



Maisons-Alfort, le 28 mars 2008

Avis

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'imprégnation corporelle en dioxines des forts consommateurs de produits animaux d'origine locale dans le cadre de l'étude InVS-Afssa de novembre 2006

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) s'est auto-saisie le 23 octobre 2006 sur les niveaux d'imprégnation corporelle en dioxines relevés chez les forts consommateurs de produits animaux d'origine locale dans le cadre de ***l'Étude d'imprégnation par les dioxines des populations vivant à proximité d'usines d'incinération d'ordures ménagères*** (InVS-Afssa, novembre 2006)¹.

2. CONTEXTE ET QUESTIONS POSEES

En 2004, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a initié en collaboration avec l'Afssa une étude nationale financée dans le cadre du Plan Cancer pour répondre aux questions suivantes : les populations vivant autour des UIOM (unités d'incinération d'ordures ménagères) sont-elles plus imprégnées par les dioxines² que celles qui en sont éloignées ? Et si oui, pourquoi ?

Les objectifs de cette étude étaient donc d'une part, de comparer les imprégnations (teneurs sériques en dioxines et PCB de type dioxine (PCB-DL)) de populations vivant à proximité d'UIOM à celles de populations non exposées et d'autre part, d'essayer d'identifier les facteurs influençant cette imprégnation au sein de populations résidant à proximité d'une UIOM.

De cette étude, il est clairement ressorti qu'il n'y avait pas de différence d'imprégnation entre les riverains d'incinérateurs et les résidents non soumis à une source connue de dioxines, à l'exception de la sous-population des agriculteurs consommateurs de produits locaux. En effet, l'étude réalisée sur des auto-consommateurs révèle l'influence de la consommation de produits locaux tels que les produits laitiers, les œufs et les graisses animales sur l'imprégnation. En particulier, les agriculteurs auto-consommateurs, vivant sur des exploitations situées en zone exposée au panache des UIOM, présentent en moyenne un niveau d'imprégnation de 42 pg TEQ³/g de matière grasse (MG), alors qu'il est de 33 pg TEQ/g de MG chez les agriculteurs non-exposés et de 26 pg TEQ/g de MG chez les non auto-consommateurs.

Par ailleurs, environ 1% des 1030 personnes de l'étude présentent des niveaux sériques d'imprégnation en dioxines et PCB -DL supérieurs à 100 pg TEQ/g de MG. Parmi ces 11 personnes, 9 sont âgées de plus de 57 ans, 8 sont de sexe masculin, 10 présentent un excès pondéral et 7 sont de forts consommateurs de produits de la pêche.

Dans ce contexte, il a été demandé au Comité d'Experts Spécialisé « Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques » de répondre à la question suivante : les niveaux d'imprégnation corporelle en dioxines relevés chez les forts consommateurs de produits animaux d'origine locale dans l'étude InVS-Afssa de novembre 2006 peuvent-ils poser un problème de santé publique ?

¹ http://www.invs.sante.fr/publications/2006/etude_impregnation_dioxine/index.html

² Le terme dioxines regroupe les polychloro-dibenzo dioxines (PCDD) et les furanes : polychloro-dibenzo furanes (PCDF).

³ TEQ-OMS 1998

3. METHODE D'EXPERTISE

L'expertise s'est appuyée sur les documents suivants :

- la synthèse des résultats de l'étude d'imprégnation par les dioxines des populations vivant à proximité d'usines d'incinération d'ordures ménagères ;
- le rapport de l'Afssa de novembre 2005 « Dioxines, furanes et PCB de type dioxine : évaluation de l'exposition française » ;
- le rapport de l'US-EPA (United States Environmental Protection Agency) de décembre 2003 (*draft for review*) concernant la réévaluation du risque pour la santé humaine de l'exposition aux dioxines (et aux produits apparentés) et l'analyse critique faite par le NRC (National Research Council, Académies des sciences et de médecine américaines) récemment publiée (2006) ;
- le rapport du colloque de l'AESA (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments) qui analysait et discutait les différentes approches et principes pour fixer des limites tolérables d'ingestion de mélanges de dioxines, furanes et PCB-DL (juin 2004) ;
- la littérature scientifique accessible via les sources bibliographiques traditionnelles.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Résidus et contaminants chimiques et physiques » réuni le 23 octobre 2007, l'Afssa rend l'avis suivant.

