



DIOXINES

Détermination de normes en ce qui concerne l'alimentation Délimitation d'une valeur d'exposition acceptable

Problématique

Rapport préliminaire à l'intention du Conseil Supérieur d'Hygiène

26 juin 1998

Rédigé par :

Prof. Dr. Willems et Lic. I. Van Poucke
Unité Pharmacologie – Heymans Instituut
Faculté de Médecine, RUG

Synthèse

Le Ministre de la Santé publique a sollicité l'avis du CSH en ce qui concerne les normes légales à établir pour les concentrations maximales autorisées de dioxines dans les denrées alimentaires. Vu l'urgence du problème, le CSH et plus spécialement la Section IV, a fixé une norme temporaire pour les dioxines dans le lait. Cette norme s'élève à 5 pg TEQ par g de graisse de lait. Pour ce faire, une première évaluation des normes appliquées dans les autres pays membres de l'Union européenne, a été réalisée.

Il est pourtant clair que cette norme – et celles pour les autres denrées – ne peut être considérée indépendamment de l'ingestion journalière globale autorisée de dioxines. Cette valeur TDI est en ce moment sujet à discussion. Ces dernières années, l'OMS a modifié son avis fixé à 10 pg/kg de poids corporel/jour par 1-4 pg/kg de poids corporel /jour. Selon des experts néerlandais la limite devrait se situer à 1 pg/kg de poids corporel /jour. Le CSH est donc d'avis qu'afin de participer au débat, il convient d'avoir une connaissance en la matière et d'être en mesure d'établir une valeur TDI fondée scientifiquement. Pour ce faire, il était donc nécessaire qu'il développe sa propre base scientifique. A cet effet, il a été fait appel à la Section III du CSH et la tâche a été confiée aux personnes qui ont rédigé le présent rapport préliminaire.

En premier lieu il fallait dresser une banque de données contenant des informations sur les effets toxiques et les mécanismes de fonctionnement des dioxines. Toute l'attention s'est dirigée en premier lieu vers le 2,3,7,8-TCDD, la plus toxique des dioxines. La banque de données a été complétée par de nouvelles informations publiées.

En même temps l'étude des mécanismes qui seraient à la base des différents effets toxiques des dioxines, a été entamée. Cette étude vise à vérifier si le principe d'une valeur seuil – sous laquelle aucun effet toxique ne se manifesterait – peut être soutenu. Cette étude est essentielle, car que le principe soit adopté ou non, il se répercutera Cette valeur seuil est essentielle, car que le principe soit adopté ou non, elle se répercutera sur la

délimitation d'une TDI. Dans le cadre de ce projet, il existe une première version de ce rapport comprenant cinq parties : (1) Dioxines : informations générales, (2) Interaction des dioxines avec le AhR, (3) Le mécanisme des effets immunotoxiques des dioxines, (4) Le mécanisme des effets cancérigènes des dioxines et (5) Le mécanisme de l'effet tératogène des dioxines. Ces rapports ne sont pas terminés et seront complétés sur base de la littérature scientifique.

On s'attend à une proposition scientifiquement fondée sur une valeur TDI à l'attention du CSH pour la fin de l'année 1998. Il est toutefois souhaitable d'effectuer un suivi de l'évolution scientifique, vu le nombre d'études réalisées dans ce domaine. D'emblée, nous souhaitons faire remarquer qu'en fixant une TDI, et les normes qui en découlent, il faut également tenir une discussion d'ordre social sur ce qui constitue un risque limite acceptable et sur les mesures adéquates à prendre pour atteindre cette limite. Ces mesures vont interférer selon le comportement, la manière de se nourrir de la société.

