

Toxicologie des dioxines

= risques dus aux émanations de Dioxines

« Dioxines » = Polluants Organiques persistants (POP)

- polychlorodibenzo **dioxines** (PCDD)
- polychlorodibenzo **furanes** (PCDF)
- polychlorobiphényles (PCB)

1. Définition :

Le terme « dioxines » désigne un ensemble de **substances chimiques organiques chlorées** présentant toutes une structure chimique similaire. Certaines de ces substances ont des **propriétés nocives**, selon le nombre et la position des atomes de chlore au sein de leur structure chimique.

L'une des dioxines les plus nocives est le **TCDD**.

Certains PCB, qui ont des propriétés semblables à celles des dioxines, sont qualifiés de “apparentés aux dioxines” ou “dioxin-like”.

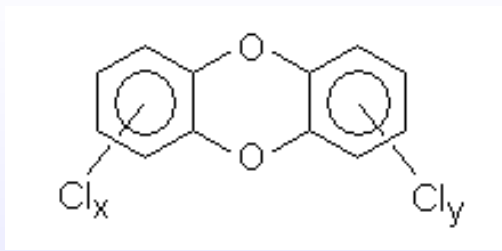
Contrairement aux PCB, qui ont été utilisées dans plusieurs applications industrielles, les dioxines ne font l'objet d'**aucun usage**. Elles sont formées involontairement et sont essentiellement émises en tant que sous-produits d'activités humaines telles que l'incinération et la combustion de combustibles. Dans une moindre mesure, elles trouvent également leur origine dans des processus naturels tels que les feux de forêts et l'activité volcanique.

Les dioxines voyagent dans l'air et se déposent sur l'eau ou sur terre. Dans l'eau, les dioxines se lient d'abord à de petites particules ou au plancton. Sur terre, elles se déposent sur les plantes ou se lient au sol, le plus souvent sans contaminer les eaux souterraines. En se nourrissant, les animaux accumulent les dioxines dans leurs graisses ; les concentrations augmentent à chaque maillon de la chaîne alimentaire.

Liste des POPs selon la convention de Stockholm et le protocole d'Aarhus

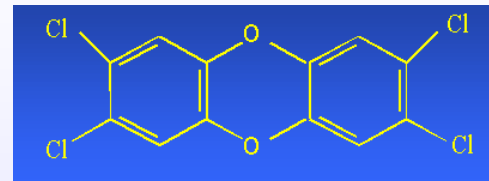
Catégorie	Nom	Particularité
Production non-intentionnelle (sous-produit de réaction)	Dioxines	Sous-produit de combustion ou d'autres procédés industriels
	Furannes	
	Hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAPs)	
	Hexachlorobenzène (HCB)	
Produits chimiques industriels	Polychlorobiphényles (PCBs)	Utilisés comme isolant électrique, fluide caloporteur, additif dans les peintures et plastiques
	Hexachlorocyclohexane (HCH)	Produit intermédiaire de l'industrie chimique
	Hexachlorobenzène (HCB)	Utilisé dans la fabrication de munitions et de caoutchouc
Pesticides	Hexachlorobenzène (HCB)	Fongicide
	Endrine	Insecticides
	Aldrine	
	Dieldrine	
	Toxaphène	
	Mirex	
	Chlordane	
	Chlordécone	
	Heptachlore	
	DDT	
Lindane		

2. Structure générale des Dioxines :

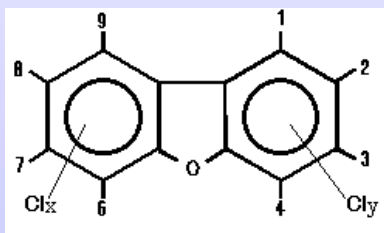


polychlorodibenzo-p- dioxines ou **PCDD**

75 congénères

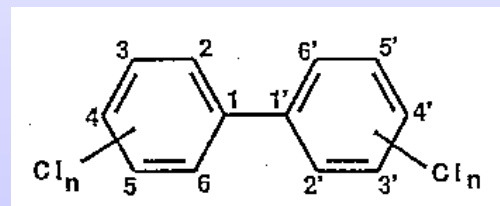


2,3,7,8- TCDD
ou **dioxine de Seveso**



polychlorodibenzo- furanes ou **PCDF**

135 congénères



polychlorobiphényles ou **PCB**

209 congénères

3. Formation :

→ **Résulte de la combustion incomplète** (entre 300 et 600°C) de composés organiques en présence de Cl en présence de catalyseurs métalliques.

