neurologiques ou neuropsychologiques, mais les résultats reposent sur peu d'observations.

## Mortalité par maladie cardiovasculaire pour les populations fortement exposées

Populations	SMR* (95 % CI)
Cohorte BASF	0,6 (0,2-1,3)
Cohorte IARC	1,7 (1,2-2,3)
Cohorte hollandaise	1,9 (0,9-3,6)
Cohorte Boehringer	1,4 (0,7-2,8)
Cohorte Ranch Hand	1,5 (1,0-2,2)
Cohorte NIOSH	1,8 (1,1-2,9)
Cohorte Seveso	1,6 (1,2-2,5)

\*SMR : *standardized mortality ratio*

Les données humaines sur l'immunotoxicité sont relativement nombreuses, mais contradictoires. Elles concernent des expositions dont la nature (dioxine et « *dioxin-like* ») et l'importance ne sont pas connues avec précision. Les modifications rapportées, très variables, ne permettent pas de conclure quant au potentiel immunotoxique des dioxines et il ne semble pas possible en l'état des connaissances d'aboutir à une évaluation réaliste du risque immunotoxique pour les individus ou les populations exposés.

## Effets (autres que cancérogènes) concernant les populations fortement exposées aux dioxines

Effet	Évidence épidémiologique
Effets dermatologiques (chloracné)	Association prouvée
Effets gastrointestinaux et enzymes hépatiques	Augmentation temporaire des enzymes hépatiques
Maladies cardiovasculaires et changements des concentrations lipidiques	Association positive dans la plupart des études à fortes doses mais résultats pas entièrement cohérents
Diabète	Augmentation des risques à Seveso et Ranch-Hand (morbidité)
Fonction thyroïdienne	Quelques petites différences de taux (↗) rapportées pour T4, TSH, TBG et T3
Effets neurologiques et psychologiques	Quelques effets rapportés à Seveso et Ranch-Hand (polyneuropathies, troubles de la coordination). Données non cohérentes. Aucune association avec la dépression
Appareil respiratoire	Données discordantes. Irritation et réduction du volume expiratoire forcé dans certaines études
Appareil urinaire	Pas de dysfonction majeure observée des reins ou de la vessie
Système immunitaire	Données non cohérentes

T4 : tétraiodothyronine (thyroxine) ; TSH : *thyroid stimulating hormone* ; TBG : *thyroxin binding globulin* ; T3 : triiodothyronine

## Effets sur la reproduction et le développement chez l'homme

La plupart des études épidémiologiques menées sur les effets sur la reproduction et le développement concernent l'exposition paternelle. Il s'agit du suivi des cohortes fortement exposées à la 2,3,7,8-TCDD et autres PCDD comme les cohortes de Seveso et de Ranch Hand, ainsi que les populations industrielles. La plupart des études ont cependant une trop faible puissance pour détecter une augmentation du risque de malformation à la naissance et les résultats sont discordants concernant l'augmentation de risque d'avortements spontanés. Les études relatives aux expositions industrielles aux dioxines et à l'agent orange mettent en évidence une augmentation non significative des spina bifida et des cardiopathies congénitales. Après l'accident de Seveso, il n'a pas été mis en évidence d'excédent de malformations majeures, mais une modification du sex-ratio à la naissance chez les enfants nés de couples très exposés, avec une nette prédominance des filles sur les garçons. Ce phénomène atteint plus particulièrement la descendance des sujets âgés de moins de 19 ans au moment de l'exposition. Les résultats concernant des modifications de taux d'hormones impliquées dans la reproduction sont contradictoires. Quelques études mettent en évidence une atteinte de la fertilité lors d'expositions accidentelles ou industrielles. Il s'agit essentiellement d'anomalies de la spermatogenèse : hypoasthénospermie et tératospermie. Toutes les études n'ont pas confirmé ces atteintes.

Dans les études sur les effets liés à une exposition environnementale, il existe de façon quasiment inéluctable une co-contamination par les PCB. Les données recueillies sur le développement des enfants exposés *in utero* à des doses voisines de la limite supérieure des doses environnementales en PCB sont assez cohérentes. Tant dans la cohorte du Michigan que dans les études européennes (Pays-Bas, Finlande et Suède), on retrouve chez les enfants les plus exposés *in utero* une diminution du poids de naissance, de la taille et du périmètre crânien. Dans l'étude finlandaise, on a observé chez certains enfants la présence d'anomalies de formation de l'émail des dents (prémolaires) qui pourraient être en relation avec l'exposition au cours de l'allaitement. Chez les pêcheurs suédois, on a constaté une augmentation du temps nécessaire pour concevoir, proportionnelle à la quantité de poisson consommé. Il n'y pas encore de résultats concernant les effets sur le système reproducteur féminin, comme l'endométriase ou les effets sur la fertilité. On note par ailleurs dans ces études une incidence significativement élevée d'anomalies biologiques (sans manifestations cliniques) ainsi que des atteintes thyroïdiennes, immunitaires et de la coagulation.

Les études des années soixante-dix, réalisées aux États-Unis (en Caroline du Nord et dans les Grands Lacs) concernant les atteintes neuro-développementales ont montré une corrélation inverse entre les taux de PCB chez les enfants et leur score de réussite dans des tests de développement

cognitif et neuromoteur. Le retard neuromoteur se corrige dans la première année de vie, mais le retard développemental subsiste et, à 11 ans, on observe encore des performances moins bonnes en arithmétique. Dans les séries européennes (Pays-Bas, Allemagne) des résultats analogues ont été observés mais le suivi ne va pas au-delà de 3 ans et demi, âge auquel les anomalies persistent. Bien que l'allaitement apporte beaucoup de dioxines et de PCB, ce sont les taux à la naissance qui paraissent déterminants pour les effets observés sur le développement neuro-comportemental.

Les données d'épidémiologie suggèrent donc que, même lors d'expositions de type environnemental, le fœtus humain pourrait être vulnérable aux hydrocarbures aromatiques polycycliques halogénés (HAPH). Il faut souligner que les études en question concernent plus les PCB que les dioxines. Cependant, l'exposition aux dioxines est corrélée à celle des PCB.