Abréviations utilisées

2,3,7,8-TCDD	2,3,7,8-tétrachloro-dibenzoparadioxine
ADN	désoxyribonucléase
AhR	récepteur aryl hydrocarbure
g	gramme
CSH	Conseil Supérieur d'Hygiène
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
DL50	dose létale (mortelle pour 50 animaux sur 100)
NOAEL	<i>no observed adverse effect level</i>
PCB	polychlorobiphényles
PCDD	dibenzoparadioxines polychlorées
PCDF	dibenzofuranes polychlorés
pg/kg pc/j	picogramme par kilo de poids corporel par jour
TDI	<i>tolerated daily intake</i>
TEF	facteurs d'équivalence toxique
TEQ	équivalents toxiques
USEPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i>
OMS	Organisation mondiale pour la Santé

1. Problématique

Les dioxines sont des hydrocarbures halogénés et aromatiques. On les trouve dans l'environnement, généralement sous forme de mélanges de PCDD, PCDF et "dioxin-like" PCB. En fonction de leur type et du degré d'exposition, elles peuvent avoir des effets nuisibles pour la santé. Dans ce cas, on pense surtout aux conséquences sur le développement pré- et postnatal et sur la formation de cancers. En 1997, l' IARC de l'OMS a jugé que le 2,3,7,8 TCDD, la dioxine la plus toxique, appartenait au groupe 1 en ce qui concerne la carcinogénéité, ce qui signifie qu'il y a suffisamment d'indications qui prouvent la cancérigénéité de cette substance pour l'homme (1).

Les dioxines se dégagent dans l'atmosphère lors de la combustion de matières organiques, par exemple, lors d'incendies de forêt. Elles ont donc probablement toujours été présentes dans notre environnement. Une deuxième source de dioxines sont les moteurs à combustion. Par conséquent, le trafic est à la base d'une contamination plus répandue. Par ailleurs, les dioxines constituent également des impuretés qui se forment lors de la synthèse et la production de certains produits chimiques. Par exemple, les pesticides du groupe des chlorophénols, les acides phénoxyacétiques chlorés et les polychlorobiphényles. Enfin, les dioxines se développent également lors de l'échauffement ou de la combustion de matières organiques et anorganiques en présence de chlore. L'industrie métallurgique et les incinérateurs domestiques seraient donc principalement à l'origine de la dispersion de dioxines dans notre environnement. Il faut donc en premier lieu diminuer l'émission de dioxines afin de réduire la charge sur le milieu.

Lorsque les dioxines ont été disséminées dans notre environnement, elles finissent dans la chaîne alimentaire et sont absorbées par l'homme. La principale source de dioxines serait la graisse de lait. Lait, de

vaches qui broutent dans les environs d'incinérateurs ou d'industries métallurgiques. Ainsi, le lait maternel constituerait à son tour la source la plus importante de dioxines pour le nourrisson. Vu que les dioxines se dissolvent facilement dans la graisse, elles s'accumulent dans les graisses du corps. Cela mène à une transformation biochimique dans les organes et les tissus qui peut entraîner des conséquences néfastes pour la santé. Afin de réduire l'exposition par le biais de la chaîne alimentaire, des normes et des concentrations de dioxines maximales autorisées, sont fixées pour les sources les plus importantes à savoir, le lait et la viande.

Les concentrations maximales autorisées de dioxines dans le lait et la viande dépendent d'une part, de l'ingestion totale tolérée et d'autre part, de l'importance quantitative de chaque source alimentaire de dioxine. Il faut donc trouver une réponse à la première question portant sur la grandeur de la TDI. Pour fixer la TDI, il faut tout d'abord se baser sur le choix d'une dose de référence pour laquelle aucun effet nocif pour la santé n'a été observé chez l'animal ou l'homme. Une synthèse des observations chez l'homme – généralement avec des restrictions importantes – et des observations chez l'animal – généralement beaucoup moins restrictives – s'avère utile dans ce cas. Cette NOAEL sera alors corrigée par un "facteur de correction" afin d'obtenir une TDI pour l'homme.

Le choix de la NOAEL suppose une analyse détaillée de toutes les données disponibles. Cela implique qu'il faut d'abord établir une banque de données considérable et ensuite, étudier la littérature existante.

Le choix du facteur d'incertitude suppose une certaine compréhension du mécanisme de fonctionnement de la toxicité. Lors de ce choix, on estime, en effet, que pour la toxicité examinée il existe une dose seuil sous laquelle l'effet toxique n'apparaît pas. Si, de l'étude du mécanisme ressort que ce seuil n'existe pas, il faudra suivre une autre procédure que celle décrite ci-dessus. En ce moment, on semble appliquer le principe de la dose seuil lorsque l'on fixe la TDI.

