

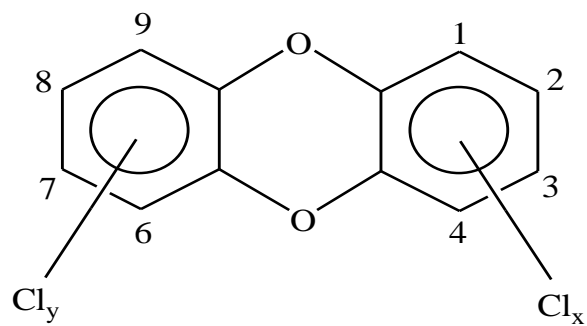
Dioxines



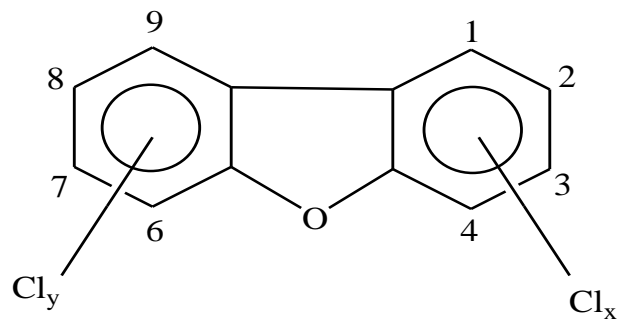
Effets toxiques résultant
d'expositions professionnelles
ou environnementales

Antoine VILLA
Centre Antipoison
Consultation de pathologies professionnelles
Hôpital Fernand Widal Paris

Dioxines



Polychlorodibenzodioxine



Polychlorodibenzofurane

Dioxines

- PCDD : 75 congénères
 - 2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine (TCDD)
 - Le plus étudié

- PCDF : 135 congénères

Dioxines

□ Propriétés physiques

■ Solides à température ambiante

- Températures de fusion entre 120 et 330°C
- D'autant plus élevée que la molécule est plus chlorée

■ Composés peu volatils

- D'autant moins que la molécule est plus chlorée

Dioxines

□ Propriétés physiques

■ Fortement adsorbées sur particules

- D'autant plus fortement que la molécule est plus chlorée
- ⇒ Facilitation de la dispersion
- ⇒ Limitation de la biodégradation

■ Lipophilie

- Hydrophobie augmente avec chloration
- Facilitation du passage des biomembranes

Dioxines

□ Propriétés physiques

■ Stabilité thermique

- Jusqu'à 800°C
- Destruction totale à 1300°C
- ⇒ Difficulté de la destruction

■ Stabilité chimique

- ⇒ Difficulté de la destruction
- Possible dans KOH + PEG ou en présence de certains catalyseurs

Dioxines

□ Biodégradation

■ Photodégradation

□ Photodéchloration

- Concerne les congénères les plus chlorés
- Respect des Cl en 2,3,7,8
 - ⇒ risque de formation de TCDD

□ Oxydation

- Concerne surtout les congénères les moins chlorés

Dioxines

□ Biodégradation

■ Métabolisation par micro-organismes

- Forte stabilité biochimique
- Déchloration et oxydations possibles par certaines bactéries et certaines levures

■ Métabolisation par animaux supérieurs

- Oxydations (formation d'époxydes, de dérivés hydroxylés, ouverture de cycles)
- Métabolisation faible et lente

Dioxines

□ Formation

■ Mécanisme

- Combustion de chaînes hydrocarbonées en présence de sources de chlore

■ Sources

- Très nombreuses
- Naturelles, industrielles, domestiques, par les transports motorisés...

Dioxines

□ Principales sources

■ Incinération de déchets

- Une des principales sources au cours des 2 dernières décennies
- Déchets ménagers :
 - plusieurs millions de tonnes par an, en France
- Déchets industriels :
 - détruits dans unités bien contrôlées
- Déchets médicaux :
 - riches en éléments favorisant la formation de dioxines
 - incinérateurs de petites tailles et souvent mal équipés
- Nouvelles technologies permettent de respecter VL européennes (0,1 ng/m³ TEQ)

Dioxines

□ Principales sources

■ Production d'énergie

- Combustion de charbon, fioul, gaz, bois, huiles usagées, déchets de solvants organiques, peintures, pneus...