4. ARGUMENTAIRE

4.1 RAPPEL DES DONNEES TOXICOLOGIQUES DES DIOXINES (rapport Afssa de novembre 2005)

Le mode d'action de la dioxine de Seveso (2,3,7,8-TCDD) mais également des autres congénères de dioxines et PCB de type dioxine (PCB-DL), reposerait sur la capacité de ces molécules à se lier au récepteur cellulaire Ah (Aryl hydrocarbon), induisant des changements dans la transcription des ARN messagers codant des enzymes impliquées dans les réponses cellulaires. Cependant, bien que des changements soient observés au niveau cellulaire, la relation qui lierait ces changements à un effet toxique avéré n'est toujours pas établie. De plus, l'existence d'un polymorphisme du récepteur Ah se traduirait par des différences de sensibilité entre les animaux aux effets de la dioxine. Certaines données suggèrent que l'affinité de ces molécules pour le récepteur Ah serait plus faible chez l'homme que chez l'animal. Par ailleurs, tous les effets toxiques de ces molécules ne passent pas par la liaison à ce récepteur.

D'un point de vue toxicocinétique, les dioxines et les PCB franchissent facilement la paroi gastro-intestinale et sont transportés par les protéines sériques vers les organes et les tissus. Etant donné leur caractère lipophile, ces molécules s'accumulent préférentiellement dans le foie et le tissu adipeux. Les mécanismes de séquestration hépatique et d'excrétion peuvent induire des variations considérables de concentration au niveau des cibles cellulaires, expliquant en partie les variations de sensibilité entre les espèces. Chez l'homme, une partie de la dose ingérée par voie orale est excrétée par voie fécale. L'élimination est d'autant plus lente que la charge lipidique des individus est élevée. Toute mobilisation des graisses, notamment pendant la lactation, est accompagnée d'un relargage des contaminants dans l'organisme, ce qui explique la présence des dioxines et des PCB dans le lait maternel. La demi-vie des dioxines et des PCB, variable selon les congénères, est de l'ordre de 5,5 à 11 ans (moyenne : 7,6 ans).

Les effets toxiques chroniques des dioxines et des PCB sont corrélés aux concentrations tissulaires et non pas directement à la dose quotidienne ingérée. La charge corporelle, qui est le reflet des niveaux de concentrations tissulaires et sériques, s'élève progressivement tout au long de la période d'exposition. Après l'arrêt de l'exposition, en raison des longues demi-vies de ces molécules, la charge corporelle diminue très lentement pour atteindre un pseudo-équilibre au bout d'une dizaine d'années. Ainsi, l'exposition ponctuelle à ces molécules par l'intermédiaire d'un aliment très contaminé aura peu d'impact sur la charge corporelle.

La toxicité aiguë des congénères de dioxines est très variable selon les espèces, avec des DL₅₀⁴ de 0,6 µg/kg p.c. pour le cobaye à 5000 µg/kg p.c. pour le hamster. La toxicité aiguë des mélanges de PCB est faible, avec des DL₅₀ de l'ordre de 100 mg/kg p.c. et varie selon les espèces, au sein d'une même espèce et même entre les différentes souches animales.

Les effets les plus pertinents en termes de risque pour l'homme sont les effets sur la reproduction et le développement et les effets immunologiques observés chez les petits de rattes exposées à la 2,3,7,8-TCDD. Plusieurs études ont tenté de déterminer l'impact des dioxines sur le développement de l'enfant après une exposition via l'allaitement. Dans ces études, les enfants étaient suivis plusieurs années et le développement des fonctions cognitives a été évalué par des batteries de tests psychomoteurs. Les résultats de ces études ne permettent pas de tirer des conclusions claires quant à l'impact des dioxines sur le développement cérébral tel qu'il peut être observé chez les animaux. Concernant le potentiel immunotoxique des dioxines chez l'homme, les études épidémiologiques ne sont pas, non plus, concluantes.

Le potentiel génotoxique direct de la 2,3,7,8-TCDD n'a jamais été mis en évidence dans les nombreuses études réalisées *in vitro*. Elle agit comme un promoteur tumoral, c'est-à-dire qu'elle ne peut induire, à elle seule, des tumeurs cancéreuses. Les études de cancérogenèse chez l'animal de laboratoire montrent que l'exposition à la TCDD, en présence d'un inducteur de tumorigenèse, induit la formation de tumeurs du foie, de la thyroïde ou des poumons. Dans une étude à long terme chez le rat, une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques a été observée à la dose de 100 ng/kg p.c./j (correspondant à une charge corporelle à l'équilibre de 290 ng/kg p.c.).