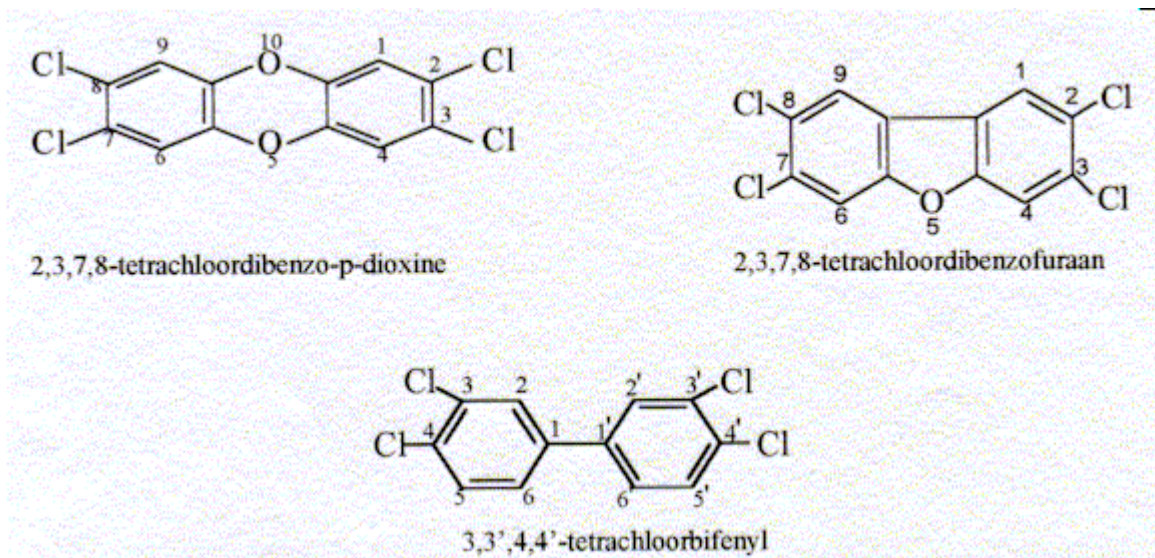
Les personnes qui ont rédigé ce rapport et qui ont été chargées d'étayer scientifiquement la délimitation de la TDI, ont, tout d'abord dressé une banque de données concernant la littérature existante sur les effets toxiques des dioxines. En même temps, elles se sont lancées dans l'étude des mécanismes de ces effets toxiques. Le texte ci-dessous représente un bref résumé des sujets qui seront plus détaillés dans le rapport final. Les références à la littérature sont restreintes.

2. Dioxines : données générales

Il nous a paru utile de reprendre dans le rapport final quelques données générales afin que le lecteur ne doive pas toujours prendre d'autres rapports ou publications en main pour rafraîchir des termes ou une connaissance quelconque. Voici un aperçu offrant un résumé.

2.1 Structure chimique et caractéristiques physico-chimiques

Les PCDD, PCDF et PCB sont des hydrocarbures aromatiques tricycliques halogénés qui présentent des caractéristiques physiques et chimiques communes. Le terme dioxines constitue une dénomination commune pour ces composés. Les hydrocarbures aromatiques halogénés sont quasi omniprésents sous la forme de mélanges d'isomères et congénères. Ce phénomène, outre la toxicité commune, a mené à observer ces substances comme un groupe lors de l'évaluation des risques.



La famille des PCDD possède 75 congénères, celle des PCDF 135. Les PCB constituent un groupe de 209 congénères.

Outre leur structure similaire, les dioxines possèdent également des caractéristiques physico-chimiques semblables. Ces composés sont incolores, indolores et possèdent une faible pression de vapeur. Du point de vue chimique, ils sont stables, très résistants aux acides, aux bases, à l'oxydation et à l'hydrolyse. Ils sont quasiment insolubles dans l'eau mais très lipophiles. Ils présentent également une stabilité thermique et une résistance électrique importante.