- Transports routiers

- Émissions diminuées par essence sans plomb et pots catalytiques

■ Sources industrielles

Dioxines

- Principales sources industrielles
 - Production d'herbicides dérivés de l'acide phénoxyacétique
 - 2,4,5-T (Agent orange)
 - A pu contenir concentrations importantes de TCDD, jusqu'à la fin des années 1970
 - Retiré du marché depuis le milieu des années 1980
 - Autres dérivés
 - PCDD et PCDF dans 2,4-D (pas 2,3,7,8-TCDD)

Dioxines

- ❑ Principales sources industrielles
 - Productions de chlorophénols
 - ❑ Pentachlorophénol (PCP)
 - A pu contenir concentrations élevées de PCDD et PCDF, faibles de TCDD.
 - Production de chlorobenzènes
 - Production de pesticides halogénés
 - ❑ Hors PCP et phythormones de synthèse
 - ❑ Par exemple, dérivés chloronitrés

Dioxines

□ Principales sources industrielles

■ Production de papier

- Blanchiment au chlore de la pâte à papier
- Emissions ont beaucoup diminué
 - en particulier grâce blanchiment par autres techniques (dioxyde de chlore)

■ Production de colorants et pigments

- Dérivés de la dioxazine

■ Procédés industriels à haute température

- Cimenteries, raffineries, fonderies, recyclage des métaux non ferreux

Dioxines

□ Autres sources

- Pyrolyse des polychlorobiphényles (PCB)
- Cheminées d'immeubles résidentiels
 - PCDD et PCDF dans les suies
 - Combustion bois traité par PCP
 - Combustion PVC...
- Incendies

Dioxines

- Expositions professionnelles
 - Production de PCP et de 2,4,5-T
 - Fortes contaminations possibles
 - Utilisation de 2,4,5-T
 - Contaminations objectivées
 - Chez applicateurs
 - Chez militaires américains au Viet-Nam
 - Incinération de déchets
 - Contamination des personnels
 - Généralement nulle ou faible
 - Personnels chargés de l'entretien, plus exposés

Dioxines

□ Expositions professionnelles

■ Production de papier

- Pas de contamination objectivée des travailleurs dans études récentes
 - Même chez ceux qui sont exposés aux effluents des unités de blanchiment

■ Fonderies

- Pas de fortes expositions démontrées
- Mais peu d'études

Dioxines

- ❑ Contamination de l'environnement
 - Nombreuses données disponibles
 - Sur les contaminations
 - ❑ De l'air
 - ❑ De l'eau
 - ❑ Des sols
 - ❑ Des végétaux
 - ❑ Des animaux
 - Expression des concentrations en TEQ

Dioxines

□ Concept d'équivalent toxique

■ TEF (Toxic equivalent factor)

■ Prédésumé

- Les PCDD et PCDF (ou au moins ceux qui sont chlorés en 2,3,7,8) ont tous une toxicité semblable à celle de la 2,3,7,8-TCDD
- Ce concept a été étendu à certains PCB *dioxin-like*
- La toxicité intrinsèque d'un dérivé donné peut donc s'exprimer en fraction de toxicité de la 2,3,7,8-TCDD
 - C'est le TEF. Exemples TEF :
 - 2,3,7,8-TCDD = 1 ; 2,3,7,8-TCDF = 0,1

Dioxines

□ Concept d'équivalent toxique

- Dans un milieu donné, plusieurs PCDD et PCDF sont généralement présents
- L'équivalent toxique (TEQ) est la somme des produits de la concentration de chacun d'entre eux par le TEF correspondant
 - $TEQ = (C_1 \times TEF_1) + (C_2 \times TEF_2) \text{ etc}$
- Les concentrations de dioxines s'expriment en ng (10^{-9} g), pg (10^{-12} g), ou fg (10^{-15} g) TEQ par unité de volume ou de poids