4.2 VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

Une première Dose Journalière Tolérable (DJT) pour les dioxines avait été établie en 1990 par le JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) et fixée à 10 pg TEQ/kg p.c./j sur la base des études de cancérogenèse chez le rat. En 1998, la DJT avait été ramenée à une fourchette de 1 à 4 pg TEQ/kg p.c./j sur la base d'effets neurologiques et immunologiques, en particulier chez le nouveau né. Par ailleurs, considérant que les dioxines et les PCB-DL ont des mécanismes d'action similaires du fait de leur capacité à se lier au récepteur Ah, la DJT a été appliquée à l'ensemble de ces familles.

En 2001, le JECFA a réévalué la valeur toxicologique de référence (dose mensuelle tolérable provisoire, DMTP) des dioxines et des PCB-DL et l'a fixée à 70 pg TEQ/kg p.c./mois (soit 2,33 pg TEQ/kg p.c./j) ; cette réévaluation est fondée sur une altération de la maturation sexuelle de jeunes rats mâles exposés à la 2,3,7,8 TCDD.

4.3 EXPOSITION ALIMENTAIRE DE LA POPULATION FRANÇAISE METROPOLITAINE AUX DIOXINES

Une première évaluation de l'exposition alimentaire de la population française métropolitaine aux dioxines avait été publiée par l'Afssa en 2000, s'appuyant sur des données de contamination des denrées alimentaires recueillies entre 1996 et 1998. L'évolution des sources d'exposition aux dioxines et la prise en compte au niveau international des PCB-DL dans l'estimation du risque global de ce type de molécules, ont conduit l'Afssa à procéder à une actualisation de l'exposition alimentaire de la population (avis Afssa du 9 janvier 2006). Les résultats ont conduit à mettre en exergue les points suivants :

- Les niveaux d'exposition alimentaire aux dioxines et aux PCB-DL pris ensemble, estimés pour la vie entière, sont inférieurs à la dose mensuelle tolérable provisoire (DMTP) de 70 pg TEQ_{OMS}/kg p.c./mois (soit 2,33 pg TEQ_{OMS}/kg p.c./j), pour la moyenne de la population. Cependant, 28 % de la population présente une exposition supérieure à la DMTP, rapportée à la vie entière.
- L'estimation de l'exposition moyenne de la population française métropolitaine est comparable à celles rapportées par les autres pays européens.

⁴ Dose létale à 50 %

- Pour les dioxines prises isolément, la DMTP n'est dépassée, ni par les enfants, ni par les adultes, et l'exposition aux dioxines seules ne contribue que pour 1/3 à l'exposition totale exprimée en TEQ_{OMS} incluant les dioxines et les PCB-DL.
- La diminution de 60% de l'exposition aux dioxines constatée entre 2000 et 2005, traduit la réduction de la contamination de la chaîne alimentaire liée à une diminution des émissions de dioxines dans l'environnement ; cette situation sera probablement encore améliorée si les objectifs annoncés de la baisse des rejets des UIOM sont atteints. Cependant, il existe des sources diffuses difficiles à maîtriser entraînant un bruit de fond persistant.
- Les dépassements de la DMTP observés démontrent cependant la nécessité de continuer à réduire les expositions des populations en s'intéressant plus particulièrement aux sources de contamination de PCB.

4.4 IMPREGNATION CORPORELLE ET EFFETS SANITAIRES

Si les propriétés cancérigènes n'ont été démontrées que pour un seul congénère (la TCDD), les dioxines constituent néanmoins une famille de substances dont les effets sont susceptibles de concerner pratiquement toutes les fonctions (immunité, développement, système nerveux, thyroïde, reproduction, métabolisme).

Un important travail a été conduit par l'US-EPA dans le cadre de la réévaluation du risque pour la santé humaine de l'exposition aux dioxines (et aux produits apparentés). Il a donné lieu à un document publié en décembre 2003 (*draft for review*), qui n'a toujours pas fait l'objet d'une édition finale validée, puisque l'analyse critique faite par le NRC à la demande de l'US-EPA, n'a été que récemment publiée (2006).

L'une des principales critiques du NRC concerne le fait que l'US-EPA fonde son évaluation sur l'application d'un modèle linéaire sans seuil. Il demande donc de le comparer avec des modèles non linéaires, plus en adéquation avec un mécanisme d'action médié par un récepteur.