PCDD et PCDF = sous produits indésirables des processus de combustion

PCB = produits chimique fabriqués intentionnellement

Aroclor®, Pyralen®

4. Sources de la contamination : PCDD, PCDF

- **Naturelles** : volcans, feux de forêt
- **Industrielles** :
 - **Incinération des ordures ménagères**
 - Procédés métallurgiques thermiques (métallurgie, sidérurgie, cimenteries)
 - **Industrie chimique** (ex: fabrication de pesticides chlorés)
 - Industrie du papier (blanchissement par le chlore)...
 - Carburants.

→ **Conséquences de leurs propriétés physiques et chimiques :**

- Peu volatils
- Peu solubles dans l'eau
- Lipophiles

III-12 TOXICITE DES DIOXINES

- Transportés à l'état de poussières qui retombent sur le sol et milieux aquatiques
- Très stables, **difficilement biodégradables** (stabilité augmente avec Cl) → s'accumulent dans le sol
- **Durée de vie très longue** (> 10 ans) → s'accumulent dans la chaîne alimentaire (lait, graisse)

Inventaire des émissions :

- Les émissions dans l'air :

- **Incinération de déchets ménagers** : C'est la principale source de dioxines dans l'air, contribuant selon les données actuelles pour environ 30% aux émissions totales.
- **Industrie sidérurgique** : La production d'agglomérats de minerai de fer (85 à 90%) et les fours à acier électrique sont les principales sources d'émissions de dioxines.

→ Ces deux dernières sources sont à l'origine d'au moins 50% des émissions.

- Incinération des déchets hospitaliers
- Industrie des métaux non ferreux : le traitement secondaire ou l'extraction du cuivre est la principale source dans ce secteur.
- Incinération des déchets hospitaliers
- Incinération des déchets industriels et des boues, brûlage des gaz de décharge
- Industrie des métaux non ferreux : le traitement secondaire ou l'extraction du cuivre est la principale source dans ce secteur.
- Transport routier, diesel et essence : l'essence plombée produit 20 fois plus de dioxines que l'essence sans plomb
- Combustion de charbon de bois : barbecue, par exemple
- Combustion des cigarettes : jusqu'à 2 pg de TCDD par cigarette
- Combustions accidentelles des biphenyl polychlorés des transformateurs
- Incinération des déchets hospitaliers
- Incinération des déchets industriels et des boues, brûlage des gaz de décharge

- Les émissions dans l'eau :

- Incinération sidérurgique
- La production de pâte à papier
- Autres industries : production de chlore, de polychlorure de vinyle (PVC), l'incinération des déchets ménagers (lavage des gaz)

- Des sources tristement célèbres :

Un accident très connu est l'accident industriel survenu à Séveso en Italie le 10 juillet 1976. L'usine produisait du 2,4,5-trichlorophénol et cet accident se traduisit par la libération de 1 à 5 kg de 2,3,7,8-TCDD

5. Voie de contamination :

Principale voie de contamination humaine = **Ingestion** (plus de 90 % à l'exposition globale)

Plus de 90 % de l'apport en dioxines de l'homme provient de la nourriture, principalement celle d'**origine animale**. Cet apport, calculé par rapport à leur poids, est 10 à 100 fois supérieure chez les bébés nourris au sein que chez les adultes. Dans la plupart des pays industrialisés, l'exposition aux dioxines a été réduite de près de 50 % depuis le début des années 90.

Certaines populations locales ont été accidentellement exposées à de fortes concentrations de dioxines, comme à Seveso (Italie) après l'explosion survenue dans une usine chimique, ou au

Japon et à Taiwan où des gens consommaient de l'huile de riz accidentellement contaminée aux PCB et aux dioxines. Par le passé, certains ouvriers d'usines chimiques ou d'incinération de déchets ont également été fortement exposés aux dioxines.