2.2. Exposition

Après l'émission par processus de combustion – d'origine naturelle, par moteur à combustibles, synthèse chimique, industrie métallurgiques et incinérateurs domestiques – les dioxines restent assez longtemps dans notre environnement grâce à leur stabilité physico-chimique. Vu leur caractère lipophile, elles subissent une bio-accumulation dans la chaîne alimentaire pour finir ainsi chez l'homme.

En comparaison avec l'ingestion chez l'homme, de dioxines par des aliments contaminés, l'ingestion par inhalation et l'absorption dermale de particules contaminées sont considérées comme négligeables. Une fois ingérées, les dioxines se fixent aux lipoprotéines dans le sang et les transmettent rapidement au foie et aux tissus adipeux. Les matières fécales constituent la voie principale d'élimination. L'élimination temps de demie-vie de TCDD chez l'homme s'élève à environ 7 ans. Cela implique que les dioxines s'accumulent également chez l'homme et qu'avec une exposition constante, un équilibre entre ingestion et sécrétion est atteint après une trentaine d'années.

Sur fond d'analyses chimiques de graisse humaine et de composantes alimentaires, on a calculé en 1991 qu'une exposition journalière de la population générale en Occident s'élevait à environ 120 pg TEQ par jour. Cela signifie 1,7 pg/kg de poids corporel par jour pour un adulte pesant environ 70 kg (2). De plus importantes concentrations de graisses, donc d'exposition, ont été observées dans certains cas spécifiques, par exemple lors d'exposition due au travail ou après des accidents industriels.

La majorité des dioxines, c'est à dire, 95 à 99% est ingérée par l'alimentation. La moitié de ce pourcentage se trouve dans les graisses de lait, de beurre, de fromage et de bœuf. Par conséquent, la réduction du taux de dioxines dans la graisse de lait de vache serait une démarche efficace pour diminuer l'exposition de la population aux dioxines.

On a calculé qu'après avoir éliminé les plus importantes sources de dioxines, à savoir l'industrie métallurgique et les incinérateurs, l'exposition résiduelle de la population en Flandre resterait toujours autour du niveau de 1 pg/ kg de poids corporel par jour (1).

2.3. Effets toxiques des dioxines

L'attention se dirige ici essentiellement vers le 2,3,7,8-TCDD, la dioxine la plus toxique. Plusieurs espèces animales présentent une sensibilité différente pour la toxicité du

2,3,7,8-TCDD. En ce qui concerne la toxicité aiguë, le cobaye s'avère l'animal le plus sensible tandis que le hamster est le moins sensible (tableau 1).

Tableau 1 : La toxicité du 2,3,7,8-TCDD parmi diverses espèces animales : LD50 en µg/ kg de poids corporel (3)

Espèce animale	LD50
Cobaye	0.6-2.5
Rat	4
Singe	22-320
Lapin	115-275
Souris	114-280
hamster	1150-5000

Les différences seraient dues, d'une part à des différences en ingestion, distribution et métabolisme, qui dépendent d'une espèce à l'autre et d'autre part à des différences en sensibilité organospécifique.

L'extrapolation quantitative de l'animal vers l'homme constitue donc un problème. Il est néanmoins certain que l'homme n'appartient pas à l'espèce la plus sensible.

En administrant de façon répétitive le 2,3,7,8-TCDD à des animaux, on peut observer des effets hétéroclites. La perte de cheveux, de poids et le décès se manifestent. De faibles concentrations provoquent une induction enzymatique, plus particulièrement, d'enzymes hépatiques (cytochrome P450) et causent également une interférence avec la quantité d'hormones thyroïdiennes, des modifications dans le taux de vitamines A et K dans le sang et une immunodéficience. En outre, l'incidence de cancer augmente, principalement le cancer du foie. Enfin, le 2,3,7,8-TCDD diminue la fertilité et stimule le développement de l'endométriose. Une exposition *in utero* provoque de nombreuses malformations congénitales, essentiellement des organes d'origine ectodermique, par exemple le système nerveux central. Les dioxines ne seraient pas génotoxiques.

Parmi les effets d'exposition chez l'homme, on remarque surtout la présence de chloralose. On craint également que quelques troubles endocriniens ne se manifestent, ainsi qu'une immunosuppression et des effets tératogènes et carcinogènes.