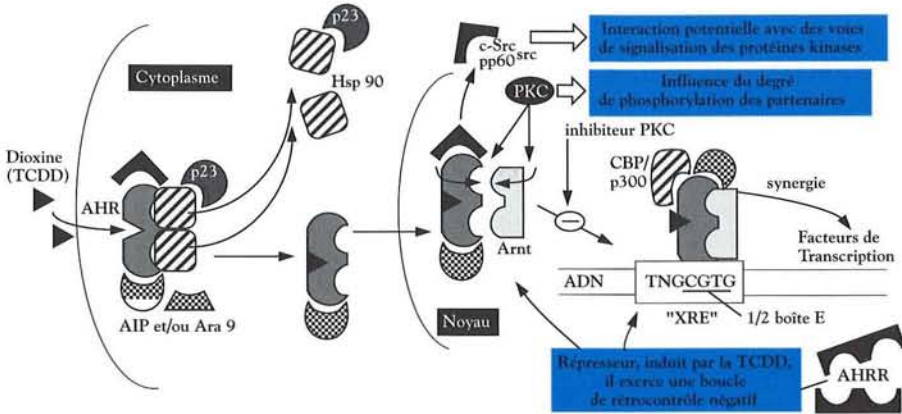
## Cascade moléculaire impliquant le récepteur Ah

Les dernières années ont vu s'accomplir des progrès considérables relatifs à l'élucidation du mécanisme moléculaire responsable des manifestations toxiques de la dioxine (la 2,3,7,8-TCDD étant considérée comme référence). Le caractère indispensable du récepteur Ah dans la médiation de certains effets de la 2,3,7,8-TCDD est désormais acquis grâce aux travaux récents ayant abouti à la création indépendante de trois lignées murines d'inactivation du gène du récepteur Ah. En l'absence de ce gène, on n'observe pas les manifestations classiquement décrites (hépatotoxicité, cancers, malformations).

La structure du récepteur Ah, présent à l'état quiescent dans le cytoplasme, est connue avec précision. Elle est apparentée aux récepteurs nucléaires à domaine PAS (Per-AhR-Sim) qui interagissent avec l'ADN, grâce à leur segment amino-terminal basique-hélice/boucle/hélice (b-HLH), au niveau de séquences reconnues (TNGCGTG) dans la région 5' régulatrice des gènes qu'ils transactivent. Les protéines qui présentent un domaine PAS participent à la fonction ancestrale d'établissement des rythmes biologiques circadiens.

L'activation du récepteur Ah par un ligand comme la 2,3,7,8-TCDD conduit à une cascade d'événements. Le récepteur, engagé à l'état quiescent dans un complexe multiprotéique, se sépare de ses protéines chaperons (protéine de choc thermique Hsp90, p23, AIP (*AhR interacting protein*), ARA9 (*Ah receptor associated protein*)...) et peut pénétrer dans le noyau et se dimériser avec une protéine partenaire nommée Arnt (*AhR nuclear translocator*). Les états de phosphorylation respectifs de ces deux partenaires modulent la capacité du complexe binaire à interagir avec l'ADN et à induire la transcription de gènes cibles (coopération avec la machinerie transcriptionnelle et des facteurs de transcription spécifiques). Les séquences DRE (*Dioxin responsive elements*), reconnues par le complexe AhR-Arnt dans la région régulatrice des gènes cibles, sont présentes dans un nombre considérable de gènes (cytochromes

P450 1A, 1B...), qui ne sont pas tous identifiés. Une boucle d'autorégulation de ces inductions existe : le récepteur Ah induit la transcription de son propre répresseur, AhRR, une forme tronquée du récepteur, constitutivement activée, qui entre en compétition avec le récepteur Ah natif pour le recrutement de Arnt et la formation d'un dimère dépourvu d'activité transcriptionnelle.



**Cascade moléculaire impliquant le récepteur Ah (aryl hydrocarbon)**

(Hsp : protéines de choc thermique ; AIP : AhR interacting protein ; Ara 9 : Ah receptor associated protein ; Arnt : AhR nuclear translocator ; src : src ; PKC : protéine kinase C ; CBP : CREPB (cAMP response element-binding protein) ; XRE : xenobiotic responsive element ; AhRR : forme tronquée de AhR à fonction de répresseur)

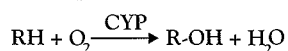
La plupart des effets de la 2,3,7,8-TCDD passent par l'activation du récepteur Ah qui initie une cascade d'événements impliquant différentes voies de signalisation (protéines kinases, phosphatases). Les effets de la 2,3,7,8-TCDD empruntent majoritairement la voie de signalisation transcriptionnelle du récepteur Ah. Cependant, les étapes de son activation dans le cytosol augmentent la disponibilité de kinases biologiquement très actives. De cette manière, l'activation du récepteur Ah est susceptible d'interférer avec d'autres voies de signalisation cellulaire qu'il faut prendre en considération.

Les études de pharmacologie comparée établissent des valeurs d'affinité de la 2,3,7,8-TCDD pour le récepteur Ah situées entre 1 et 10 nM pour la plupart des espèces. Ces différences d'affinité (relativement faibles) ne peuvent expliquer les variations de niveau des effets toxiques observées entre les différentes espèces. Conjointement, des lignées de rongeurs ayant des affinités équivalentes pour le récepteur Ah présentent des DL50 variant d'un facteur 5 000. Il apparaît que l'affinité de la 2,3,7,8-TCDD pour le récepteur ne constitue pas la clé exclusive de l'interprétation des disparités de sensibilité à la 2,3,7,8-TCDD entre les espèces.

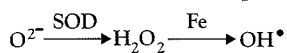
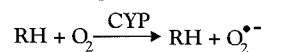
## Conséquences de l'induction des cytochromes P450

Un des mécanismes de la toxicité des dioxines les plus étudiés, et qui semble peu contesté, est le déclenchement d'un stress oxydant. Ce stress peut être mesuré de plusieurs façons : mesure directe des espèces réactives de l'oxygène, peroxydation lipidique ou formation de 8-hydroxyguanine. Les mécanismes par lesquels la dioxine provoque un stress oxydant peuvent être multiples. L'induction des cytochromes P450 (CYP) est une voie possible. Les CYP sont des monooxygénases, enzymes détoxifiantes dites de phase I, qui métabolisent les xénobiotiques, en particulier les hydrocarbures polycycliques. La phase I consiste le plus souvent en une oxygénation du xénobiotique permettant par la suite l'addition d'un groupement hydrophile par les enzymes de la phase II. Il est bien établi que les monooxygénases produisent au cours de leur cycle catalytique des espèces réactives de l'oxygène (ERO) responsables d'un stress oxydant. En présence de certains substrats dits « découplés », la réaction d'oxygénation est incomplète et produit de l'eau oxygénée ( $H_2O_2$ ) ou l'anion superoxyde : ce dernier, transformé en  $H_2O_2$  par la superoxyde dismutase, peut donner un radical hydroxyl ( $OH^\bullet$ ) en présence de fer (réaction de Fenton). Ces composés oxygénés sont très réactifs et peuvent provoquer des lésions sur l'ADN, des altérations des protéines et des modifications au niveau des lipides.

