

D I O X I N E S

principaux effets toxiques chez l'Homme

- R é s u m é -

Dr Claude LESNÉ,

André PICOT

**CNRS Département de Sante Publique Faculté de
Médecine-Université de Rennes 1**

**Expert français auprès de l'Union Européenne sur les
Normes des produits chimiques en milieu de travail, DG V
(Luxembourg)**

Dioxines et Dioxine

Les dioxines sont des produits chimiques organiques composés de deux noyaux aromatiques liés par de l'oxygène, auxquels sont associés des atomes de chlore en nombre variable.

Cette famille de produits comporte 210 congénères : les dibenzodioxines polychlorées (PCDD) qui possèdent deux atomes d'oxygène et les dibenzofuranes polychlorés (PCDF), liés par un seul atome d'oxygène.

Le composé toxique le plus connu et le mieux étudié est la 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxine (2,3,7,8-TCDD) ou « dioxine de Sévéso » qui constitue la référence pour 17 autres composés considérés comme les plus toxiques de cette famille.

Des composés apparentés, appartenant à la famille des polychlorobiphényles (PCB), sont aussi assimilés à cette classe de produits et présentent une toxicité proche de la 2,3,7,8-TCDD : ce sont 13 des PCB coplanaires, couramment appelés « dioxin-like », qui s'ajoutent à la liste des dioxines pour l'évaluation des expositions.

Propriétés physico-chimiques particulières des dioxines

Ces composés se forment vers 300-350 °C, lors de la combustion de matières organiques, en présence de dioxygène et d'une source de chlore (qui peut être du sel : chlorure de sodium).

Peu volatils, ils peuvent être adsorbés sur les petites particules de poussières et véhiculés sur de grandes distances par les courants aériens atmosphériques.

Ces composés sont extrêmement stables : très peu réactifs chimiquement, résistants à la chaleur (décomposition au delà de 800°C), ils sont très peu solubles dans l'eau mais légèrement solubles dans les graisses (lipophiles).

Ils persistent ainsi longtemps dans l'environnement.

Ils sont également stables dans les milieux biologiques où les composés les plus halogénés sont peu métabolisés. Les organismes vivants les absorbent et les stockent dans les tissus gras. De ce fait, ils se concentrent tout au long de la chaîne alimentaire qui est la voie majeure d'exposition chez l'Homme.

La demi-vie dans l'espèce humaine de la « dioxine » est d'environ 7 ans et varie selon l'âge de l'individu.

Expérimentation animale: un tableau toxicologique très lourd

Des effets toxiques très nombreux ont été mis en évidence (en général avec la 2,3,7,8-TCDD) sur plusieurs espèces animales, y compris le Singe, avec des doses variant fortement (jusqu'à un facteur 8 000, pour la dose létale) en fonction de l'espèce et de la souche, et aussi du sexe, de l'âge et de la voie d'administration.

Ces effets sont très diversifiés ; il s'agit d'effets immédiats ou d'effets retardés, ayant pour cibles la plupart des organes, affectant des fonctions essentielles pour l'espèce, en particulier :

- effets cancérogènes chez de nombreuses espèces (Rat, Souris, Hamster, Singe...), sur de multiples organes : foie, voies biliaires, thyroïde, poumons, et sur les tissus lymphoïdes... La dioxine n'est ni mutagène, ni génotoxique vrai ; elle semble agir comme un promoteur hormonal ;

- effets sur la reproduction et le développement : baisse de la fécondité, avortements, malformations dans la descendance, endométriose et stérilité, perturbation du sex-ratio... et ceci à très faible dose ;

- effets sur de nombreuses autres composantes du système hormonal, notamment thyroïde, pancréas...
- effets sur les défenses immunitaires pour des niveaux d'exposition bas ($\mu\text{g}/\text{kg}$) ; par exemple régression du thymus dans tous les modèles animaux étudiés ...
- effets cutanés (« chloracné »), hépatotoxiques, altérations du système nerveux tant central que périphérique... - effets cardio-vasculaires.