Diverses études récentes montrent que les dioxines contribuent à une augmentation des risques de cancers des tissus mous.

C'est sur cette base que l'IARC a jugé en 1997 que le 2,3,7,8-TCDD doit être catalogué sous le groupe 1 en ce qui concerne la carcinogénéité, ce qui signifie qu'il existe suffisamment d'indications qui prouvent que la substance est cancérigène pour l'homme.

Par ailleurs, on attache également beaucoup d'importance aux conséquences éventuelles d'exposition *in utero*, ainsi que par le biais du lait maternel. Lors des incidents de Yusho et Yu-Cheng, au Japon et à Taiwan, des nourrissons furent fortement exposés à des PCB, PCDD, et PCDF par la mère. Des effets divers ont été observés : un faible poids à la naissance, une hyperpigmentation, une fréquence accrue de bronchites et un ralentissement du développement (4). Des études effectuées aux Pays-Bas, il ressort que les nourrissons ayant été exposés durant un certain temps aux dioxines, obtenaient un score plus faible que les autres sur le plan du développement neurologique et psychomoteur. Ils présentaient, en outre, un changement dans les paramètres de la fonction immunologique. Parmi les nourrissons avec la plus forte exposition postnatale, on a pu également observer des signaux subtils indiquant un développement neurologique et psychomoteur suboptimal, ainsi qu'un changement dans l'état de la fonction de la glande thyroïde et dans les fonctions immunologiques. Ces observations restent néanmoins difficiles à interpréter puisqu'elles sont restées dans le champ de valeurs de références cliniques. La dose médiane journalière pour les mères faisant partie du groupe avec l'exposition la plus forte, s'élevait à 0.003 ng TEQ/kg bw/jour (5).

2.4. Facteurs d'équivalence toxique

Il apparaît que la présence du chlore sur les positions latérales de PCDD et de PCDF est essentielle pour leur toxicité. C'est le cas pour 7 des 75 congénères des PCDD et 10 des 135 congénères des PCDF. La capacité des 209 congénères d'exercer un effet de type dioxine diffère, pour 13 PCDB le potentiel est nettement plus grand pour les autres.

La quantification de la toxicité globale d'un mélange de dioxines s'effectue sur base de valeurs TEF attribuées à chaque dioxine. Le 2,3,7,8-TCDD constitue le composé de référence le plus toxique et obtient la valeur TEF 1. Les valeurs TEF découlent de données dérivées de recherches *in vitro* et *in vivo* sur la toxicité aiguë, subchronique et chronique ainsi que sur les effets carcinogènes et tératogènes. Les valeurs calculées ne diffèrent pourtant pas d'un *end point* toxique à l'autre et une concertation internationale s'est avérée nécessaire pour arriver à une valeur TEF par dioxine. Les valeurs TEF ne sont donc pas fixées de façon immuable. La quantification de l'exposition à un mélange de dioxines est alors exprimée en équivalent toxiques. Les valeurs TEQ sont obtenues en multipliant la concentration enregistrée de chaque composant dans le mélange avec sa valeur TEF correspondante. La valeur globale TEQ représente la somme de toutes les valeurs individuelles TEQ. On suppose – ce qui n'est pas toujours certain - qu'il existe un effet additif en ce qui concerne la toxicité des différents congénères. Les facteurs d'équivalence de toxicité pour PCDD et PCDF suivants sont proposés (6) :

PCDD	
2,3,7,8-Tétrachlorodibenzodioxine (TCDD)	1
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzodioxine (PeCDD)	0,5
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzodioxine (HxCDD)	0,1
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzodioxine (HxCDD)	0,1
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzodioxine (HxCDD)	0,1
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzodioxine (HpCDD)	0,01
Octachlorodibenzodioxine (OCDD)	0,001
PCDF	
2,3,7,8-Tétrachlorodibenzofurane (TCDF)	0,1
2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofurane (PeCDF)	0,5
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzofurane (PeCDF)	0,05
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzofurane (HxCDF)	0,1
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzofurane (HxCDF)	0,1
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzofurane (HxCDF)	0,1
2,3,4,6,7,8-Hexachlorodibenzofurane (HxCDF)	0,1
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzofurane (HpCDF)	0,01
1,2,3,4,7,8,9- Heptachlorodibenzofurane (HpCDF)	0,01
Octachlorodibenzofurane (OCDF)	0,001