Dioxines

□ Contamination de l'air

- Zones rurales : 0-100 fgTEQ/m³
- Zones urbaines : 0-800 fgTEQ/m³
- Sites industriels : jusqu'à 1600 fgTEQ/m³

□ Contamination de l'eau

- Hydrophobes
- Mais adsorbées sur particules en suspension et sédiments
 - 1-20 pgTEQ/g matière sèche dans rivières allemandes
 - 10-220 pgTEQ/g matière sèche dans basse vallée du Rhin
 - Jusqu'à 1000-4000 pgTEQ/g matière sèche dans zones stagnantes d'installations portuaires

Dioxines

□ Contamination des sols

- Dépend de l'environnement (industrie, incinérateur)
- Par dépôt de particules atmosphériques
 - Zones rurales : 1-10 pgTEQ/g
 - Zones urbaines : 1-30 pgTEQ/g
 - Zones industrielles : 20-150 pgTEQ/g
 - Parfois plus, à proximité installations polluantes
- Migration verticale faible
 - 90 % pollution dans 10 premiers centimètres du sol
- Persistance ++ après arrêt pollution

Dioxines

- ❑ Contamination des boues et des composts
 - Pollution des sols augmentée par épandage boues stations d'épuration
 - ❑ Leur teneur en PCDD-PCDF a beaucoup diminué au cours des deux dernières décennies
 - de 200 à 20-60 pgTEQ/g matière sèche)
 - ❑ Apports par boues < 2 % retombées atmosphériques
 - Composts contiennent 10-40 pgTEQ/g matière sèche
 - ❑ Selon origine

Dioxines

- Contamination des végétaux
 - Principalement par dépôt atmosphérique
 - Cucurbitacées peuvent absorber PCDD-PCDF à partir du sol
 - Mais même pour ces espèces, voie atmosphérique reste prépondérante
 - Herbes : 1-12 pgTEQ/g poids sec
 - Choux-salades : 0,2-5 pgTEQ/g poids sec

Dioxines

□ Contamination des animaux

■ Bioaccumulation chez les poissons

- Concentrations 8 000 à 80 000 fois plus élevées que dans l'eau
- Les plus gros prédateurs ainsi que les poissons gras et/ou fousseurs sont ceux chez lesquels les concentrations sont les plus élevées

■ Bioaccumulation chez les coquillages et les crustacés

- Les plus fousseurs et les plus vieux sont les plus contaminés

Dioxines

□ Contamination des animaux

■ Poissons, coquillages, crustacés

- Mer arctique : 0,06-0,1 pgTEQ/g poids frais
- Allemagne : 1,9-2,8 pgTEQ/g poids frais
- France : m = 5,2 pgTEQ/g poids frais
- Harengs : m = 3,9 pgTEQ/g poids frais
- Harengs Baltique : m = 9,5 pgTEQ/g poids frais (150 pgTEQ/g matière grasse)
- Moules : 0,09-0,8 pgTEQ/g poids frais
- Crustacés : 17-380 (hépatopancréas) pgTEQ/g poids frais

Dioxines

□ Contamination des animaux

■ Bioamplification chez piscivores

- de 3 à 30 chez oiseaux piscivores
- De 5 chez phoques arctiques
- De 10 chez ours piscivores
- Et aussi chez loutres, visons...

■ Volailles

□ Viandes :

- $m = 0,6$ pgTEQ/g mat. grasse en France

□ Œufs :

- 0,3-1 pgTEQ/g mat. grasse quand élevage en batterie
- 1,5-5,5 pgTEQ/g mat. grasse quand élevage sur sol

Dioxines

□ Contamination des animaux

■ Bovins :

- Contamination par fourrages, sols, voire aliments préfabriqués
- PCDD-PCDF s'accumulent dans lait et viandes grasses
- Élevage des bovins sur sols qui peuvent être pollués (incinérateur, industrie)
- Durée de vie longue des vaches laitières (8-10 ans)