Substrat « couplé »



Substrat « découplé »



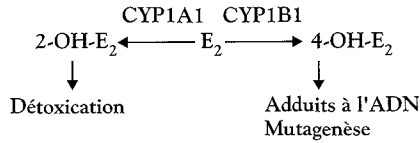
(SOD = superoxyde dismutase)

### Production d'espèces réactives de l'oxygène par les cytochromes P450 (CYP)

La dioxine induit l'expression de trois cytochromes P450 de type 1 : CYP1A1, CYP1A2 et CYP1B1. CYP1A1 est le prototype du gène inductible par les dioxines. Les dioxines induisent également l'expression des gènes codant pour les enzymes de phase II qui interviennent dans la détoxification des métabolites générés par le CYP1A1. L'équilibre entre les enzymes de phase I et II est donc important pour la détoxification des xénobiotiques. Comme les CYP métabolisent de nombreuses substances endogènes ou exogènes, la dioxine peut modifier le métabolisme de ces substances ; il est donc nécessaire d'envisager les interactions entre la dioxine et des xénobiotiques comme le benzo[a]pyrène, par exemple en cas de tabagisme.

Les cytochromes P450 induits par la dioxine métabolisent l'œstradiol (E2). Cette induction participe aux effets anticœstrogéniques de la dioxine et selon

le CYP mis en jeu, génère des métabolites non toxiques ou génotoxiques. Le CYP1A1 hydroxyle principalement la position 2 de  $E_2$ , et un composé non toxique est formé. Le CYP1B1 hydroxyle principalement la position 4, ce qui conduit à un métabolite réactif capable de former des adduits à l'ADN, et donc potentiellement génotoxique.



### Schéma simplifié du métabolisme de l'œstradiol ( $E_2$ ) par les cytochromes P450 (CYP)

Un des aspects essentiels de la toxicité des xénobiotiques est la notion de susceptibilité individuelle d'origine génétique. Une susceptibilité différente des individus peut être due à un profil génétique particulier, par exemple dans les gènes du métabolisme des xénobiotiques et les gènes régulateurs. Ce type d'études commence juste à être réalisé pour comprendre les effets de la dioxine chez l'homme. Concernant le CYP1A1, il semble que les individus pourraient être classés en trois catégories : fortement, moyennement ou faiblement inducibles. Par ailleurs, des travaux ont été réalisés pour tenter de corréler l'expression de gènes du métabolisme des xénobiotiques ou leurs polymorphismes et l'apparition de cancers chez l'homme. Les résultats concernant le CYP1A1, encore très préliminaires, sembleraient indiquer un lien entre différents variants de ce gène et le risque de développer certains types de cancers du poumon.

### Mécanismes d'action impliquant le récepteur Ah dans les pathologies endocrines

Le concept de perturbateur endocrinien s'applique à des molécules capables d'imiter ou de bloquer les hormones naturelles, en particulier pendant les étapes cruciales de la vie *in utero* et du développement. Avant même tout effet antagoniste direct, les dioxines perturbent la sphère endocrine en modifiant la stéroïdogénèse. L'effet inhibiteur exercé par les dioxines sur toutes les hormones stéroïdes, aussi bien œstrogènes, progestatives qu'androgènes, en modulant notamment les voies de signalisation de ces hormones, pourrait rendre compte des effets pathogènes observés au niveau du tractus génital mâle et de l'endométriase chez le singe et le rat femelle. Les dioxines semblent aussi perturber les effets de l'hormone lutéotrope sur l'ovulation.

Différents mécanismes mettant en jeu une altération de la fonction endocrine par les dioxines peuvent être également évoqués à propos des effets toxiques



observés chez l'animal et l'homme : perturbation du transport des hormones thyroïdiennes ; modification de l'expression des cytokines et involution thymique dans les effets immunotoxiques ; inhibition de l'expression de facteurs de croissance (comme le TGF $\beta$  et l'EGF – *epidermal growth factor*) et de la vitamine A dans la survenue de manifestations cutanées (chloacné) chez l'homme ; inhibition du transport du glucose en lien avec la mise en évidence récente de diabète dans les populations fortement exposées ; perturbation des interleukines dans certaines maladies inflammatoires associées à l'exposition aux dioxines. Ainsi, dans les maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose, signalées dans certaines cohortes, on peut penser que les dioxines augmentent l'expression de facteurs inflammatoires (élévation des cytokines) qui sont capables de provoquer un stress oxydant délétère pour les cellules endothéliales des vaisseaux.

Au regard de l'avancée des connaissances sur les multiples modes d'action des dioxines, on peut envisager la participation de ces substances dans le développement de certaines pathologies : l'ostéoporose (les dioxines sont des antioestrogènes) et l'endométriose (les dioxines sont de puissants antiprogestatifs). Les dioxines pourraient également être impliquées dans l'évolution de maladies neuro-dégénératives, par inflammation et induction de gènes spécifiques.

De nombreuses voies de recherche sont ouvertes afin, d'une part, d'identifier le ligand naturel du récepteur Ah et, d'autre part, de cerner le domaine physiopathologique de ce récepteur en fonction du ligand. La découverte de nouveaux gènes cibles endocriniens, métaboliques, neurologiques ou encore viraux, inductibles ou répressibles par les dioxines, devrait permettre de mieux comprendre les pathologies liées à ces molécules.

## Modèles toxicocinétiques pour l'évaluation de risque

La distribution des dioxines est conditionnée par la teneur en graisses des différents tissus et leur concentration en cytochrome P450 (CYP). Chez l'homme, aux concentrations habituellement rencontrées, l'effet de séquestration de la 2,3,7,8-TCDD par les CYP n'est sans doute pas important et c'est la fraction lipidique des tissus qui détermine sa distribution. La mobilisation des graisses durant la lactation diminue le stock de 2,3,7,8-TCDD des mères, mais transfère ce stock à l'enfant. Le métabolisme est le facteur limitant de l'élimination (très lente) des dioxines. Les congénères les moins substitués sont les plus rapidement éliminés. Le métabolisme conduit à la substitution de chlore par des groupements hydroxyle et éventuellement à la formation de dichlorocatéchol. Les métabolites sont éliminés dans la bile.

Les données animales indiquent que la demi-vie de la 2,3,7,8-TCDD dans l'organisme est de 10 à 30 jours chez la souris et le rat et de 1 an environ chez le singe.

Des modèles toxicocinétiques ont été développés soit pour analyser quantitativement des données animales de toxicologie moléculaire visant à élucider les mécanismes d'action, soit pour déterminer rétrospectivement les expositions humaines et les demi-vies de la 2,3,7,8-TCDD dans les cohortes épidémiologiques de Ranch Hand et de Seveso, soit encore pour évaluer prospectivement les risques pour la santé humaine.

L'analyse toxicocinétique des données humaines indique que la demi-vie d'élimination est d'environ 8,5 ans pour les cohortes professionnelles et de 15,5 ans pour la population générale. Cette demi-vie varie fortement entre individus (par exemple en fonction de leur poids corporel) et augmente avec l'âge : certains individus présentent des demi-vies d'élimination de la 2,3,7,8-TCDD allant jusqu'à 30 ans. L'homme accumule au total beaucoup plus la 2,3,7,8-TCDD que ne le fait l'animal.

