



CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE

---:---:---:---

SECTION DE L'ALIMENTATION

---:---:---:---

**POLYCHLORODIBENZODIOXINES (PCDD)
ET
POLYCHLORODIBENZOFURANNES (PCDF)**

---:---:---:---

*Direction Générale de la Santé
Sous-Direction de la Prévention Générale
et de l'Environnement
Bureau 1.B*

CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE

—:—:—:—:—

SECTION DE L'ALIMENTATION

—:—:—:—:—

POLYCHLORODIBENZODIOXINES (PCDD) ET POLYCHLORODIBENZOFURES (PCDF)

—:—:~:~:~:~:~

Rapport établi par MM. NARBONNE, PERIQUET et PICOT, **examiné** par le groupe de travail "Contaminants" et la Section de l'**Alimentation** du Conseil Supérieur d'**Hygiène** Publique de France.

Le groupe de travail est composé de :

MM. ANDRE, ARCHAMBEAUD, Mme BERANGER, MM. **BOISSET**, CHARDON, DECLERQ, Mme DUMONT, MM. DURAND, FALCONNET', FLAUGNA'ITI, FRAYSSINET, FREMY, Mme **JANIN**, MM. KECK, NARBONNE (**Président**), PERIQUET, PICOT, RABACHE, ROUGE, ROUDAUT.

*Direction Générale de la Santé
Sous-Direction de la Prévention Générale
et de l'Environnement
Bureau 1.B*

S O M M A I R E

Ière Partie

STRUCTURES CHIMIQUES NIVEAUX DE CONTAMINATION

- 1 - STRUCTURES CHIMIQUES
- 2 - PRINCIPALES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES PCDD et PCDF
- 3 - MECANISMES DE FORMATION
 - 3.1. Formation des PCDD
 - 3.2. Formation des PCDF
- 4 - METHODES D'ANALYSE.
 - 4.1. Préparation des échantillons
 - 4.2. Analyse des échantillons
 - 4.3. Recommandations
- 5 - EXPOSITION
 - 5.1. Généralités
 - 5.2. La pollution chaude
 - 5.3. Autres sources de pollution par les PCDD et PCDF'.
 - 5.3.1. Contamination des biotopes
 - 5.3.2. Contamination des biocénoses
 - 5.3.3. Contamination des aliments
 - 5.3.4. Contamination de l'Homme

BIBLIOGRAPHIE

2ème Partie

STRUCTURES CHIMIQUES NIVEAUX DE CONTAMINATION

- 1 - ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISATION
 - 2 - TOXICITE AIGUE
 - 3 - EFFETS TISSULAIRES
 - 3.1. Poids du corps
 - 3.2. Effets cutanés
 - 3.3. Porphyrie
 - 3.4. Induction **du cytochrome P-450**
 - 3.5. Autres paramètres **hépatiques et sanguins**
 - 4 - IMMUNOTOXICITE
 - 4.1. Chez l'animal
 - 4.2. Chez l'homme
 - 5 - NEUROTOXICITE
 - 6 - FONCTIONS DE REPRODUCTION
 - 6.1. Chez l'animal
 - 6.2. Chez l'homme
 - 7 - MUTAGENESE
 - 8 - CANCEROGENESE
 - 8.1. Etudes chez **l'animal**
 - 8.2. Epidémiologie du cancer **chez l'homme**
 - 9 - DONNEES SUR L'EXPOSITION HUMAINE
 - 10 - CALCUL D'UNE DJA
 - 11 - EQUIVALENTS TOXIQUES
- BIBLIOGRAPHIE

**LES POLYCHLORODIBENZODIOXINES
(PCDDs)**

**LES POLYCHLORODIBENZOFURANNES
(PCDFs)**

RESUME

Les PCDD et les PCDF sont des hydrocarbures aromatiques halogénés comprenant 2 noyaux phényles reliés par 1 ou 2 ponts oxygénés et substitués par 1 ou plusieurs atomes de chlore, ce qui donne une série de congénères (75 PCDD et 135 PCDF). Ces composés sont insolubles dans l'eau et sont formés à partir de précurseurs chlorés à des températures supérieures à 350°C. Ils apparaissent au cours de processus thermiques accidentels (explosions, incendies) ou non (incinération de déchets industriels ou domestiques, traitement de la pâte à papier). L'analyse de ces composés est effectuée après extraction et purification par chromatographie gazeuse capillaire couplée à un spectromètre de masse haute résolution.

Les principaux aliments contaminés par ces composés sont le lait et les produits laitiers et les produits de la mer.