Le rapport de l'US-EPA présente une approche intéressante et pragmatique pour l'extrapolation des effets inter-espèces, sur la base de la charge corporelle (« Body Burden », BB), le postulat étant que la charge corporelle produisant un effet minimum chez l'animal est la même que celle produisant un effet chez l'homme. La charge corporelle est calculée de la manière suivante :

$$\text{Charge corporelle} = \text{dose (ng TEQ /kg p.c./j)} * T_{1/2} (j) * F / \text{Ln}2$$

où $T_{1/2}$ et F sont respectivement la demi-vie et le pourcentage d'absorption de la TCDD pour l'espèce considérée (50% retenu pour le rat et 80% pour l'homme).

Chez les populations les moins exposées aux pollutions industrielles, la charge corporelle considérée comme « bruit de fond » est de l'ordre de 5 ng TEQ/kg p.c. Ce niveau d'imprégnation correspond aux valeurs minimales constatées aux Etats-Unis, en Europe et au Japon.

Une telle valeur ne laisse qu'une faible marge par rapport aux charges corporelles pour lesquelles des effets biochimiques sont observés chez les animaux. Selon l'US-EPA, les marges d'exposition seraient inférieures à 10 pour les effets immunotoxiques et neurotoxiques et entre 10 et 100 pour les cancers.

Le tableau 1 présente les valeurs d'imprégnation retenues par l'US-EPA comme étant susceptibles d'être en lien avec certains effets toxiques chez l'animal.

Tableau 1 : Imprégnations corporelles et effets toxiques chez l'animal (selon l'US-EPA, 2003).

Effets	Imprégnation corporelle (ng/kg p.c.)
Effets toxiques	
Neurotoxicité	22
Reprotoxicité	0,7 - 42
Immunotoxicité (développement)	50
Immunotoxicité (adulte)	1,6 - 12
Endométriose	22
Cancer	3,3 - 80
Effets biochimiques	
Induction CYP1A1	0,6 - 33
Induction CYP1A2	2,1 - 83
Stress oxydant	10

Une telle approche n'est toutefois pas sans susciter un certain nombre de remarques ou questionnements :

- Les demi-vies utilisées par l'US-EPA sont de 1 an chez le singe, 11 jours chez la souris, 25 jours chez le rat et 7,1 ans (2593 j) chez l'homme. Cependant, ces valeurs n'ont été établies que pour la 2,3,7,8-TCDD et celles des autres congénères ne sont pas connues. De plus, elles sont extrêmement fluctuantes, en particulier chez l'homme, puisqu'elles peuvent varier de 2 à 30 ans selon qu'il s'agit d'un enfant ou d'un adulte âgé et même au sein de la population adulte, elles peuvent varier de 9 à 15 ans selon qu'il s'agit de cohortes exposées professionnellement ou de la population générale.

- Par ailleurs, du fait de la différence des teneurs corporelles en graisses entre le rat et l'homme (10% chez le rat vs 20-25% chez l'homme), des charges corporelles similaires ne se traduisent pas par des concentrations identiques dans les organes cibles. De plus, il est reconnu que la séquestration hépatique est plus importante chez le rat que chez l'homme.

- Les facteurs d'équivalents toxiques (TEF) ont été établis sur la base d'une réponse cellulaire (induction des cytochromes) et non pas en fonction d'une imprégnation dans des compartiments lipidiques.

- Si la charge corporelle peut être un bon marqueur d'exposition chez l'homme, elle ne représente pas nécessairement la fraction active sur le plan toxicologique. En outre, elle ne rend pas compte des épisodes d'exposition, en particulier chez les personnes âgées.

- L'US-EPA rappelle que l'effet toxique précoce des dioxines est l'induction des cytochromes P450 de la sous-famille 1A, nécessitant l'activation du récepteur Ah (événement clé initial de la réponse biologique). Connor *et al.* (2006) ont montré que l'affinité pour le récepteur humain est en général 10 fois plus faible que celle mesurée chez le rat. Pour observer une induction métabolique, il faut atteindre des niveaux de l'ordre de 750 ng TEQ/kg alors que des charges corporelles inférieures à 50 ng TEQ/kg suffisent chez les souches de rongeurs les plus sensibles. Selon les auteurs, cette moindre activation du récepteur Ah chez l'homme doit être prise en considération, parmi d'autres facteurs, pour extrapoler à l'homme les résultats des études chez l'animal utilisée dans le calcul des marges d'exposition.