Chez l'Homme: des effets toxiques immédiats et des effets différés

La transposition à l'Homme des données de l'expérimentation animale est particulièrement délicate avec la dioxine en raison de l'importance de la variabilité interespèces et du caractère largement imprévisible des effets pour une espèce donnée.

De nombreux effets nocifs ont également été décrits chez l'Homme . Ils peuvent être presque immédiats après l'exposition (ex : chloracné chez les enfants) ou de survenue différée, avec un temps de latence après l'exposition très long (jusqu'à des dizaines d'années par exemple pour les cancers).

Ces effets observés constituent des indices non-négligeables de toxicité, mais beaucoup ne sont pas suffisamment étayés pour être prouvés. Principales limites habituelles : peu d'observations convergentes, expositions multifactorielles, niveau d'exposition mal connu...

Effets immédiats chez l'Homme.

Ils apparaissent presque immédiatement, quelques heures ou quelques jours, après des expositions souvent importantes, en général accidentelles.

Deux manifestations assez spécifiques sont observées : des lésions cutanées de type acné (« Chloracné »), touchant surtout les enfants, et la féminisation de la descendance (inversion du sex-ratio). Ces effets sont plus ou moins réversibles après l'arrêt de l'exposition, mais souvent après plusieurs années.

La féminisation de la descendance a été nettement mise en évidence dans la population la plus contaminée lors de l'explosion de Sévésô (1976) : 328 garçons / 349 filles pour 674 naissances entre 1977-1996.

Les dosages sériques ont montré que la proportion de filles augmente avec l'augmentation de la concentration sérique de dioxines, chez le père.

Cette inversion est observée à des concentrations inférieures à 20 ng/kg poids corporel. L'effet est plus marqué chez les pères exposés avant l'âge de 19 ans et la perturbation est durable pendant des années après l'exposition, voire permanente (?) chez les pères exposés avant 19 ans (Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E et col., 2000 ; Lancet; 355: 1858-63).

Difficulté de mise en évidence des effets différés, chez l'Homme.

Les effets différés, cancérogènes ou non, constituent la principale focalisation de nos préoccupations actuelles, mais ils sont plus difficiles à démontrer:

- le temps de latence pour ces effets peut atteindre plusieurs dizaines d'années : 30-40 ans pour certains cancers, voire passage intergénération pour les effets sur la descendance (comme dans le cas du diéthylstilboestrol : le DES ou distilbène)... Leur réelle appréciation nécessite donc un recul suffisant, qui peut être très long ;
- les niveaux d'exposition peuvent être beaucoup plus faibles ;
- il n'y a pas d'effet différé spécifique connu avec la dioxine. L'effet cancérogène par exemple est surtout global ; aucun cancer spécifique n'a été mis en évidence chez l'Homme jusqu'à présent.

Effets cancérigènes, chez l'Homme.

Les principales enquêtes épidémiologiques utilisées pour l'évaluation des effets cancérigènes chez l'Homme sont :

- 4 grandes cohortes en milieu industriel de production d'herbicides (une aux Etats-Unis, une aux Pays-Bas et deux en Allemagne) où les expositions sont les plus élevées ;
- la cohorte de Séveso, en Italie, avec des expositions environnementales plus faibles et un recul moindre L'interprétation de leurs résultats est rendue délicate par
- l'absence d'effet spécifique de la dioxine (« effet-marqueur ») connu à ce jour ;
- le caractère multifactoriel habituel des expositions (autres POP, solvants, tabac...) ;
- la connaissance très imparfaite des niveaux d'exposition (peu de mesures, coût élevé des dosages...).

Ces enquêtes ont montré que la 2,3,7,8-TCDD augmente le risque de cancer, dans une proportion d'environ 40 %, pour l'ensemble des localisations de l'organisme, prises globalement, et pour la localisation pulmonaire, chez les travailleurs les plus fortement exposés.

