

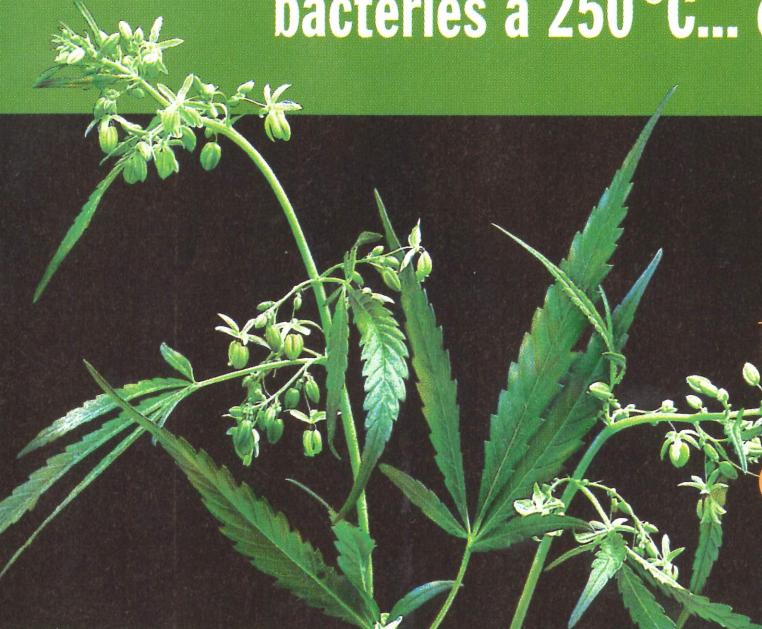
RECHERCHE

Une protéine impliquée dans la moitié des cancers p 46

DOSSIER

FRAUDEURS, LES CHERCHEURS ?

Un Nobel américain accusé, de surprenantes
bactéries à 250 °C... et la situation en France p 65



Les promesses
thérapeutiques
du CANNABIS

p 58

L'ÂME ET LE CORPS ? NO PROBLEM !
Entretien avec Daniel C. Dennett p 102

La datation au carbone 14 revue et corrigée p 52



« Un enfant de 5 ans comprendrait ça ! Allez me chercher un enfant de 5 ans ! » Groucho Marx

LES DIOXINES

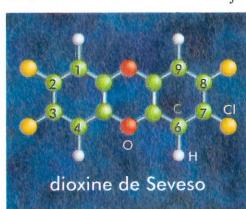
JEAN-FRANÇOIS FOCANT
ET EDWIN DE PAUW

Depuis les campagnes de défoliation au Vietnam et l'accident de Seveso, leur mauvaise réputation est faite. Ces composés indésirés reviennent aujourd'hui au cœur de l'actualité par... les poulets et les porcs : les craintes sont-elles à la mesure des risques ?

N-FRANÇOIS
ANT
docteurant FRIA au
laboratoire de
spectrométrie de masse
à l'université de Liège et
EDWIN DE PAUW
est le directeur.
La collaboration de
ÉMILE LE MEUR,
chercheur à
la recherche, et de
PIERRE-FRANCE
OU-GONNORD,
chercheur au laboratoire
de mécanismes
réactionnels
de l'école polytechnique.

Que sont les dioxines ?

Avant toute chose, il faut savoir que les « dioxines » ne désignent pas un seul type de molécule mais tout un ensemble de composés chimiques de structure très voisine. Sous cette appellation se cachent en fait deux grandes familles : les dioxines proprement dites et les furanes, soit encore dans le jargon des spécialistes, les PolyChloroDibenzo-p-Dioxines (PCDD) et les PolyChloro DibenzoFuranes (PCDF). En décodé, des



Les dioxines les plus toxiques sont celles dont les 4 atomes de chlore se trouvent sur les positions 2, 3, 7 et 8 de la molécule, comme sur ces exemples.



vées : il faut atteindre plus de 850 °C pour commencer à les détruire ! Elles sont aussi non volatiles, peu biodégradables, insolubles dans l'eau et extrêmement lipophiles. Conclusion, une fois produites elles sont très difficiles à transformer et s'accumulent

de préférence dans les matrices riches en graisses (lait, tissus adipeux). Au total, on compte 210 dioxines et furanes, dont 17 sont considérées toxiques.