4.4.1 Risques cancérogènes - Approche épidémiologique

La plupart des effets de type cancers ne se produisent qu'à forte dose, c'est-à-dire en cas d'exposition professionnelle ou accidentelle (Seveso). Pour les populations les plus exposées, un risque relatif de développement de lymphomes malins non-hodgkiniens de 2,8 a été observé (Bertazzi *et al.*, 2001). De même dans la cohorte Seveso (Warner *et al.*, 2002), un doublement (2,1) du risque de cancer du sein a été relevé pour des imprégnations 10 fois supérieures au niveau « bruit de fond ».

Considérant l'ensemble des cohortes utilisées pour le classement de la TCDD en tant que cancérogène, il a pu être mis en évidence que l'augmentation de la mortalité par cancers était observée pour des charges corporelles supérieures à 300 pg/g MG (expertise collective INSERM

2000). Pour des niveaux plus faibles d'exposition, les études épidémiologiques ne sont pas concluantes.

Dans une vaste étude multicentrique conduite en Finlande (Tuomisto *et al.*, 2004) sur 110 individus présentant un sarcome des tissus mous et 227 sujets témoins originaires de différents sites, les auteurs n'observent pas d'augmentation de ce type de cancer pour des charges corporelles en dioxines allant de 4,4 à 145 pg TEQ/g MG.

Deux méta-analyses ont été réalisées à partir des données issues de 3 cohortes de personnes exposées (NIOSH, BASF et Hamburg). Elles aboutissent à des conclusions contradictoires : l'analyse de Starr (2001) ne montre pas d'excès de risque de cancer en lien avec la charge corporelle⁵ en TCDD, alors que celle de Crump *et al.* (2003), conclut à un risque accru avec des niveaux d'imprégnation⁴ en dioxines seulement trois fois supérieurs au « bruit de fond ».

Une étude conduite au Japon (Miyata *et al.*, 1998) permet d'affiner les données relatives aux personnes résidant à proximité d'UIOM très polluantes. Dans une zone à moins de 2 km sous le panache d'une UIOM très polluante, il a été observé un doublement de la mortalité par cancer. Les dosages sanguins de dioxines montraient chez les femmes une distribution des niveaux entre 22 à 463 pg TEQ/g MG dans population étudiée (Ibaraki) par comparaison avec une fourchette de 8 à 32 pg TEQ/g MG dans la population témoin (Fukuoka). Les valeurs moyennes étaient de 149 et 17 pg TEQ/g MG respectivement. Cette étude confirme qu'un risque cancérigène peut exister pour des niveaux d'exposition 10 fois supérieurs aux niveaux « bruit de fond » observés dans la population générale.

Une autre approche a consisté à évaluer la charge corporelle en dioxines chez des femmes atteintes d'un cancer du sein aux USA (Petreas *et al.*, 2004). Les résultats n'ont pas montré de corrélation entre les teneurs en dioxines dans les graisses mammaires et abdominales et l'apparition de tumeurs invasives du sein.

Enfin, dans le cadre d'une étude des cancers du sein chez des femmes résidant depuis plus de 10 ans près des incinérateurs de Sète et de Perpignan, Saintot *et al.* (2004) ont mis en évidence un polymorphisme dans les capacités de réponse aux dioxines. Ils ont observé une augmentation (x3 en moyenne) de la fréquence de cancers chez les femmes porteuses de l'allèle Val CYP 1B1 par rapport aux homozygotes Leu Leu CYP1B1. Cette étude ne comportant pas de mesure d'imprégnation, il n'est cependant pas possible de conclure quant à un lien entre la fréquence accrue de cancers du sein chez les porteuses de l'allèle Val CYP 1B1 et la charge corporelle en dioxines.

Conclusion

Pour ce qui concerne les effets de type cancers, l'épidémiologie traditionnelle n'a pas démontré que des fréquences de cancers plus élevées pouvaient être dues à la contamination par les dioxines dans les zones proches d'incinérateurs, même lorsqu'il s'agit de ceux d'ancienne génération. Cependant, il convient aujourd'hui de prendre en compte le polymorphisme génétique.