Ces *indications épidémiologiques limitées de cancérigénicité* de la 2,3,7,8-TCDD pour l'Homme, associées aux *indications suffisantes chez l'animal de laboratoire* et aux *similitudes des mécanismes biologiques* mis en jeu, faisant intervenir les mêmes récepteurs et à des concentrations assez proches, ont amené à conclure en 1997 que la 2,3,7,8TCDD est un *cancérigène pour l'Homme (Groupe 1 - IARC)*.

Toutes les dioxines autres que la 2,3,7,8-TCDD ont été jugées *inclassables*, à cette date, quant à leur capacité à provoquer le cancer chez l'Homme en raison de l'insuffisance des données scientifiques disponibles : données épidémiologiques insuffisantes, pour une évaluation dans les populations humaines ; données chez l'animal de laboratoire limitées ou insuffisantes.

Cette évaluation de la cancérigénicité des dioxines a été réalisée par un groupe de travail international de 25 chercheurs spécialisés, venant de 11 pays différents, réunis du 4 au 11 février 1997 par le Centre International de Recherche sur le Cancer de Lyon (IARC).

Elle repose sur l'analyse de toutes les données scientifiques publiées sur la survenue de cancer dans les populations humaines exposées à des niveaux élevés de dioxines à la suite d'accidents industriels ou d'expositions environnementales, des indications d'effets cancérigènes des dioxines chez l'animal de laboratoire et sur les données disponibles concernant les mécanismes biologiques possibles de la cancérigénèse liée à ces substances, mécanismes qui s'appuient sur l'interaction avec un récepteur cytosolique spécifique (Ahr).

Outre ces données, confortées par des études ultérieures, des excès de risque ont été observés dans plusieurs études sans que les résultats soient suffisamment concordants pour des cancers particuliers tels que lymphomes, sarcomes des tissus mous, cancers du foie...

Effets différés non cancérigènes, chez l'Homme.

De nombreux autres effets différés, ont été associés aux dioxines, en particulier à la 2,3,7,8-TCDD. Ils ont été observés sur des fonctions et des organes essentiels mais, bien que certains de ces effets soient probables, ils sont encore insuffisamment prouvés. C'est notamment le cas des :

- troubles de la reproduction : risques d'avortement, malformations congénitales, baisse de la fertilité ...
- - autres troubles du système endocrinien : diabète, atteinte de la thyroïde...
- perturbations du développement du système nerveux, tant central que périphérique;
- - augmentation de la mortalité cardio-vasculaire, atteintes hépatiques...
- - altérations du système immunitaire ...

La prise en compte de ces effets immédiats et différés des dioxines a été le point de départ de l'évaluation des risques à l'échelle des populations.

La prise de conscience de ces multiples effets et potentialités toxiques à des doses extrêmement faibles a abouti à la mise en place de réglementations très strictes et contraignantes.

Les émissions de dioxines ont déjà été fortement réduites à la source, au cours des deux dernières décennies, dans les pays développés (division par deux environ), avec une efficacité certes variable selon les pays.

Ces efforts devront être poursuivis pendant des années -voire des décennies- pour être efficaces et résorber la pollution de l'environnement (en particulier des sédiments), réduire encore la contamination alimentaire (bovins laitiers) et diminuer l'imprégnation des populations, en particulier des femmes en âge de procréer.

La mobilisation scientifique et sociale autour des dioxines a permis la prise de décisions radicales pour la prévention des risques.

Elle a aussi permis la réalisation de nombreux travaux de recherche qui ont révélé les potentialités toxiques surprenantes et inquiétantes de ces composés organiques chlorés.

Cependant aujourd'hui de nombreux autres composés organiques polyhalogénés (par exemple les composés bromés) dont on connaît encore assez mal la réelle toxicité sont largement utilisés et diffusés dans l'environnement sans grande précaution.

**1er Congrès National sur les Pathologies Environnementales Union Régionale
des Médecins Libéraux de Haute Normandie ; Rouen ; vendredi 7, samedi 8
octobre 2005**