- **Toxicocinétique :**

- Foie et muscles puis redistribués dans les tissus adipeux et la peau
- Elimination : fèces et lait maternel
 - TCDD : T1/2 vie biologique : 7 ans
 - PCB : T1/2 serait variable avec l'âge (de 6 mois chez les nourrissons à 20 années chez les plus de 40 ans)
 - Les composés les moins substitués sont éliminés plus rapidement (2 à 7 ans)

Les dioxines sont lentement bio-transformées par le corps et ne sont pas facilement éliminées. Elles ont tendance à **s'accumuler dans les graisses et dans le foie**. En interagissant avec un récepteur cellulaire, les dioxines peuvent provoquer des perturbations biologiques telles que des **troubles hormonaux** ou des **modifications dans les fonctions cellulaires**. Le mécanisme de toxicité des dioxines est semblable chez l'homme et chez les autres vertébrés.

6. **Toxicité :**

Il est important de se rappeler que, parmi les **PCDF et PCDD**, seuls ceux contenant de 4 à 8 atomes de chlore, avec les positions 2,3,7,8 occupées sont aujourd'hui considérés comme toxiques. On dénombre 17 isomères de ce type.

Lorsque les 4 positions 2,3,7,8 sont occupées, le composé le plus dangereux est obtenu (2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine ou 2,3,7,8-TCDD).

Lorsque le nombre d'atomes de chlore augmente, la toxicité décroît.

Le tableau clinique des affections causées par les dioxines est le suivant :

- **Induction d'enzymes hépatiques détoxifiantes** : de type mono-oxygénases à cyt P450
- **Organotoxicité** :
 - surtout **foie** : hépatotoxicité
 - et **peau** : apparition d'une chloracné, récalcitrante et laissant des cicatrices
- **Toxicité pour la reproduction et le développement** :
 - malformation de fœtus = tératogénèse
 - fœtotoxicité
 - baisse de la fertilité
 - stérilité masculine.
- **Fœtus** : principale cible (différentiation cellulaire)
- **Effets sur les systèmes hormonaux** : en particulier sur les hormones sexuelles
- **Effets sur les fonctions immunitaires**
- **Effets neurotoxiques** : notamment chez les jeunes animaux.
- **Affection des organes internes** : observation de désordres hépatiques et métaboliques ainsi que des désordres neurologiques et psychiatriques.

- **Cancer** : Des études portant sur des ouvriers exposés accidentellement aux doses les plus élevées de dioxines estiment que le risque de cancer augmente d'environ 40%. Cependant, l'exposition moyenne de l'ensemble de la population est bien plus faible.

→ Les effets non-cancéreux observés chez les adultes exposés accidentellement à de fortes doses de dioxines toxiques comprennent : le diabète, des maladies cardiaques et du foie, des problèmes de peau (la chloracné par exemple), la conjonctivite, la fatigue, des malaises et des réactions nerveuses ralenties.

6.1 Risque cancérigène :

Des appréciations indépendantes sont portées à partir des données épidémiologiques et animales : les preuves concernant la cancérigénicité peuvent être jugées "suffisantes", "limitées", "inadéquates" ou "suggérant l'absence de cancérigénicité".

Cancérogénèse *in vivo*, mais pas de pouvoir mutagène *in vitro*
→ promoteurs de tumeur et non génotoxiques directs

La **TCDD** a été classée **cancérogène pour l'homme** : classe 1 par le CIRC (cancérigène certain pour l'homme) → système lymphatique, poumon et tissus mous