3. Mécanismes de fonctionnement

Il existe, une littérature importante, sans cesse croissante, sur la biologie moléculaire, la biochimie et la toxicologie, concernant les mécanismes de toxicité des dioxines. Cette littérature est caractérisée par une grande complexité qui fait qu'il est difficile de trouver une structure univoque, cohérente et logique. Toute l'attention se dirige surtout vers l'interaction avec le récepteur Ah sans que cela puisse expliquer une quelconque toxicité. Voici un bref résumé des hypothèses les plus fréquentes.

3.1. Interaction avec le récepteur Ah

Le processus biochimique le mieux décrit, est celui par lequel le 2,3,7,8-TCDD pénètre dans une cellule pour provoquer une réaction réversible d'une affinité considérable avec le récepteur cytoplasmique Ah (7). Le complexe AhR-TCDD est ensuite délocalisé vers le cœur de la cellule où il réagit avec les sites régulateurs de l'ADN. Cela provoque une expression croissante de certains gènes codificateurs pour deux groupes fonctionnels : des enzymes bio-transformateurs et des facteurs qui contrôlent la différenciation et la prolifération des cellules. Ce que la littérature reprend assez souvent est que la dose dont l'induction enzymatique dépend, peut différer considérablement d'un système enzymatique à l'autre.

Généralement, ce processus biochimique et ses effets directs sont mis en relation avec un comportement et un métabolisme cellulaire anormal, une croissance anormale et une dégénérescence maligne. On ignore encore plus au moins quels sont exactement les processus qui se suivent après que le complexe récepteur TCDD a activé plusieurs gènes jusqu'à ce que des effets cliniques se produisent. Mais il semble que les dioxines réagissent encore avec d'autres facteurs spécifiques de la cellule qui déterminent alors le degré et la manière selon lesquels la cellule va réagir face au composé AhR.

3.2. Mécanisme de carcinogénéité

Plusieurs hypothèses peuvent être formulées à cet égard. D'une part ces mécanismes supposent une activation ou une dérégulation de la croissance et de la prolifération cellulaire, à cause de facteurs cités induits ou comme réaction à la toxicité cellulaire directe. D'autre part, en même temps, une mutation cellulaire initiatrice causée par des influences indépendantes des dioxines ou par une augmentation de la formation de carcinogènes induites par les dioxines doit se manifester.

Par interaction avec le récepteur Ah, une induction de certaines isoenzymes du système cytochrome P-450 se forme, p.ex. le CYP1A1 et le CYP1A2. Ces enzymes de phase I, interviennent dans le métabolisme par oxydation de toute une série de xénobiotiques. Elle jouent également un rôle dans l'activation de pro-carcinogènes en carcinogènes. La stimulation AhR entraîne également l'activation de protéines kinases ce qui cause une augmentation des taux d'oncogènes et une importante dérégulation de la croissance cellulaire. Par analogie, une prolifération de la glande thyroïdienne se manifeste, avec la formation de tumeur, comme réaction à un catabolisme accéléré de l'hormone thyroïdienne par induction enzymatique.

Ces mécanismes sont compatibles avec un effet cancérigène promoteur pour lequel une valeur seuil peut être adoptée (8).

3.3. Mécanismes de la toxicité pour la reproduction

Après l'interaction avec le récepteur Ah, une diminution du nombre de récepteurs oestrogènes devrait se manifester, en même temps qu'une augmentation du catabolisme d'oestrogènes et de progestérones en circulation. Cela répercute sur la fertilité, mais aurait un effet protecteur face à la formation de tumeurs dépendantes d'oestrogènes.

Les effets tératogènes sont certainement dus à une toxicité cellulaire, à une dérégulation de la croissance de la cellule et à une différenciation cellulaire. La question reste de savoir si cela est également à l'origine d'un retard temporaire dans le développement neurologique et psychomoteur.