D'où viennent ces molécules et comment y sommes-nous exposés ?

Fruits de toute combustion en présence de chlore, les dioxines sont libérées naturellement dans l'environnement en très faibles quantités (quelques kilos par an sur l'ensemble de la planète) et ont vraisemblablement toujours existé à cause des feux de forêt et des éruptions volcaniques. L'ère industrielle a multiplié ces concentrations d'un facteur 200 à 300 environ, mais précisons que les dioxines ne sont jamais synthétisées intentionnellement pour la simple raison qu'elles n'ont pas d'application. Actuellement, les premières sources de dioxines sont de loin les incinérateurs de déchets ménagers et industriels, responsables d'environ la moitié des émissions

dans l'air. Concurent aussi à la pollution l'industrie métallurgique et sidérurgique, celle du ciment et les usines de blanchiment de la pâte à papier. Les dioxines sont également les sous-produits indésirés de la fabrication de nombreux produits chimiques, comme certains herbicides, pesticides ou polychlorobiphényles* (PCB), tels que les pyralènes utilisés comme isolants électriques dans les transformateurs. Bien qu'anecdotiques comparées à ces sources industrielles, n'oublions pas que les combustions à l'échelle individuelle, le chauffage par combustibles fossiles, la circulation automobile, et même la cuisson au barbecue créent elles aussi

des dioxines... Comment nous atteignent-elles ? Les molécules émises dans l'atmosphère sont transportées par les poussières en suspension, elles se déposent à la surface de la Terre et pénètrent les sols. C'est aussi là que finissent par se retrouver les dioxines contenues dans l'ensemble des déchets industriels. Extrêmement résistantes, elles s'accumulent tout au long de la chaîne alimentaire — les dioxines se déposent dans l'herbe, la vache broute l'herbe contaminée, l'homme mange la vache ou boit son lait etc. Aujourd'hui, l'alimentation représente ainsi 95 % de notre exposition aux dioxines.

Les dioxines ont-elles déjà tué ?

Directement, non. Mais à long terme la réponse est moins sûre. Dans les années 1950, en plein développement industriel, on découvre les effets toxiques des dioxines dans une usine de fabrication d'herbicides aux États-Unis : après un incident, des ouvriers sont atteints de chloracné, une maladie de peau provoquée par le contact des dioxines avec l'épiderme (dans la plupart des cas, les kystes disparaissent après quelques mois de traitement). Les études en sont alors à leurs débuts et se cantonnent aux

expositions professionnelles. Beaucoup plus médiatiques, la campagne de défoliation à l'agent orange pendant la guerre du Vietnam et l'accident de Seveso en Italie en 1976 changent la donne : ces deux événe-



l'appellation
8-TCDD, TCDD
le tétrachloro
zo-p-dioxine.

PICOPGRAMME
ne un millionième de
nième de gramme.

ments placent « la dioxine » au rang de produit chimique très dangereux et révèlent leur toxicité au grand public. Que s'est-il passé ? A Seveso, le week-end du 10 juillet 1976, une explosion se produit dans une usine de fabrication de trichlorophénol, un intermédiaire de la synthèse d'un herbicide qui n'est plus commercialisé aujourd'hui. En quelques minutes, entre 0,5 et 3 kilos de dioxines sont vaporisés dans l'atmosphère soit l'équivalent de 4 à 5 années d'émissions de dioxines en France. Le nuage toxique se disperse sur une étendue de quelques kilomètres carrés où vivent plus de 2 000 personnes. Si plusieurs centaines d'animaux meurent dès les premiers jours, les hommes se révè-