Des modèles toxicocinétiques physiologiques ont été utilisés pour simuler et prédire l'effet de la 2,3,7,8-TCDD sur l'induction de CYP, l'expression du TGF $\beta$  et de l'EGF, le métabolisme de l'œstradiol, le devenir de la vitamine A ou l'action sur les hormones thyroïdiennes, chez l'animal et chez l'homme. Les résultats obtenus sur l'induction de CYP1A1 et CYP1A2 et sur la réduction de l'EGF sont compatibles avec un modèle sans seuil. Cependant, l'effet cancérigène de la 2,3,7,8-TCDD dans le foie de rat ne dépend sans doute pas seulement de l'action *via* les CYP.

Le but de ces modèles est en partie de mieux transposer à l'humain les résultats obtenus chez l'animal, en s'affranchissant de facteurs de sécurité arbitraires. Il est possible d'utiliser de tels modèles pour une évaluation détaillée des risques de la 2,3,7,8-TCDD, en particulier dans le cas de contaminations accidentelles.

La toxicocinétique des dioxines explique partiellement les différences de toxicité entre espèces et indique une susceptibilité accrue pour l'humain en raison de la durée de vie et de la charge corporelle. Au regard des incertitudes sur la signification de l'accumulation des dioxines dans le foie pour certaines espèces, il n'est pas déraisonnable de baser les estimations de risques sur les charges corporelles. La charge corporelle, chez l'homme, dépend fortement de la demi-vie du produit considéré et les études récentes montrent une grande variabilité de ce paramètre dans la population. Il est donc nécessaire de tenir compte, dans l'évaluation des risques, de l'existence de populations sensibles aux effets des dioxines.

### **Évaluation du risque pour des expositions chroniques à faibles doses**

36 La démarche d'évaluation des risques pour les dioxines, proposée par l'Académie des sciences américaine (1983), s'intéresse plus particulièrement à l'étape

d'estimation des relations dose-réponse. Il est possible de distinguer qualitativement les effets déterministes (dont la gravité est fonction de la dose) qui présentent un seuil d'action, des effets stochastiques dont la fréquence est fonction de la dose et pour lesquels il est admis qu'il n'existe pas de seuil d'action. C'est le cas par exemple des cancerogènes génotoxiques. À partir des connaissances disponibles sur le mécanisme d'action, ou empiriquement à partir d'ajustements de courbes dose-réponse, on détermine si l'on considère des effets déterministes ou des effets stochastiques.

Sur un plan quantitatif, on définit pour les effets déterministes une dose sans effet observable (DSEO) ou à défaut une dose minimale pour laquelle on observe un effet (DMEO). Dans ce cas, ce n'est pas un risque qui est déterminé mais une dose journalière acceptable, en divisant les doses ci-dessus mentionnées par une série de facteurs de sécurité. Pour les effets stochastiques, il faut calculer la pente de la courbe dose-réponse pour une unité de dose quotidienne. On peut alors évaluer un risque à dose fixée, ou une dose pour un risque donné.

Aux niveaux actuels d'exposition de la population générale, on considère que l'occupation du récepteur par les dioxines est suffisante pour obtenir l'expression des gènes cibles. La relation dose-réponse est ici en principe linéaire. On ne peut pas à cette étape faire la part entre l'induction de ces gènes attribuable aux dioxines et celle attribuable à d'autres ligands exogènes ou endogènes.

Il n'est pas possible, d'après les connaissances actuelles, d'établir un lien causal entre le niveau d'expression de ces gènes cibles et le risque de cancer. Il faut donc retenir des hypothèses pour justifier le choix d'une approche déterministe ou d'une approche stochastique pour évaluer le risque de cancer. L'OMS (1998) retient l'approche déterministe et conclut que, aux doses quotidiennes d'exposition, le risque de survenue de cancer lié aux dioxines est vraisemblablement nul. Un groupe de travail de l'US EPA (1997) propose une série de modélisations pour les cancers (modèles multiétapes linéarisés et multiétapes Weibull) pour les données animales et deux modèles, additif et multiplicatif pour les données épidémiologiques. Les résultats sont compatibles avec une linéarité et un excès de risque unitaire vie-entière<sup>1</sup> de l'ordre de  $10^{-2}$  à  $10^{-3}$  pour une exposition de 1 pg TEQ/kg/j.

L'OMS (1998) retient, à partir des données animales, que les effets systémiques survenant aux plus faibles doses se traduisent par une altération de la qualité du sperme et des réponses immunitaires, par des malformations congénitales chez la progéniture de rates exposées durant la gestation, par des atteintes du développement neuro-comportemental chez de jeunes singes

1. Le « risque unitaire vie-entière » entre dans le calcul du nombre attendu de cas de cancers par an, égal à :

« risque unitaire vie entière (ici  $10^{-2}$  à  $10^{-3}$ ) × taille de la population (en habitants)/durée de vie moyenne (70 ans) »

dont la mère à été exposée durant la gestation et par un risque accru d'endométriose chez ces singes femelles. À partir de ces données, en considérant les différences de toxicocinétique d'une espèce à l'autre, et en appliquant un facteur de sécurité de 10, l'OMS propose une dose journalière acceptable pour l'homme de 1 à 4 pg TEQ/kg/j.

### Effets les plus sensibles de la 2,3,7,8-TCDD chez l'animal

Organes/Type d'effet		Espèce (sexe)	Dose effective
Cancérogénicité	Foie Carcinome	Rat (F)	100 ng/kg
Développement	Neurotoxicité ↳ Reconnaissance d'objets	Singe rhésus	0,126 ng/kg/j
	Reproduction ↳ Nombre de spermatozoïdes	Rat	64 ng/kg/j
	Formation de filaments vaginaux	Rat	200 ng/kg/j
	Immunotoxicité ↗ Sensibilité à l'infection virale	Souris	10 ng/kg (7° j)
Système immunitaire	Immunosuppression	Souris	1 ng/kg/sem
Autres	Endométriose	Singe rhésus	0,126 ng/kg/j

Le groupe de l'US EPA (1997), en modélisant les données des études animales qui s'y prêtent, a conclu que les altérations de la qualité du sperme, du métabolisme des hormones thyroïdiennes et du cholestérol, ainsi que la teneur en rétinol hépatique, l'induction des enzymes hépatiques CYP1A1 et CYP1A2 et l'atrophie thymique présentent une relation dose réponse linéaire. L'altération du comportement sexuel, la tératogenèse et l'immunotoxicité sont considérées comme des effets à seuil. Il n'est pas possible de conclure pour les autres effets.