4.4.2 Risques autres que de type cancers

Les expérimentations animales ont montré que l'exposition aux dioxines par voie orale pouvait avoir des répercussions sur de nombreuses fonctions : développement, immunité, reproduction, système nerveux, métabolisme... En particulier, des effets biochimiques ont été observés, parmi lesquels on peut citer l'induction des gènes liés au métabolisme des xénobiotiques (CYP1A1/2, 1B1; GST; UDPGT), l'induction des gènes liés à la prolifération cellulaire, l'induction des cytokines (TNF, IL-6, IL-1 β), l'induction de stress oxydatif, l'induction de facteurs de croissance et de récepteurs (TGFs, EGFR), la modulation d'hormones et de récepteurs spécifiques (Birnbaum, 2005).

⁵ L'imprégnation est calculée à partir d'une estimation de l'exposition alimentaire.

Pour ce qui concerne les études rapportant des effets chez l'homme et pour lesquelles on dispose de données relatives à l'imprégnation, on peut lister les points suivants :

- Effets pour les populations les plus exposées

Il s'agit en général d'expositions professionnelles, d'expositions accidentelles ou d'empoisonnements. Les observations ont essentiellement montré des cas de chloracnée, une augmentation des maladies cardiovasculaires, des altérations hormonales (diabète par exemple) et des altérations du système immunitaire.

L'étude de Sibiryak *et al.* (1998) sur des cohortes de travailleurs exposés et présentant des teneurs sanguines entre 83 et 654 pg TEQ/g MG (moyenne 166 pg TEQ/g MG) montre une différence significative pour un certain nombre de biomarqueurs des fonctions immunitaires (CD4, CD16, HLA-DR, CD95, CD10), par comparaison avec un groupe témoin dont les niveaux sériques étaient compris entre 20 et 78 pg TEQ/g MG (moyenne 50 pg TEQ/g MG).

- Effets pour les populations modérément exposées

Chez les adultes, une augmentation des diabètes de type II, une diminution de la tolérance au glucose, des hyperinsulinémies, des endométrioses ainsi que des atteintes du système hormonal et des fonctions immunitaires ont été relevées.

Dans le cas des enfants exposés *in utero* du fait d'une charge corporelle maternelle supérieure au « bruit de fond », les effets observés dans plusieurs études aux USA, au Japon et dans plusieurs pays européens concernaient une diminution du poids à la naissance, une altération des fonctions cognitives et du comportement, des atteintes du système immunitaire, des perturbations hormonales (en particulier des hormones thyroïdiennes) et des altérations dans le développement de la dentition (Birnbaum, 2005).

Plusieurs études ont été menées aux Pays-Bas sur des couples mère-enfant (Koopman-Esseboom *et al.*, 1994 ; Patandin *et al.*, 1998, 1999) pour analyser les répercussions de l'exposition *in utero* sur le développement des enfants après la naissance. Des effets ont été observés sur le développement cognitif et le comportement, ainsi que sur certains paramètres du métabolisme thyroïdien de manière significative pour des niveaux d'imprégnation corporelle supérieurs à 60-70 pg/g MG. Ainsi, des charges corporelles inférieures à 50 pg TEQ/g MG en dioxines ne sont pas susceptibles d'induire des effets néfastes sur le développement des fœtus.

Des données convergentes ont été observées dans une étude Japonaise récente (Yonemoto *et al.*, 2004). Les auteurs ont tenté d'établir une relation entre la teneur en dioxines dans le lait humain et une réponse cellulaire précoce (CYP1A1) des cellules exfoliées. Pour un taux minimal de dioxines (6 pg TEQ/g MG), une forte variabilité des niveaux d'ARNm du CYP1A1 est observée, laquelle peut être mise en relation d'une part, avec le fait que beaucoup d'autres polluants organiques (PCB, PBDE, HAP) ou substances naturelles sont susceptibles d'être également inducteurs et d'autre part, avec le polymorphisme génétique. Compte tenu de cette variabilité importante, seuls des niveaux d'imprégnation supérieurs à 50 pg TEQ/g MG permettent d'observer une modification significative de l'expression du CYP 1A1.

5. DISCUSSION DES RESULTATS DE L'ETUDE INVS-AFSSA

Les données issues de cette étude bibliographique permettent de retenir les informations suivantes, quant à la relation entre l'imprégnation corporelle par les dioxines et les effets sanitaires :

- les risques significatifs de cancers n'apparaissent que pour des niveaux d'imprégnation corporelle supérieurs à 300 pg TEQ/g MG et sont exclus pour des niveaux d'imprégnation inférieurs à 150 pg TEQ/g MG.
- Un seuil de 80 pg TEQ/g MG pourrait être retenu pour les effets de type immunotoxique et métabolique chez l'adulte.
- Un seuil de 50 pg TEQ/g MG pourrait être retenu pour les risques neurotoxiques, immunotoxiques et reprotoxiques pour ce qui concerne l'exposition foetale.