lent beaucoup moins sensibles : les 200 cas de chloracné sont les conséquences les plus spectaculaires et aucune mort humaine directe, à court terme, ne peut être attribuée à cet accident. Avec le recul, les effets se sont révélés moins graves que ce que l'on avait craint sur le moment, mais dans le grand public la mauvaise réputation de la dioxine la plus toxique, la 2,3,7,8-TCDD*, désormais dite de Seveso, est faite. C'est encore elle que l'on retrouve au cœur du problème de l'agent orange puisqu'elle contaminait à hauteur de 2 parties par million les 40 000 tonnes de défoliant répandu par les forces américaines sur le Vietnam du Sud (des teneurs énormes, cent mille fois plus élevées que celles que l'on trouve dans les sols). Il s'agit de l'une des contaminations aux dioxines les plus importantes, une véritable catastrophe écologique ! Mais les conséquences sur les êtres humains ne sont toujours pas claires : l'apparent affaiblissement du système immunitaire, l'élévation du nombre d'enfants mort-nés, de malformations néo-natales et la tendance à la hausse du nombre de cancers chez des soldats et réfugiés du Vietnam sont-elles directement liées à leur exposition aux dioxines ?

La question reste ouverte, des études épidémiologiques sont en cours et le procès qui oppose les vétérans à l'Etat américain aussi.

A quelle dose les dioxines sont-elles toxiques ?

Question difficile ! Tout d'abord, les avis divergent quant à l'existence même d'une dose minimale : pour l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA), le risque nul n'existe qu'à quantité nulle, autrement dit, dès que l'on détecte des dioxines, il y a danger ! En revanche, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) — et la majorité des chercheurs se rangent à cet avis — un effet de seuil existe. Il faut donc déterminer une dose journalière admissible (DJA), c'est-à-dire la dose moyenne que l'on peut recevoir et accumuler sans crainte toute une vie durant. Là, nombreuses sont les difficultés.

La première, un peu technique mais cruciale pour l'évaluation de la toxicité, tient au fait que les dioxines n'ont pas toutes les mêmes effets. Les plus étudiés étant ceux de la dioxine de Seveso, on ramène par convention l'activité des seize autres à celle de cette molécule référence (voir « Comment les dioxines agissent-elles sur l'organisme ? »). C'est ce que l'on appelle la conversion en quantités d'équivalents toxiques qui conduit à une unité un peu barbare, le TEQ. L'avantage est d'obtenir un seul chiffre pour un mélange de dioxines donné, plus pratique pour aborder le problème de dose, l'inconvénient étant de perdre une partie des informations et de peut-être mal évaluer la toxicité du mélange.

Mais qui dit toxicité dit effets délétères : quels sont-ils pour l'homme ? En fait, on les connaît très mal car les études épidémiologiques sont souvent contradictoires. Pour Seveso par exemple, l'existence d'effets cancérogènes sur la population est loin de faire l'unanimité et la toute dernière synthèse sur le sujet



conclut à l'absence de preuves quant à des conséquences à long terme. Autre problème, toutes ces analyses sont réalisées sur des populations ayant été soumises à de fortes expositions, et en déduire les conséquences d'une contamination plus faible reste problématique. Ce sont les expériences sur les animaux qui fournissent le plus de données, mais là encore l'extrapolation aux hommes est sujette à caution.

Que retenir au final ? Pour simplifier, on considère deux niveaux de danger. Le plus fort correspond aux expositions accidentelles à des doses élevées, c'est-à-dire à partir du microgramme (millionième de gramme) par kilogramme de masse corporelle et par jour, qui provoquent principalement la chloracné. Ensuite viennent les expositions chroniques à beaucoup plus faibles doses et les effets à plus long terme : après quelques mois d'ingestion de dose journalière supérieure à 10 nanogrammes (soit dix milliardièmes de

gramme) TEQ/kg les rongeurs développent différents types de cancers. Chez l'homme, seuls de rares cas de cancers se sont déclarés bien des années après des expositions en milieu professionnel. Mais la combinaison de ces résultats a conduit le Centre international de recherche sur le cancer à classer la 2,3,7,8-TCDD comme cancérogène en 1997. Plus inquiétants selon certains experts, des troubles des systèmes immunitaire, nerveux, hormonal et de la fertilité sont observés chez des singes à partir de 0,1 ng TEQ/kg/j. Mais chez l'homme des expositions de cet ordre provoquent seulement des perturbations neurologiques et hormonales réversibles.