Dioxines

□ Contamination des animaux

□ Lait de vache

- En moyenne : < 1 pgTEQ/g matière grasse
- Dépend de la zone de production
 - Parfois > 20 pgTEQ/g matière grasse chez certains producteurs français
 - Jusqu'à 69 pgTEQ/g matière grasse en Autriche
 - VL : 5 pgTEQ/g matière grasse dans nombreux pays
 - Valeur cible en France : 1 pgTEQ/g matière grasse

□ Viande bovine

- En moyenne : < 1 pgTEQ/g matière grasse

Dioxines

- ❑ Contamination de la population générale
 - 95 % par aliments d'origine animale
 - ❑ Lait et dérivés : 40 %
 - ❑ Viande : 10-20 %
 - Surtout viande de bœuf (la plus grasse)
 - ❑ Produits de la mer : 20-30 %
 - Surtout poissons gras prédateurs et crustacés
 - Importance de la provenance
 - ❑ Œufs et dérivés : 6 %
 - ❑ Fruits, légumes, graisses végétales : 10 %
 - ❑ Produits céréaliers : 3-4 %

Dioxines

- Contamination de la population générale
 - Apports alimentaires quotidiens (adultes)
 - Années 1980
 - Médiane : 2,3 pgTEQ/kg/j (max : 4 pgTEQ/kg/j)
 - 1999
 - Médiane : 1,3 pgTEQ/kg/j (2 pgTEQ/kg/j avec PCB coplanaires)
 - 95ème percentile : 2,6 pgTEQ/kg/j

Dioxines

- Contamination de la population générale
 - Dosage des dioxines dans les tissus et liquides biologiques humains
 - Coûteux
 - Difficile
 - Compétences analytiques nécessaires ++
 - Accessibilité des tissus problématique
 - Lait maternel ne permet de surveiller qu'une fraction de la population
 - Tissu adipeux : prélèvement agressif
 - Sang : volumes importants nécessaires

Dioxines

□ Dosages chez l'homme

- Mesures de 17 congénères (+ 12 PCB coplanaires)
 - PCDD et PCDF substitués en 2,3,7,8
 - Les plus toxiques
 - Dosage par GC-MS
 - Expression des résultats
 - ngTEQ/kg poids frais
 - ou pgTEQ/g matières grasses
 - Bonne évaluation de la dose interne
 - Ne rend pas compte de l'exposition actuelle

Dioxines

- ❑ Contamination de la population générale
 - Concentrations PCDD-PCDF voisines dans fractions lipidiques du sang, du lait et des tissus, chez un individu donné
 - Dans lait, Union Européenne
 - ❑ 10-34 pgTEQ/g matière grasse (1990-94)
 - ❑ 8-16 pgTEQ/g matière grasse (1995-99)
 - Dans lait, France (1998-99)
 - ❑ 6,5-34 pgTEQ/g matière grasse
 - ❑ m = 16,5 pgTEQ/g matière grasse
 - Dans sang, France (2005)
 - ❑ Médiane : 13,6 pgTEQ/g matière grasse
 - Baisse progressive de la contamination dans pays développés, depuis 20 ans.
 - Concentration augmente avec âge

Dioxines - Toxicocinétique

□ Absorption

■ Digestive

- Dépend de la matrice
- Excellente (90 %) si PCDD-PCDF dans matrice lipidique

■ Cutanée

- Faible : 0,1 % par heure

Dioxines - Toxicocinétique

□ Distribution

- Dans le sang, liées aux lipoprotéines
- Distribution dans les tissus et fractions de tissus riches en lipides
 - Concentrations voisines dans la fraction lipidique de tous les tissus
 - Mesure dans un milieu permet d'évaluer concentrations dans tous les tissus et liquides, à partir de leurs teneurs en lipides
 - Séquestration hépatique
 - Moins marquée chez l'homme que chez petits rongeurs
 - Probablement due à liaison avec CYP 1A2
- Passage placentaire
 - Facile
 - Concentrations voisines chez la mère et l'enfant

Dioxines - Toxicocinétique

□ Métabolisme

- Déchloration
- Oxydations
 - Formation d'époxydes
 - Hydroxylations
 - Ouverture de cycles
- Conjugaisons avec le glutathion
- Sulfo- et glucuroconjugaisons