L'étude d'imprégnation InVS-AFSSA basée sur l'analyse des concentrations des lipides sanguins en dioxines a constitué la photographie de l'année 2005 d'une imprégnation corporelle résultant, de scénarios d'expositions antérieurs qui ont pu être très divers (exposition constante ou pics d'expositions). Les résultats ont essentiellement permis de confirmer que l'alimentation était la voie majeure d'exposition. Ainsi, les agriculteurs forts consommateurs de produits animaux d'origine locale présentent le niveau moyen d'imprégnation le plus élevé, qu'ils vivent à proximité ou non des UIOM.

Pour l'ensemble de la population étudiée, soit 1030 personnes âgées de 30 à 65 ans, 95% présentaient des teneurs inférieures à 30 pg TEQ/g MG pour l'ensemble dioxines/PCB-DL. Seul un très faible pourcentage (1%) des personnes présentaient des valeurs supérieures à 50 pg TEQ/g MG pour ce qui concerne les dioxines et à 100 pg TEQ/g MG pour l'ensemble dioxines/PCB-DL.

Si on tient compte des seuils identifiés ci-dessus, l'ensemble de la population adulte présente des niveaux d'imprégnation dioxines/PCB-DL largement inférieurs au seuil de 150 pg TEQ/g MG. D'autre part, 95% de la population adulte (y compris la population exposée) dont 98% des femmes en âge de procréer (< 45 ans) présentent des niveaux d'imprégnation inférieurs à 50 pg TEQ/g MG pour ces mêmes composés (Frery et Zeghnoun, 2008, communication personnelle).

Pour les personnes dont les niveaux d'imprégnation sont supérieurs à 80 pg TEQ/g MG (moins de 50 individus sur 1030), on ne peut exclure un risque d'effets neurologiques ou métaboliques (diabète de type II).

L'étude bibliographique a montré que le fœtus exposé via le sang maternel est le plus sensible aux effets toxiques des dioxines. Ce sont donc les niveaux d'imprégnation des femmes en âge de procréer qui doivent faire l'objet des préoccupations. Une étude sur les teneurs dans le lait des femmes allaitantes aurait apporté des éléments d'éclairage. Cependant, si on tient compte des mesures ponctuelles effectuées dans les zones contaminées par des UIOM d'ancienne génération, on note que les teneurs en dioxines dans le lait humain ne sont pas différentes des valeurs relevées dans les zones non contaminées. Cette observation s'explique par le fait que les jeunes couples n'avaient en général pas un temps de résidence en zone contaminée suffisamment long et qu'ils n'étaient pas consommateurs significatifs d'aliments produits localement.

7. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments estime que les populations incluses dans l'étude InVS-Afssa (y compris les forts consommateurs de produits animaux d'origine locale) ne présentent pas un taux d'imprégnation correspondant à des niveaux susceptibles d'entraîner des effets sanitaires. Les individus présentant les taux les plus élevés d'imprégnation appartiennent à la tranche de la population la plus âgée, qui n'est pas la plus sensible aux effets des dioxines (enfants, femmes en âge de procréer). En revanche, il n'est pas exclu que ces taux d'imprégnation puissent correspondre à des valeurs résiduelles de fortes imprégnations dans les années 1970-1990.

8. PRINCIPALES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AESA - Autorité européenne de sécurité des aliments, 2004. Dioxins - Methodologies and principles for setting tolerable intake levels for dioxins, furans and dioxin-like PCBs, EFSA scientific colloquium, ISBN 92-9199.
- Afssa - Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 2006. Avis du 9 janvier 2006 relatif à l'évaluation de l'exposition de la population française aux dioxines, furanes et PCB de type dioxine et le rapport cité dans l'avis intitulé « Dioxines, furanes et PCB de type dioxine: Evaluation de l'exposition de la population française, Novembre 2005 », disponibles sur www.afssa.fr.
- InVS-Afssa, 2006. Etude d'imprégnation par les dioxines des populations vivant à proximité d'usines d'incinération d'ordures ménagères, Novembre 2006, http://www.invs.sante.fr/publications/2006/etude_impregnation_dioxine/index.html
- Bertazzi P.A., Consonni D., Bachetti S., Rubagotti M., Chang L., 2001. Health effects of dioxin exposure : a 20-year mortality study. *Am. J. Epidemiol.* 153 :1031-1044.
- Birnbaum L., 2005 <http://www.trwnews.net/EPA.htm>