Les connaissances scientifiques disponibles aujourd'hui ne permettent pas de trancher en faveur de l'une ou l'autre approche. En considérant que le risque croît selon la fonction de risque unitaire estimée par l'US EPA au-delà de la dose journalière totale (DJT) définie par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (1 pg TEQ/kg/j), on peut déterminer un excès de risque de cancers associé à cette exposition moyenne. En tenant compte des données du recensement récent (mars 1999) de la population française, cette estimation est de 1 462 (IC 95 % : 859-2 493) et 2 407 (IC 95 % : 1 289-4 470) décès annuels par cancer selon le choix du modèle (additif ou multiplicatif, respectivement). Retenir l'hypothèse de linéarité sans seuil pour les cancers conduit donc à estimer que l'exposition aux dioxines de la population pourrait être responsable de cas de cancers chaque année en France. Des cancers induits par les dioxines continueraient à survenir après que les expositions du public aient été ramenées à un niveau irréductible dû à la production naturelle de ces composés.

## Évaluation du risque en cas de surexposition de durée brève

Des accidents de l'ampleur de celui de Seveso ou des expositions très élevées de travailleurs ne sont en principe plus une réelle menace à l'heure actuelle, du fait notamment des changements opérés dans la fabrication des produits concernés. Ainsi, la chimie des chlorophénols (source de l'accident de Seveso) a perdu beaucoup de son importance.

Les PCB, qui comportaient dans leur formulation commerciale de petites quantités de PCDF, sous-produits non désirés dus à la méthode de fabrication, ont été à l'origine de deux accidents très importants au Japon en 1968 et à Taïwan en 1979. Il s'agissait dans les deux cas de l'enrichissement involontaire en PCDF de PCB utilisés comme liquide caloporteur dans des installations de fabrication d'huile de riz. La fuite de ce mélange de PCB et de PCDF dans l'huile alimentaire a produit des intoxications massives (2 000 personnes sûrement exposées dans les deux cas). Mais les PCB ne sont en principe plus commercialisés depuis le milieu des années quatre-vingt.

Certaines grandes entreprises qui disposaient d'un parc important de transformateurs contenant des PCB ont entrepris d'éliminer ces transformateurs et de remplacer les PCB par d'autres produits. Le danger d'incendies ponctuels de transformateurs en service pouvant générer des dioxines n'est donc plus, en principe, à craindre. En revanche, le stockage des transformateurs mis au rebut pourrait être à l'origine d'incidents comme des fuites de PCB sur les sites. Par ailleurs, des transformateurs ayant contenu des PCB peuvent être toujours en service. Les PCB qu'ils contenaient ont été remplacés par un autre diélectrique (de l'huile minérale en particulier) qui peut être contaminé par des traces de PCB et donc donner lieu à la production de PCDF en cas d'incendie. Dans de telles circonstances accidentelles, il serait utile d'échantillonner systématiquement les produits de combustion, de manière à pouvoir le cas échéant estimer les quantités de PCDF produites.

Il reste des sources probablement minimales de surexposition brève mais éventuellement fréquentes. C'est le cas des récupérateurs de métaux, intéressés par le cuivre des transformateurs, qui est bien souvent chauffé au cours du processus de récupération et susceptible de générer de ce fait de relativement petites quantités de PCDD et de PCDF.

L'alimentation étant la source majeure de contamination humaine par les dioxines, certaines populations peuvent être plus exposées que d'autres selon leur mode d'alimentation. En cas de contamination d'un aliment, les forts consommateurs de cet aliment seront donc particulièrement exposés. Ce constat a conduit le Conseil supérieur d'hygiène publique de France puis le comité d'experts de l'AFSSA à poursuivre sa réflexion sur la définition de valeurs guide (à ne pas dépasser) pour chaque classe d'aliment. L'objectif est de protéger la population, y compris les forts consommateurs (95<sup>e</sup> centile), de tout dépassement du seuil recommandé par l'OMS (4 pg TEQ/kg/j).



---

# Recommandations

L'exposition des populations aux dioxines se fait essentiellement (à 95 %) par voie alimentaire. L'exposition par inhalation est négligeable. La contamination des aliments s'effectue par bioaccumulation à partir des dioxines présentes dans les différents compartiments de l'environnement, avec des niveaux particulièrement élevés dans les aliments d'origine animale (lait et produits laitiers, viande, poisson).

La contamination du milieu environnemental s'est produite pour l'essentiel au cours des cinq dernières décennies, à partir de deux sources principales : la fabrication par l'industrie chimique, dès les années cinquante et jusqu'aux années soixante-dix, de nombreux produits chlorés (polychlorobiphényles ou PCB, pentachlorophénol ou PCP, acide 2,4-dichlorophénoxyacétique ou 2,4-D) pouvant contenir des dioxines (PCDD et PCDF) qui ont avec eux été disséminés dans l'environnement ; les procédés thermiques en rapport avec des activités industrielles (métallurgie, sidérurgie, incinérations de déchets ménagers) qui sont devenus, après l'interdiction ou les limitations d'emploi des produits chlorés, la principale source d'émissions de PCDD et PCDF. Ces émissions ont été fortement réduites au cours de la dernière décennie, suite essentiellement à des modifications des procédés technologiques. Ainsi, dans les pays développés, les émissions de dioxines dans l'environnement ont été divisées par deux ou par trois. Cette baisse des émissions se traduit par une réduction de la contamination alimentaire et une diminution de l'imprégnation des populations (environ 50 % depuis 1990). Il est néanmoins important de rappeler que, quelles que soient les mesures mises en œuvre, il restera toujours une exposition résiduelle due à la formation naturelle des PCDD et PCDF, principalement par des processus thermiques (feux de forêt, activité volcanique...) et éventuellement biologiques.

Le groupe d'experts, après analyse et synthèse de la littérature et des données de contexte, propose trois axes de recommandations d'action : poursuivre la réduction de la contamination de la chaîne alimentaire par une surveillance des sources d'émission et des réservoirs connus, un dépistage des sources et réservoirs de dioxines non encore identifiés, ainsi qu'un état des lieux de la contamination de l'environnement ; une surveillance de l'imprégnation de la population générale et des populations potentiellement plus exposées ou vulnérables ; la mise en place d'un dispositif d'intervention en cas d'exposition aiguë.

Les recommandations de recherche concernent le domaine de l'environnement, avec la proposition d'une reconstitution historique du milieu ambiant

pour avoir une base scientifique d'une option de gestion française et la validation de modèles de transferts entre les différents compartiments de l'environnement ; le domaine de la santé publique, avec la nécessité de poursuivre des études épidémiologiques sur certains effets encore mal cernés ; la recherche des mécanismes moléculaires d'action de la dioxine car il reste beaucoup d'inconnues ; enfin le développement d'outils permettant d'améliorer l'évaluation de risque.