Dioxines - Toxicocinétique

□ Elimination

■ Surtout biliaire

■ Demi-vie longue

- 2 ans (enfant) à 30 ans (personne âgée)
- 7-8 ans chez adulte d'âge moyen

■ Excrétion lactée

- Excellente
- Même concentration dans fraction lipidique du lait que dans celle des autres liquides biologiques et tissus
- Allaitement diminue la dose interne de la mère

Dioxines - Toxicodynamie

- Effets toxiques dus à fixation sur récepteur Ah
 - Récepteur présent à l'état quiescent (lié à une protéine) dans cytoplasme
 - Liaison au récepteur Ah entraîne cascade d'effets
 - Dissociation Ah avec protéine
 - Pénétration dans noyau
 - Dimérisation avec protéine (Arnt)
 - Interaction avec ADN : induction transcription de gènes cibles
 - Synthèses CYP 1A1, 1A2, 1B1, UGT, etc

Dioxines - Toxicité

□ Atteintes cutanées

- Éruptions érythémateuses
- Œdème (en particulier, palpébral)
- Épaississement de la peau
- Hyperpigmentation de la peau et des ongles
- Hyperkératose
- Folliculite
- Chloracné

Dioxines - Toxicité

■ Chloracné

- Acné très persistante, touchant préférentiellement les régions malaires de la face, le cuir chevelu, la base du cou
- Associée à niveaux élevés de contamination, mais pas de corrélation stricte à la dose



Dioxines - Toxicité



Chloracné :
comédons et kystes



Chloracné : comédons

Dioxines - Toxicité

□ Atteintes muqueuses

- Hyperplasie et coloration des gencives
- Conjonctivite, hypersécrétion des glandes de Meibomius, blépharite, kystes palpébraux

Dioxines - Toxicité

□ Effets hépatiques

- Induction de certains isoenzymes de monooxygénases à cytochrome P450
 - CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 1B1
 - ⇒ modification du métabolisme de substances endogènes et exogènes
 - HAP (CYP 1A1), oestradiol (CYP 1A1, CYP 1B1)...
- Augmentation activités enzymes hépatiques
 - GGT, ALT, AST
- Hépatomégalie
 - Rapportée chez travailleurs exposés et après contamination environnementale (Seveso)
- Troubles du métabolisme des porphyrines
 - Induction CYP 1A2 ⇒ augmentation transformation uroporphyrinogène III en uroporphyrine III
 - Induction de l'ALA-synthétase ⇒ augmentation de la production d'ALA
 - Cas de porphyrie cutanée tardive rapportés chez travailleurs exposés (unité production trichlorophénol)

Dioxines - Toxicité

- ❑ Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
 - Corrélées à contamination par PCDD-PCDF
 - Inconstamment observées
 - Pourraient être artefactuelles (dans le sang, les PCDD-PCDF se concentrent dans les lipides)
- ❑ Maladies cardiovasculaires
 - Mortalité par maladie coronarienne augmentée dans plusieurs études de cohortes
 - ❑ SMR entre 150 et 200
 - ❑ Corrélation à l'exposition dans certaines études

Dioxines - Toxicité

□ Effets neurotoxiques

■ Syndrome évocateur de troubles mentaux organiques

- Céphalées, insomnie, irritabilité, anxiété, idées dépressives, diminution de la libido
- Nombreux cas rapportés

■ Neuropathies périphériques

- Cas rapportés chez travailleurs exposés et après contamination environnementale

Dioxines - Toxicité

□ Effets perturbateurs endocriniens

■ Fonction thyroïdienne

- Induction enzymatique \Rightarrow augmentation du catabolisme des hormones thyroïdiennes
 - glucuroconjugaison de T4 qui facilite son élimination biliaire
- Compétition avec T4 pour la liaison à la transthyrétine (protéine de transport dans le sang)
- Effets directs sur la glande thyroïdienne : inhibition de la protéolyse de la thyroglobuline
- Pas d'effet thyroïdien démontré dans les études épidémiologiques chez l'adulte
- Deux études en faveur d'altérations de la fonction thyroïdienne chez nourrissons recevant lait maternel riche en PCDD-PCDF