- Connor K.T., Aylward L.L., 2006. Human response to dioxin : aryl hydrocarbon receptor (AhR) molecular structure, function and dose-response data for enzyme induction indicate an impaired human AhR. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 9:147-171.
- Crump K.S., Canady R., Kogevinas M., 2003. Meta-analysis of dioxin cancer dose response for three occupational cohorts. *Env. Health Persp.* 111:681-687.
- INSERM, 2000. Les dioxines dans l'environnement, quels risques pour la santé ? Expertise collective. Paris.
- JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), 2002. Polychlorinated dibenzodioxins polychlorinated dibenzofurans, and coplanar polychlorinated biphenyls. WHO Food Additives Series 48. World Health Organization, Geneva, Switzerland, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je20.htm>
- Koopman-Esseboom C., Huisman M., Weisglas-Kuperus N., Van der Paauw C.G., Tjunstra L.G.M., Boersma E.R., Sauer P.J.J., 1994. PCB and dioxin levels in plasma and human milk of 418 Dutch women and their infants. Predictive value of PCB congener levels in maternal plasma for fetal and infant's exposure to PCBs and dioxins. *Chemosphere* 28: 1721-1732.
- Miyata H., Kuriyama S., Nakao T., Aozasa O., Ohta S., 1998. Contamination levels of PCDDs, PCDFs and non-ortho coplanar PCBs in the blood samples collected from residents in high cancer-causing area close to Batch-type Municipal solid waste incinerator in Japan. *Organohalogen Compounds* 38:143-146.
- National Research Council (of the national academies), 2006. Health Risks from Dioxin and Related Compounds. Evaluation of the EPA Reassessment, National Academies Press.
- Patandin S., Koopman-Esseboom C., de Ridder M.A., Weisglas-Kuperus N., Sauer P.J., 1998. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children. *Pediatr. Res.* 44:538-545.
- Patandin S. and Lanting C., 1999. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J.Pediatr.* 134:33-41.
- Petreas M., Hurley S., She J., Visita P., Winkler J., Smith D., Jeffrey S., Mahoney E., Reynolds P., 2004. Organohalogen body burdens in a breast cancer case-control study. *Organohalogen compounds* 66:3130-3135.
- Saintot M., Malaveille C., Hautefeuille A., Gerber M., 2004. Interaction between genetic polymorphism of cytochrome P450-1B1 and environmental pollutants in breast cancer risk. *Eur. J. Cancer Prev.* 13:83-86.
- Sibiryak S., Amirova Z., Kurchatova N., Yusopova R., Yusopov E., Loshkina E., 1998. The biomarkers of immunotoxicity of the PCDD/Fs of the occupationally exposed humans. *Organohalogen Compounds* 38:267-270.
- Starr T.S., 2001. Significant shortcomings of the U.S. Environmental Protection Agency's latest draft risk characterization for dioxin like compounds. *Toxicol. Sciences* 64:7-13.
- Tuomisto J.T., Pekkanen J., Kiviranta H., Tukiainen E., Vartiainen T., Tuomisto J., 2004. Soft-tissue sarcoma and dioxin : A case-control study. *Int. J. Cancer* 108:893-900.
- U.S. EPA - United States Environmental Protection Agency, 2003. Exposure and human health reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo -p- dioxin (TCDD) and related compounds ; Part III. Integrated summary and risk characterization for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo -p- dioxin TCDD and related compounds. Washington, DC., Dec 2003.
- Warner M., Eskenazi B., Mocarelli P., Gerthoux P.M., Samuels S., Needham L., Patterson D., Brambilla P., 2002. Serum Dioxin Concentrations and Breast Cancer Risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ. Health Perspect.* 110:625-628.
- Yonemoto J., Shiizaki K. Uechi H., Sone H., Masuzaki Y., Koizumi A., Matsumura T., Morita, M., 2004. CYP 1A1 expression in breast milk cells of Japanese population. *Organohalogen Compounds* 66:3217-3221.

8. MOTS CLES

Dioxines, imprégnation, UIOM, incinération,

La Directrice générale de l'Agence française
de sécurité sanitaire des aliments

Pascale BRIAND