### Exposition des populations

**CONTINUER À DIMINUER L'EXPOSITION CHEZ L'HOMME EN SURVEILLANT LA CHAÎNE ALIMENTAIRE ET EN AGISSANT SUR LES SOURCES ET LES RÉSERVOIRS DE DIOXINES**

L'alimentation constitue la voie majeure d'exposition aux PCDD et PCDF chez l'homme, la contamination s'effectuant par ingestion de graisses animales (lait et produits laitiers, viande, poissons).

En France, d'après les données récentes de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), la valeur médiane de l'exposition globale de la population adulte par voie alimentaire peut être estimée à environ 1,3 pg TEQ/kg/j, avec une valeur au 95<sup>e</sup> centile de 2,6 pg TEQ/kg/j. Ces taux sont proches de ceux recommandés par l'OMS (1 à 4 pg TEQ/kg/j). Toutefois, l'OMS prend en compte dans le calcul du TEQ les PCB possédant une structure apparentée à celles des dioxines (PCB qualifiés de *dioxin-like*), qui peuvent contribuer jusqu'à 50 % de sa valeur. L'apport quotidien exprimé en TEQ se trouve donc sous-estimé en France, et pourrait atteindre 2 pg TEQ/kg/j.

Le groupe d'experts recommande d'effectuer et de maintenir des plans de surveillance de la chaîne alimentaire. Les pouvoirs publics doivent porter leur attention sur les vecteurs alimentaires qui contribuent pour 80 % de l'exposition : lait et produits laitiers, poisson, viande. Ces plans de surveillance permettront d'évaluer l'exposition par la voie alimentaire, mais aussi de suivre l'efficacité des mesures de réduction des sources d'émission dans l'environnement et de la contamination à partir de divers réservoirs. Étant donné le mode de transfert des dioxines dans la chaîne alimentaire, le groupe d'experts recommande également une surveillance de l'alimentation animale. Ceci ne peut se concevoir que si cette surveillance est réalisée en concertation avec les instances européennes. L'augmentation des contrôles de certification en amont (certification des sols et des intrants de la chaîne) éviterait la multiplication des dosages dans les produits alimentaires.

Le groupe d'experts recommande que la surveillance des produits alimentaires s'effectue par un dosage chimique permettant la mise en évidence des différents congénères s'il s'agit d'identifier une source de contamination. Les



dosages biologiques qui commencent à être disponibles donnent des résultats directement en TEQ et ne permettent pas d'établir le profil de congénères nécessaire à une identification des sources.

Pour le lait, la norme recommandée par plusieurs pays est de 5 pg TEQ/g de matières grasses pour la commercialisation. En France, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) recommande la valeur cible de 1 pg TEQ/g de matières grasses pour arriver à une dose journalière admissible (DJA) de dioxines de 1 pg TEQ/kg/j pour les populations.

La connaissance de plus en plus précise de la distribution des teneurs en dioxines dans certains aliments (en particulier le lait) permet de déterminer les valeurs moyennes (0,6 pg TEQ/g de matières grasses dans le lait de grande distribution) et d'estimer un taux de dioxines au-dessus duquel un lot d'aliments doit être considéré comme contaminé (2 pg TEQ/g de matières grasses pour le lait, par exemple).

Concernant l'exposition du nourrisson, les données françaises récentes obtenues sur le lait maternel montrent une teneur en dioxines entre 6 et 35 pg TEQ/g de matières grasses, avec une moyenne aux environs de 16 pg TEQ/g de matières grasses. Cette teneur moyenne entraîne un niveau d'exposition du nourrisson de 70 pg TEQ/kg/j, pendant les trois premiers mois de sa vie, bien supérieur à la DJA. Toutefois, celle-ci est calculée pour une exposition vie entière. Il n'apparaît pas justifié de remettre en cause l'allaitement maternel, puisque les risques éventuels d'une exposition (par exemple les effets neuro-développementaux), observés dans certaines études épidémiologiques, l'ont été chez des enfants nourris avec du lait dont la teneur en dioxines était comprise entre 30 et 60 pg TEQ/g de matières grasses, c'est-à-dire supérieure aux taux observés en France. Le développement des enfants allaités reste à ce jour considéré comme meilleur que celui des enfants nourris au lait artificiel, tout comme leur statut immunitaire.

Pour réduire la contamination alimentaire en France, des mesures d'identification des sources d'émission dans l'environnement et des réservoirs de dioxines doivent être envisagées. Une recherche des sols pollués doit permettre d'exclure certaines zones contaminées de la production laitière. Les PCDD et PCDF doivent être dosés dans les campagnes d'échantillonnage des sols et sédiments réalisées par les divers organismes concernés. L'expression des résultats des dosages doit être adaptée à l'objectif recherché : les résultats d'analyses effectuées dans un but de dépistage de sources de contamination doivent être exprimés en profil de congénères tandis que les données visant à évaluer le risque sanitaire doivent être exprimées en TEQ.

La réduction de la contamination alimentaire implique aussi la surveillance des sources connues d'émission de dioxines. Ces sources résultent des activités industrielles de type métallurgie-sidérurgie ou incinération de déchets ménagers. L'évaluation du risque lié aux émissions atmosphériques des incinérateurs sur la contamination par voie alimentaire a été effectuée en France. D'après

un calcul théorique à partir du modèle Caltox, cette voie d'exposition (par ingestion) représentait en 1997 environ 30 % de la DJA recommandée par l'OMS (1 pg/kg/j). La mise à la norme de 0,1 ng/m<sup>3</sup> de fumée des incinérateurs permet de rendre cette contribution presque nulle (0,3 % de la DJA). Le groupe d'experts recommande une application rigoureuse des valeurs limites définies pour les émissions issues des incinérateurs de déchets domestiques et industriels pour les installations nouvelles et anciennes, en accord avec les normes définies sur le plan européen.

Le groupe d'experts souhaite qu'un dispositif de surveillance des contaminations de l'environnement par les PCDD et PCDF permette d'identifier la contribution des réservoirs et des sources diffuses de dioxines : persistance ou stockage de transformateurs contenant des PCB (en raison des fuites possibles de PCB chargés en dioxines), bois traités au PCP, boues d'épuration, compost et engrais, décharges d'ordures, chauffage domestique ou bien sources diffuses accidentelles (feux de forêts, incendies de transformateurs contenant des PCB).

### ESTIMER LES NIVEAUX D'IMPRÉGNATION DANS LA POPULATION FRANÇAISE

Le suivi de diverses populations au cours des deux dernières décennies a clairement mis en évidence une diminution importante (de près de 50 %) du degré moyen d'imprégnation de la population générale en Europe. En France, des données d'évaluation biologique de l'exposition aux dioxines ont été récemment obtenues dans des échantillons de lait maternel.