Dioxines - Toxicité

□ Effets perturbateurs endocriniens

■ Diabète

- Plusieurs études montrent glycémie plus élevée chez individus exposés aux PCDD-PCDF que chez témoins
 - Mais d'autres études sont négatives
- Plusieurs études montrent prévalence élevée de diabète ou de mortalité due au diabète, liées à l'exposition
 - Mais d'autres études sont négatives

Dioxines - Toxicité

- Effets perturbateurs endocriniens
 - Effets sur les hormones de la reproduction
 - Expérimentalement effets anti-oestrogènes et anti-androgènes
 - Pas d'anomalie des taux circulants de FSH, LH et testostérone chez vétérans américains exposés à Agent orange
 - Corrélations de la concentration sanguine de PCDD avec celles de FSH et LH (positivement) et celle de testostérone (négativement) dans une usine de production de phytohormones

Dioxines - Toxicité

□ Immunotoxicité

- Effet immunosupresseur marqué, démontré expérimentalement
- Pas de preuve évidente d'un effet immunotoxique dans études épidémiologiques
 - La plupart des études sont négatives
 - Altérations fonctionnelles lymphocytaires dans une étude
 - Augmentation du taux des IgA dans une autre
 - Discrètes anomalies de la distribution des sous-populations lymphocytaires dans une troisième

Dioxines - Toxicité

□ Effets sur la reproduction

■ Comportement sexuel

- Expérimentalement, diminution de l'activité sexuelle
- Pas de donnée chez l'homme

■ Endométriose

- Effet inducteur des PCDD-PCDF démontré chez les rongeurs et le singe
- Concentrations sanguines élevées en cas d'endométriose dans deux études

Dioxines - Toxicité

□ Effets sur la reproduction

■ Effets sur la fertilité masculine

- Expérimentalement : oligospermie chez rongeurs
- Chez l'homme, résultats contradictoires des quelques études disponibles

■ Effets sur la fertilité féminine

- Expérimentalement : diminution de la fertilité chez les rongeurs et chez le singe
- Pas de donnée chez l'homme

Dioxines - Toxicité

□ Effets sur la reproduction

■ Durée de la gestation

- Effet anti-oestrogène fait attendre facilitation accouchements prématurés et avortements
- Pas de liaison entre concentration plasmatique PCDD-PCDF et accouchement prématuré dans une étude cas-témoin
- RR accouchement prématuré augmenté (1,3 ; IC 0,8-2,3) chez femmes vétérans américains exposés
 - Mais NS et
 - RR également augmenté (1,4 ; IC 0,9-2,3) chez femmes vétérans non exposés à PCDD-PCDF

Dioxines - Toxicité

□ Effets sur la reproduction

■ Fausse-couche

- Pas d'augmentation du risque d'avortement dans la cohorte de Seveso

■ Poids de naissance

- Augmentation du risque de faible poids de naissance
 - dans la cohorte Yusho (Japon)
 - après l'incident de Times Beach (Missouri)
 - corrélée à concentrations plasmatiques PCB ou PCDD-PCDF, chez ouvrières d'une usine de condensateurs et dans plusieurs études de cohortes en population générale

Dioxines - Toxicité

□ Effets sur la reproduction

■ Sex-ratio

- Diminution du sex-ratio (M/F) dans la cohorte de Seveso, corrélée à la concentration plasmatique de PCDD-PCDF chez le père
- Cet effet n'a pas été observé
 - Chez vétérans Viet-Nam
 - Mais exposition beaucoup plus faible
 - Dans la cohorte Yu-Cheng (Taïwan)

Dioxines - Toxicité

□ Effets sur la reproduction

■ Malformations

- Tératogénicité démontrée dans plusieurs espèces animales (y compris des primates)
- Chez l'homme, pas de preuve formelle
 - Revues récentes : « tendance » compatible avec faible augmentation risques malformations cardiaques et spina bifida
 - Interprétation données épidémiologiques difficile, car interruption volontaire de grossesse fréquente