Sur le plan toxicologique, la plupart des études portent sur le TCDD. Chez l'homme et les animaux, ces composés sont fortement absorbés, mais les demi-vies corporelles sont fonction des congénères et de l'espèce étudiés (de 1 mois chez le rat à 5 ans chez l'homme pour le TCDD). Ces différences sont dues à des spécificités de métabolisme liées, d'une part à l'activité des systèmes enzymatiques dépendant du cytochrome P-450 et d'autre part à la conformation des congénères. Ceci entraîne des différences dans les capacités de bioaccumulation et dans la toxicité aiguë de ces composés (de 0,5 mg/kg chez le cobaye à 5 g/kg chez le hamster pour le TCDD). Les effets sublétaux font apparaître des retards de croissance et des effets cutanés (acnée chlorique et porphyrie). Au niveau du foie on note une élévation des porphyrines et surtout une forte induction du cytochrome P-450. En effet, ces composés ont une très forte affinité pour le récepteur cytosolique et l'ensemble ligand-récepteur provoque, après translocation dans le noyau, une dépression des gènes codant pour certains isozymes du cytochrome P-450 et pour d'autres enzymes de biotransformation. On note une affinité du PCDD 10 fois plus faible environ pour les récepteurs des tissus humains que pour les récepteurs des tissus de rats. L'induction du cytochrome P-450 entraîne une élévation du métabolisme d'autres xénobiotiques ou de certains composés endogènes (stéroïdes, vitamines). Parallèlement on note une chute de la vitamine A hépatique et une augmentation de la peroxydation lipidique. Les autres effets marquants de ces composés sont la régression du thymus et l'altération des lymphocytes T (en particulier des marqueurs T4) constatées chez l'homme. Si la neurotoxicité semble faible, les fonc-

tions de reproduction sont altérées chez les animaux traités avec ces composés (foétotoxicité, diminution de la fertilité et des taux de survies) ● Ces composés ne sont pas des mutagènes mais sont de puissants cancérrogènes, cependant ce sont de faibles initiateurs mais d'excellents promoteurs ● Les études épidémiologiques chez l'homme ont été réalisées dans plusieurs cas d'exposition au Japon, au Canada, aux Etats Unis, en Europe et au Viêt-Nam. Les résultats sont contradictoires mais semblent montrer une faculté à induire des sarcomes des adénomes ●

Les mesures de contamination des graisses humaines indiquent un bruit de fond voisin de 3 ng/kg ce qui est à rapprocher des valeurs de 8 ng/kg trouvées dans les graisses des rats recevant pendant 2 ans une dose entraînant l'apparition de tumeurs hépatiques ● On peut aussi signaler les valeurs assez fortes obtenues aux Pays-Bas dans les graisses de lait humain (30 à 40 µg/g).

Le calcul de la DJA se fait à partir des études immunologiques, de cancérogénèse ou des fonctions de reproduction (en particulier chez le singe) et en prenant des facteurs de sécurité de 150 à 1000. On obtient alors une fourchette de valeurs de 1 à 5 µg/kg/jour proposée aussi par d'autres groupes d'experts (GB, ILM) ● Un comité de la WHO vient de recommander récemment (décembre 1990) une valeur maximale de 10 µg/kg/jour ● Les études d'ingestion moyenne pour l'homme donnent des valeurs de 1,3 µg/kg/jour en RFA et de 1,6 µg/kg/jour aux Pays Bas. Ainsi on constate que les doses ingérées se rapprochent des doses maximales recommandées.

Il est donc urgent de chercher à maîtriser la contamination des denrées alimentaires et pour cela il faut d'abord développer les mesures réalisées en France ● De plus il est nécessaire de compléter les données toxicologiques permettant de calculer les facteurs d'équivalents toxiques pour les différents congénères.

lère Partie

STRUCTURES CHIMIQUES NIVEAUX DE CONTAMINATION

1 - STRUCTURES CHIMIQUES

2 - PRINCIPALES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES PCDD et PCDF

3 - MECANISMES DE FORMATION

3.1. Fomation des PCDD

3.2. Fomation des PCDF

4 - METHODES D'ANALYSE.

4.1. Préparation des échantillons

4.2. Analyse des échantillons

4.3. Recommendations

5 - EXPOSITION

5.1. Généralités

5.2. La pollution chaude

5.3. Autres sources de pollution par les PCDD et PCDF.

5.3.1. Contamination des biotopes

5.3.2. Contamination des biocénoses

5.3.3. Contamination des aliments

5.3.4. Contamination de l'Homme

BIBLIOGRAPHIE

**STRUCTURES CHIMIQUES
NIVEAUX DE CONTAMINATION**

- 1 - ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISATION
 - 2 - TOXICITE AIGUE
 - 3 - EFFETS TISSULAIRES
 - 3.1. Poids du corps
 - 3.2. Effets cutanés
 - 3.3, **Porphyrie**
 - 3.4. Induction du **cytochrome** P-450
 - 3.5. Autres paramètres hépatiques et sanguins
 - 4 - IMMUNOTOXICITE
 - 4.1. Chez l'animal
 - 4.2. Chez l'**homme**
 - 5 - NEUROTOXICITE
 - 6 - FONCTIONS DE REPRODUCTION
 - 6.1. Chez l'animal
 - 6.2. Chez l'homme
 - 7 - MUTAGENESE
 - 8 - CANCEROGENESE
 - 8.1. Etudes chez l'animal
 - 8.2. Epidémiologie du cancer chez l'**homme**
 - 9 - DONNEES SUR L'EXPOSITION HUMAINE
 - 10 - CALCUL D'UNE DJA
 - 11 - EQUIVALENTS TOXIQUES
- BIBLIOGRAPHIE