Afin de connaître les niveaux de l'imprégnation de la population française, en général, et de populations plus exposées, en particulier, le groupe d'experts recommande dans un premier temps d'effectuer une étude pilote prévoyant des dosages sanguins sur un échantillon d'individus (hommes et femmes) âgés de 18 à 80 ans. Outre des informations sur les niveaux d'imprégnation et leur distribution en population, cette étude pilote devrait permettre d'apporter des éléments d'appréciation quant à l'intérêt et à la faisabilité d'une éventuelle évaluation à plus grande échelle. La réalisation d'une telle étude se justifie en termes de validation des modèles de transfert (corrélation entre les apports quotidiens et la charge corporelle) et en termes d'efficacité des options de gestion adoptées, par exemple des mesures de réduction de l'exposition (grâce au suivi des populations testées). Par ailleurs, le groupe d'experts recommande d'évaluer par questionnaire alimentaire l'imprégnation de certaines populations potentiellement exposées à une contamination plus importante, en raison d'une alimentation particulière (consommation accrue de poissons et produits de la mer, par exemple). Il serait important d'étudier, dans ces groupes exposés au-delà du 95<sup>e</sup> centile pour lesquels les conséquences individuelles de l'exposition pourraient ne pas être négligeables, les actions susceptibles de ramener l'imprégnation vers la valeur moyenne.

## METTRE EN PLACE UN DISPOSITIF D'ÉVALUATION DE RISQUE EN CAS D'EXPOSITION AIGUË

Des accidents de l'ampleur de celui de Seveso ne sont plus une réelle menace à l'heure actuelle du fait des changements intervenus dans les pratiques industrielles. Des surexpositions de brève durée aux dioxines peuvent néanmoins être observées à l'occasion de divers événements fortuits (incendie de transformateurs ou de bâtiments, fuite de fluides hydrauliques ou caloporteurs, fuites sur le lieu de stockage des vieux transformateurs, récupération de métaux et de câbles électriques, transports routiers de REFIOM (résidus d'épuration des fumées d'incinération des ordures ménagères) provenant des unités d'incinération...) ou de manœuvres frauduleuses.

Le groupe d'experts recommande de prendre toutes les mesures nécessaires visant à prévenir les surexpositions de durée brève, essentiellement par un état des lieux de toutes les sources potentielles (par exemple, stocks de PCB) et la suppression progressive ou la sécurisation de ces sources.

En cas de contamination alimentaire, trois éléments d'appréciation ont été retenus par différents pays européens : le taux d'imprégnation du produit par rapport au taux habituellement constaté (en Belgique) ; le dépassement de la DJA (en France) ; l'augmentation significative attendue de la charge corporelle (aux Pays-Bas). Selon le critère retenu, on peut définir des seuils de retrait du marché ou définir une période d'exposition durant laquelle le maintien du produit sur le marché n'entraînera pas de modification significative de la charge corporelle. Par exemple, les autorités néerlandaises estiment cette période à 30 000 jours pour des œufs contenant 60 pg TEQ/g de matières grasses, et à 275 jours dans le cas d'une contamination à taux égal de viande bovine ou de produits laitiers. En France, l'objectif est de protéger l'ensemble de la population y compris les forts consommateurs de chaque classe d'aliments (95<sup>e</sup> centile) de tout dépassement du seuil de 4 pg TEQ/kg/jour recommandé par l'OMS. Dans le cadre de cette option de gestion française seront définis prochainement des niveaux de contamination en PCDD et PCDF devant être considérés comme des seuils d'exclusion de la commercialisation pour les aliments, autres que les produits laitiers, ayant une contribution significative à l'exposition.

En cas de contamination importante de certains aliments, celle-ci sera d'autant plus limitée et maîtrisable que les opérations de surveillance auront permis de la détecter précocement et d'établir une traçabilité pour en estimer l'étendue. Éventuellement, un plan de retrait pourra être mis en place en particulier pour les aliments contenant plus de 2 % de matières grasses.

Le groupe d'experts recommande que les mesures prises soient proportionnelles à l'importance de l'exposition (alimentaire ou environnementale) : informer les populations et les personnels de santé ; déterminer le nombre de sujets exposés et contaminés et instituer un suivi en particulier pour les femmes enceintes et les femmes allaitantes qui ont été contaminées ; utiliser des

modèles de toxicocinétique pour déterminer la durée pendant laquelle il faudra suivre les sujets qui ont été exposés et contaminés pour que les taux de dioxines reviennent à la normale et évaluer l'impact d'une telle exposition sur la charge corporelle vie entière.

## Voies de recherche

### DÉVELOPPER DES RECHERCHES PERMETTANT UNE MEILLEURE IDENTIFICATION DES SOURCES

Jusqu'en 1970, les PCDD et PCDF, impuretés produites au cours de la synthèse chimique des produits chlorés, ont contribué à la contamination de l'environnement. À la suite des mesures d'interdiction ou de restriction d'emploi de certains composés chlorés, les études réalisées en Suède (sur des œufs de guillemots) ou en Angleterre (sur l'herbe) ont montré une diminution des niveaux de contamination de l'environnement par les PCDD et PCDF. Au début des années quatre-vingt, la mise en service de nombreux incinérateurs d'ordures ménagères semble avoir été la cause d'une remontée de ces niveaux. La maîtrise des procédés technologiques d'incinération et de traitement des métaux a depuis permis une reprise de la baisse des contaminations environnementales.

Pour rationaliser les options de gestion du risque en France, il n'apparaît pas suffisant de se référer aux seules données européennes. Le groupe d'experts recommande que, outre un inventaire des sols, soit réalisée la constitution d'une bibliothèque d'échantillons à partir de sédiments et/ou d'herbiers, destinée à être examinée de manière rétrospective mais aussi prospective. Cette analyse permettrait d'apprécier la contribution des différentes sources au cours du temps et d'évaluer la situation actuelle dans différents compartiments de l'environnement, en particulier dans les sols et sédiments. Le groupe d'experts suggère d'identifier à cet égard l'ensemble des organismes ayant accès à des échantillons historiques et de les solliciter afin de constituer un groupe de coordination. La réalisation de ces objectifs pourrait être facilitée par la mise en place d'un observatoire des sols.

### ÉTUDIER LE TRANSFERT ET LE DEVENIR DES DIOXINES DANS L'ENVIRONNEMENT

Il semble nécessaire de disposer des modèles de transfert sol → plante, retombées atmosphériques → sol, nappes phréatiques → sol pour la gestion du risque. À partir de sols et de champs contaminés, un taux de transfert moyen peut être calculé à partir des valeurs en TEQ du lait par rapport aux concentrations en TEQ retrouvées dans l'herbe des pâturages. Ce taux concerne les transferts des compartiments de l'environnement et ne concerne pas les transferts à partir des aliments pour animaux.

Le groupe d'experts recommande donc de développer et de valider des modèles de transfert, grâce à l'intervention des compétences de différents organismes concernés (Institut national de la recherche agronomique, Centre national de la recherche scientifique, Bureau des recherches géologiques et minières...).