3.4 Mécanisme d'immunotoxicité

Les dioxines provoquent une perte de tissu du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques avec une baisse de l'immunité humorale et cellulaire. Cela serait en partie dû à des mécanismes encore insuffisamment connus, induits par l'interaction du AhR et par d'autres mécanismes jusqu'à ce jour inconnus.

Une diminution de l'immunité stimulerait la formation de cancers.

4. Ingestion journalière tolérée

Pour autant que l'interaction avec le récepteur Ah joue un rôle essentiel dans l'apparition d'effets toxiques, il est possible d'adopter une valeur seuil sous laquelle les effets ne surviennent pratiquement pas, étant donné que l'affinité d'interaction des deux composantes est réversible. Malgré les incertitudes au sujet de l'hypothèse du récepteur Ah, ce principe de valeur seuil est appliqué de façon implicite lorsqu'une TDI est fixée, c'est-à-dire, la dose journalière pouvant être absorbée sans que l'on puisse s'attendre à des effets immédiats ou à terme.

En premier lieu on choisit donc une dose de référence, une NOAEL, en se basant sur des résultats obtenus par recherches ou observations. On suppose que lors d'expositions répétitives à ces doses TEQ de dioxines, des effets néfastes ne sont pas à prévoir. Ensuite, on y applique des facteurs d'incertitude, *assessment factors*, afin d'extrapoler vers l'homme, la population dans son ensemble ou vers des groupes cibles spécifiques.

Lors de l'extrapolation de l'animal vers l'homme, ce facteur comprend deux éléments. Le premier exprime l'incertitude lors de l'extrapolation d'une espèce à l'autre, le deuxième tient compte de la variabilité au sein d'un groupe cible, par exemple, parmi la population générale. L'ensemble est parfois intitulé facteur de sécurité bien qu'il ne constitue pas de véritables marges de sécurité. En divisant la valeur NOAEL sélectionnée par le facteur d'incertitude, on obtient une TDI pour les individus appartenant au groupe cible. Il apparaît donc clairement que la TDI n'a pas de valeur fixe. Cependant, elle peut varier sur base de nouvelles observations scientifiques et leur interprétation ainsi que sur le comportement variable envers le facteur d'incertitude utilisé.

Vu ce qui a été mentionné plus haut, il n'est pas étonnant que plusieurs pays appliquent des seuils différents de tolérance. Cela ne pose pas de problème en soi, à condition que le choix de la TDI soit clairement commenté et continuellement remis en question. Cela relève de la tâche des instances sensées émettre un avis, en autres le CSH pour la Belgique.

Un aperçu de 1991 énumère les valeurs TDI fixées suivantes (9) :

- OMS, 1990 : 10pg/kg bw/jour en se basant sur une NOAEL estimée chez l'homme à 100 et un facteur d'incertitude 10.
- La plupart des pays européens : 1-10 pg/kg bw/jour.
- Pays-Bas, 1982 : 4pg/kg bw/jour en se basant sur une hépatotoxicité 1000 chez l'animal et un facteur d'incertitude 250.
- Les pays scandinaves : 5pg/kg bw/jour.
- Le Canada : 10pg/kg bw/jour en se basant sur une NOAEL 1000 chez l'animal et un facteur d'incertitude 10x10.
- Le Japon : 100 pg/kg bw/jour en se basant sur des effets cliniques observés chez les patients.

Des propositions ont été récemment proposées pour diminuer cette limite d'exposition :

- OMS, 1998 : 1-4 pg/kg bw/jour en se basant sur les dernières données épidémiologiques concernant les effets nocifs des dioxines sur le développement neurologique et le système endocrinien (10).
- Nederlandse Gezondheidsraad, 1996 : 1pg/kg bw/jour en se basant sur un facteur d'incertitude de 5x10 (5) et une valeur NOAEL estimée à 50 pg/kg bw/jour, valable pour des changements dans le développement cognitif et la formation d'endométrieose chez le singe rhésus. Cette valeur conseillée n'est pas soutenue par les résultats de recherches épidémiologiques, qui montraient apparemment des anomalies chez les nourrissons et leurs mères exposées à une dose moyenne de 3pg/kg bw/jour.