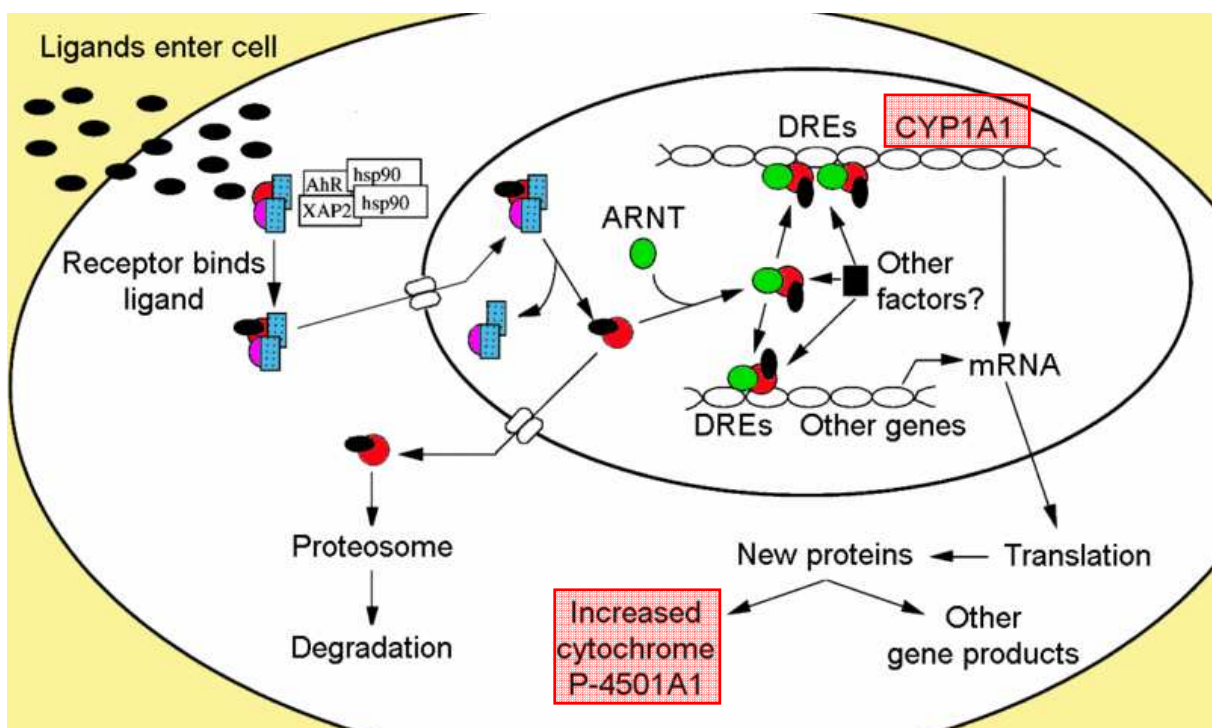
Mécanisme d'action :

Repose en grande partie sur leur interaction avec le récepteur cytosolique Ah (AhR) qui, à l'état de repos, forme un complexe avec une protéine de choc thermique Hsp90. La liaison de la dioxine à AhR entraîne une dissociation de ce complexe.

L'association AhR-dioxine migre alors vers le noyau où elle se lie à la protéine Arnt (Ah Receptor Nuclear Translocator).

Enfin, ce nouveau complexe va se fixer à diverses séquences d'ADN appelées "éléments de réponse aux xénobiotiques" (XRE) pour former un ensemble qui, via un promoteur, modulera l'activité transcriptionnelle de nombreux gènes dont ceux qui affectent la production de cytochromes P450.

D'autres paramètres rentrent également en jeu, en particulier l'affinité des dioxines pour AhR, la masse grasseuse, etc.



7. Evaluation quantitative du risque :

L'OMS et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPPF) ont tous deux considérés que la dioxine jouait un rôle **promoteur de la cancérogenèse**, avec un seuil en deçà duquel l'exposition est sans danger.

(**TEQ = équivalent toxique** : mesure permettant de rapporter la toxicité d'un isomère à une fraction de la 2,3,7,8-TCDD)

- Législation :

- TEQ (Equivalent toxique) : permet de comparer la toxicité des autres polychlorés à la TCDD dont la valeur = 1
- OMS : DJA entre 1 et 4 pg /jour/ kilo de poids
- Le CSH (Comité supérieur d'hygiène publique Français) : DJA = 1 pg / jour / kilo de poids
- Exposition actuelle en France: 2-3 pg TEQ/kg
- États-Unis : DJA de 0,006 pg par kilo de poids.

- Méthodes d'analyse :

- **Méthode de référence** : Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse à haute résolution (HRGC/HRMS)
- **Méthode alternative** : Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem (GC/MS/MS)