Il existe quelques travaux concernant le potentiel biodégradable des micro-organismes sur les dioxines, micro-organismes qui pourraient être utilisés pour régénérer les sols (bactéries, levures, champignons) mais qui n'apparaissent pas toujours bénéfiques. Ce domaine pourrait être exploré et éventuellement exploité.

#### DÉVELOPPER DE NOUVELLES MÉTHODES DE DOSAGE

La méthode analytique de référence pour doser les PCDD et PCDF utilise la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse haute résolution (GC-MS). Il s'agit d'une méthode très sensible et sélective. Le résultat, donné sous forme de profil chromatographique des différents congénères, peut être converti en quantité totale et en poids de chaque congénère présent. La complexité et le coût du dosage (environ 5 000 F) conduisent à restreindre le nombre d'analyses d'échantillons. De plus, une grande variabilité des résultats entre différents laboratoires complique leur interprétation.

Récemment, les progrès de la chimie analytique séparative ont permis d'améliorer les étapes d'extraction et de purification et de les rendre moins coûteuses. Par ailleurs, le couplage de la chromatographie à une spectrométrie basse résolution, d'une utilisation plus facile, devrait permettre d'effectuer plus aisément des dosages en série (notamment sur des échantillons de l'environnement). Le groupe d'experts préconise de renforcer le développement et la coordination des recherches sur les techniques de dosages analytiques.

Les méthodes de dosage biologiques, reposant sur l'estimation de la fixation des dioxines au récepteur Ah, devraient prendre de l'extension dans les prochaines années. Ces méthodes, moins chères et nécessitant pour les dosages chez l'homme une prise de sang d'un volume moindre, sont mieux adaptées à la veille sanitaire. Le groupe d'experts recommande de prendre en considération les protocoles développés dans différents laboratoires pour définir et valider une technique standard. La possibilité d'effectuer facilement de tels dosages sur des échantillons de sang faciliterait la conduite d'enquêtes épidémiologiques.

#### DÉVELOPPER DES ÉTUDES DE TOXICOCINÉTIQUE POUR VALIDER LES MODÈLES DE TRANSFERT

Ces modèles concernent l'étude du transfert des dioxines de l'environnement à l'homme. Ce sont aussi des modèles physiologiques qui décrivent de façon

détaillée l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des dioxines. Enfin, il s'agit de modèles de toxicodynamie qui étudient la relation dose-réponse sur laquelle repose l'évaluation du risque.

Le groupe d'experts recommande de développer des études de toxicocinétique et toxicodynamie (dose-réponse) pour établir les limites respectives de ces différents modèles. Il souligne la nécessité de renforcer les compétences en France dans le domaine de la modélisation et de l'évaluation du risque.

### DÉVELOPPER DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Plusieurs études de cohortes industrielles ont permis de mettre en évidence un excès de risque faible pour tous cancers confondus (risque relatif de 1,4). Certaines études épidémiologiques ont montré un risque augmenté de maladies cardiovasculaires ou de diabète, mais elles ne sont pas toutes concordantes. Le groupe d'experts recommande d'encourager le suivi des cohortes existantes sur ces effets.

Dans les études épidémiologiques, l'exposition aux PCDD et PCDF est souvent associée à une exposition aux PCB, ce qui ne facilite pas leur interprétation. On doit porter une attention particulière aux nouveau-nés et aux nourrissons, du fait d'une exposition transplacentaire, c'est-à-dire à une période correspondant aux étapes critiques de l'organogenèse, et d'une forte exposition chez l'enfant allaité par la mère. Cette préoccupation est étayée, d'une part, par l'ensemble des données animales qui montrent une sensibilité plus grande aux effets des dioxines (immunotoxicité, effets sur le système reproducteur, effets neuro-comportementaux ou thyroïdiens) lors d'une exposition *in utero*, et, d'autre part, par des résultats préliminaires chez des nourrissons, qui semblent indiquer un effet de l'exposition *in utero* sur certains de ces paramètres. Le groupe d'experts préconise de développer les connaissances sur cette population de nouveau-nés et de nourrissons. Les études à promouvoir doivent intégrer une meilleure évaluation des niveaux d'exposition en dioxines et autres polluants. Compte tenu de la multiplicité des effets des dioxines, il serait important d'inclure également dans ces études différents marqueurs d'effets cliniques ou biologiques (taux de TSH, effets sur l'émail des dents...).

### MIEUX CONNAÎTRE LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES D'ACTION DES DIOXINES

Le caractère indispensable du récepteur Ah dans la médiation de la toxicité de la 2,3,7,8-TCDD est bien démontré puisque, en l'absence du gène chez la souris, on n'observe pas les manifestations classiquement décrites (manifestations hépatiques, cancéreuses, tératogènes). L'activation du récepteur Ah initie une cascade d'événements impliquant de nombreuses voies de signalisation. Le groupe d'experts recommande d'étudier les relations entretenues avec des voies de signalisation connexes à celles du récepteur Ah et de rechercher

d'éventuels autres ligands, endogènes ou exogènes. L'étape ultime d'activation de l'expression de certains gènes est loin d'être totalement explorée. Le groupe d'experts recommande d'étudier le répertoire des gènes cibles et leur(s) fonction(s) selon les espèces.


On ne comprend pas aujourd'hui pourquoi des souches de rat dont les récepteurs ont des affinités comparables pour la 2,3,7,8-TCDD présentent des sensibilités très différentes aux effets de cette molécule. Il apparaît que l'affinité du récepteur pour la 2,3,7,8-TCDD ne constitue pas la clé exclusive d'interprétation des disparités de sensibilité entre les espèces. Par leurs effets inhibiteurs sur l'expression des facteurs de croissance et une perturbation des cytokines, les dioxines peuvent contribuer au développement de toute une gamme de pathologies. Le groupe d'experts recommande donc d'étayer, sur le plan moléculaire, l'origine fonctionnelle des observations cliniques et épidémiologiques des effets des dioxines, la variabilité interespèces et la variabilité interindividuelle de ces effets chez l'homme, en particulier celle liée au polymorphisme génétique. Cette recherche permettrait d'aboutir à une meilleure adéquation entre les mécanismes démontrés et le choix de modèles en évaluation de risque.

Le mécanisme par lequel la 2,3,7,8-TCDD induit des tumeurs n'est pas élucidé : en particulier, on ne sait pas encore aujourd'hui si cette molécule est un cancérigène complet. Bien que non mutagène, la 2,3,7,8-TCDD pourrait entraîner de façon indirecte (*via* l'induction des cytochromes) des lésions oxydatives sur l'ADN, provoquer une inhibition de l'apoptose, induire une prolifération par des effets cytotoxiques. Le groupe d'experts recommande d'examiner l'activité promotrice de tumeurs de la 2,3,7,8-TCDD après induction de lésions génotoxiques par d'autres voies.









Expertise collective

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

[www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)

ISBN 2-85598-783-0