
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^e 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/m³ 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^e 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^e 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 interspèces 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.