Dioxines - Toxicité

□ Effets sur la reproduction

- Effets observés chez nouveaux-né dans les cohortes Yusho et Yu-Cheng
 - Contaminations d'huiles de riz par PCB, PCDD-PCDF
 - Coloration grisâtre de la peau et des gencives résolutive en 2-5 mois
 - Dents à la naissance
 - Hyperactivité
 - Pénis court et altérations du spermogramme
 - Retard des développements cognitif et psychomoteur persistant jusque vers 12 ans

Dioxines - Toxicité

□ Effets sur la reproduction

■ Effets sur les dents

- Anomalies de l'émail des dents corrélées à :
 - Concentrations PCDD-PCDF et PCB dans le lait des mères (étude finlandaise)
 - Concentrations PCB dans leur dentine (étude slovène)

Dioxines - Toxicité

□ Génotoxicité (TCDD)

■ In vitro

- Tests négatifs chez procaryotes
- Résultats équivoques des tests de mutagénicité sur cellules de mammifères
- Induction de micronoyaux et d'échanges de chromatides sœurs dans lymphocytes humains en culture
- Pas d'augmentation de la synthèse non programmée de l'ADN dans cellules de mammifères en culture

Dioxines - Toxicité

□ Génotoxicité (TCDD)

■ In vivo

- Pas de liaison à l'ADN hépatocytaire de souris exposées
- Pas d'induction de micronoyaux, d'aberrations chromosomiques ou d'échanges de chromatides sœurs dans cellules médullaires chez la souris et dans lymphocytes circulants chez homme

Dioxines - Toxicité

□ Cancérogénicité

■ Expérimentalement

□ Souris (po):

- Adénomes et adénocarcinomes hépatocellulaires
- Adénomes thyroïdiens
- Lymphomes histiocytaires

□ Rats (po)

- Adénomes et adénocarcinomes hépatocellulaires
- Adénomes et adénocarcinomes thyroïdiens
- Cancers pulmonaires et oropharyngés

Dioxines - Toxicité

□ Cancérogénicité

■ Etudes épidémiologiques

- Augmentation modérée (50 %), mais significative, du risque de cancer, tous sites confondus
 - Dans toutes les études épidémiologiques où l'exposition est bien caractérisée
 - Le risque est le plus élevé chez les individus les plus exposés
- Augmentation dans plusieurs études des risques des tumeurs suivantes
 - Lymphomes non-hodgkiniens
 - Sarcomes des tissus mous
 - Cancers bronchopulmonaires
- Dans la cohorte de Seveso augmentation des risques de cancer
 - Rectal
 - Mammaire, chez les femmes

■ Classement CIRC : Groupe 1

Dioxines

□ Evaluation des risques

- Les effets critiques (ceux qui surviennent aux plus faibles doses) sont les effets sur la reproduction. Ce sont des effets à seuil
 - Oligospermie descendance (rat) :
 - 14 pgTEQ/kg/j
 - Malformations génitales descendance (rat) :
 - 37 pgTEQ/kg/j
 - Troubles neuro-comportementaux descendance (singe) :
 - 21 pgTEQ/kg/j
 - Endométriose (singe) :
 - 21 pgTEQ/kg/j

Dioxines

□ Dose journalière acceptable

■ Facteur de sécurité

- Un seul facteur de 10 a été jugé suffisant par les experts nationaux et internationaux

■ DJA

- Dérivée des doses quotidiennes minimales toxiques
- 1-4 pgTEQ/kg/j

Dioxines

- Dose journalière acceptable
 - 1 à 4 pg TEQ/kg/j proposé par OMS
 - 1 pg TEQ/kg/j proposé par AFSSA et CSHPF
 - Pour USEPA
 - Application modèle multi-étapes linéarisé
 - Au risque de cancer (sans seuil)
 - Indique
 - Risque de 10^{-2} à 10^{-3}
 - Pour une exposition à 1 pg TEQ/kg/j, vie entière