A l'inverse de ces conclusions, l'USEPA suit un autre raisonnement. Quel que soit le mécanisme de fonctionnement, L'USEPA n'accepte pas de valeur seuil pour les effets carcinogènes et applique une extrapolation vers zéro. En se basant sur cette *linear low dose extrapolation*, ils obtiennent une *virtual safe dose* de 0,0006 pg/kg bw/jour. Ce qui, pour leur part, constitue la dose journalière pour laquelle un cas supplémentaire de cancer se manifesterait sur un million d'individus exposés et qui représente par ailleurs, un risque toléré (11). Il faut remarquer à ce sujet que l'USEPA commence à se distancier de ce type de calcul de risques. La *linear low dose extrapolation* est de moins en moins utilisée pour calculer le type de TDI et de plus en plus utilisée pour comparer les substances entre elles, tout en se basant sur leur *cancer potency* afin de fixer la priorité d'actions.

5. Conclusion

Afin de fixer des normes pour la dioxine dans la nourriture – concentrations maximales autorisées dans le lait, la viande, le poisson - il convient de fixer au préalable une valeur pour l'ingestion journalière, maximale tolérée de dioxines pour l'homme. Le fait que diverses instances officielles obtiennent des valeurs TDI différentes illustre l'incertitude qui existe lorsque l'on fixe ces valeurs. Cette incertitude est liée à la disponibilité d'observations scientifiques chez l'animal ou chez l'homme ainsi qu'à l'interprétation de ces observations et au choix des facteurs d'extrapolation à appliquer.

Le CSH a chargé les personnes qui ont rédigé ce rapport préliminaire, de rassembler les données scientifiques significatives relatives aux dioxines, d'effectuer une étude des mécanismes de la toxicité et de proposer une valeur TDI. Ce rapport préliminaire offre un aperçu des problèmes auxquels on se trouve confronté et indique le bilan actuel concernant le choix des TDI dans les autres pays ou par des organismes internationaux. On s'attend à une proposition de valeur TDI belge, fondée scientifiquement, vers la fin de 1998.

Bibliographie

1. Schoeters G, Cornelis C, De Fré R, et al.

Studie van gezondheidsaspecten en gezondheidsrisico's ten gevolge van de milieuverontreiniging in de Neerlandwijk te Wilrijk. Samenvattend rapport VITO, 1998.
2. Theelens RMC, Van der Heijden CA, Sangster B.

Dioxinen, milieu en gezondheid. Ned Tijdschr Geneeskd 1990 ;134 :627-31.
3. Van der Heijden CA.

Hoe giftig is dioxine voor de mens ? Ned Tijdschr Geneeskd 1991 ;135 :1860-95.
4. Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, Koong SL, Shih LY, Taylor JS, Wu YC, Yang D, Ragan NB, Hsu CC.

Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. Science 1988 ;241 :334-6.
5. Commissie Risico-evaluatie van stoffen/dioxinen.

Dioxinen : polygechloreerde dibenzo-p-dioxinen, dibenzofuranen en dioxine-achtige polychloorbifenylen. Rijswijk. Gezondheidsraad. 1996 ; 1996/10.
6. Safe SH.

Polychlorinated biphenyls (PCB's), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds : environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). Critical reviews in toxicol 1990 ;21 :51-88.
7. Rowlands JC, Gustafsson JA.

Aryl hydrocarbon receptor-mediated signal transduction. Crit Rev Toxicol 1997 ; 27 :109-34.
8. Lucier G, Vainio H, Magee P, McGregor D, McMichael AJ.

Mechanisms of carcinogenesis in risk identification. 116th ed. Lyon : IARC scientific publications ; 1992 ; Receptor-mediated carcinogenesis. P. 87-106.
9. Theelen RMC, Knaap AGAC, Sangster B.

Dioxine ; een norm aanbevolen door de Wereldgezondheidsorganisatie. Ned Tijdschr Geneeskd 1991 ;135 :875-7.
10. WHO experts re-evaluate health risks from dioxins. Press release 1998.
11. Roberts L.

Dioxin risks revisited. Science 1991 ;291 :624-6.