Dioxines

- Exposition population générale
 - Médiane : 1,3 pg TEQ/kg/j (2 pg TEQ/kg/j avec PCB coplanaires)
 - 95ème percentile : 2,6 pg TEQ/kg/j
- Nourrissons si allaitement maternel
 - Dans le lait : 16,5 pg TEQ/g matière grasse (médiane)
 - 3 % matière grasse dans lait
 - Consommation 0,7 L/j par nourrisson de 5 kg
 - ⇒ 70 pg TEQ/kg/j

Dioxines

- Nourrissons si allaitement maternel
 - \Rightarrow 70 pg TEQ/kg/j
 - Allaitement 6 mois : \Rightarrow 10 à 20 ng
 - Soit 1 à 2% de la dose totale absorbée pendant toute une vie
 - Bénéfices de l'allaitement maternel ++
 - Pas matière à le remettre en cause

Dioxines

□ Prévention

- Surveillance de la chaîne alimentaire (Anses)
- Identifier et éradiquer les sources d'émission et les réservoirs
 - Identification des sols pollués permet de les exclure pour la production alimentaire
 - En particulier celle de lait
 - Mise aux normes des incinérateurs (0,1 ng/m³)
 - Réduction des émissions par autres installations industrielles
 - Eradication des transformateurs contenant des PCB

Dioxines

- Surveillance médicale des travailleurs exposés
 - Examen initial
 - Clinique
 - Peau
 - Recherche acné
 - Photos visage-cou, dos, cuisses
 - Examen neurologique
 - Foie
 - Examens complémentaires
 - ALT, AST, GGT
 - Uroporphyrines urinaires
 - Dosages plasmatiques à discuter
 - Information sur le risque

Dioxines

- Surveillance médicale des travailleurs exposés
 - Examens périodiques
 - Clinique
 - Peau (recherche acné)
 - Examen neurologique
 - Foie
 - Examens complémentaires
 - Uroporphyrines urinaires
 - Dosages plasmatiques à discuter
 - Information sur le risque

Dioxines

- Conduite à tenir en cas d'exposition aiguë
 - Identifier les individus potentiellement exposés
 - Evaluer leur exposition potentielle
 - Instituer un suivi particulier de tous ceux qui seraient ou auraient pu être exposés à plus de 4 pg TEQ/kg/j
 - Tant que l'exposition n'est pas précisément évaluée, mettre en place un suivi de tous les individus potentiellement exposés

Dioxines

- En cas d'exposition aiguë
 - Suivi des individus exposés
 - J1 :
 - Examen clinique : peau (+ photos), examen neurologique, foie
 - Examens complémentaires :
 - ALT, AST, GGT
 - Cholestérol, triglycérides
 - Uroporphyrines urinaires

Dioxines

- En cas d'exposition aiguë
 - Suivi des individus exposés
 - J8 :
 - Examens complémentaires :
 - ALT, AST, GGT
 - Uroporphyrines urinaires
 - Si exposition dangereuse confirmée, prélèvement sanguin pour dosage

Dioxines

- ❑ Dosage PCDD-PCDF dans plasma
 - Techniquement difficile
 - Peu de laboratoires le font
 - Aucun laboratoire français
 - Coûteux (environ 1000 euros)
 - Nécessite prélèvement d'environ 70 mL de plasma soit 150 mL de sang
 - ⇒ Prélèvements et dosages dans certaines conditions seulement

Dioxines

□ Dosage PCDD-PCDF

- ⇒ Prélèvements et dosages dans certaines conditions seulement
 - Prélèvement si exposition potentielle à plus de 4 pg TEQ/kg/j confirmée
 - Conservation du plasma congelé (- 25°C) pendant au moins un an
 - Dosage si surveillance révèle manifestations compatibles avec intoxication

Dioxines

□ En cas d'exposition aiguë

■ Suivi des individus exposés

□ M6 :

- Examen clinique : peau, examen neurologique, foie
- Examens complémentaires :
 - ALT, AST, GGT
 - Cholestérol, triglycérides
 - Uroporphyrines urinaires

□ M12

- idem