C'est à partir de ces résultats et en les divisant par un facteur de sécurité que l'OMS a déterminé une dose journalière admissible de 1 à 4 picogrammes TEQ/kg soit une valeur proche du niveau moyen d'exposition de la population des pays industriels, qui est aujourd'hui de 1 à 3 pg TEQ/kg/j.

Comment les dioxines agissent-elles sur l'organisme?

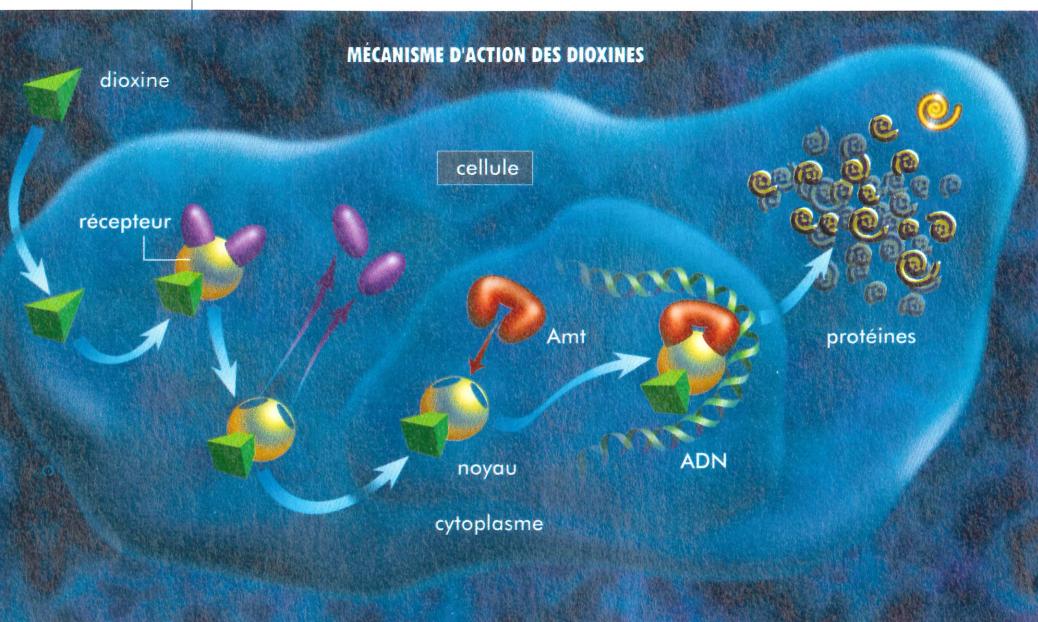
Une fois ingérées, elles sont transportées par les lipides du sang et vont se localiser dans les tissus adipeux et, de là, perturber le système hormonal en mimant le comportement des hormones. Comme

celles-ci, elles utilisent en effet le courant sanguin pour atteindre les cellules cibles et se fixent sur des récepteurs spécifiques à leur place (schéma ci-dessous). Le complexe dioxine-récepteur peut alors franchir

la barrière nucléaire et se lier à certains sites de reconnaissance de l'ADN. Dès lors, le matériel génétique de la cellule est atteint, et des gènes habituellement réprimés peuvent s'exprimer. Ce qui explique la synthèse de protéines à l'origine des divers effets biologiques que l'on commence à identifier (dérèglement de la différenciation des cellules, affaiblissement des défenses immunitaires, perturbations de l'activité œstrogénique chez la femme), mais dont les conséquences pathologiques ne sont pas encore démontrées.

La capacité à se lier au récepteur varie selon la géométrie de la molécule et semble d'autant plus forte que des atomes de chlore occupent les positions latérales 2,3,7,8, comme pour la dioxine de Seveso. Cette affinité pour le récepteur mesure donc la toxicité d'une molécule donnée.

Pour atteindre l'ADN des cellules et activer ou réprimer certains gènes, les dioxines empruntent la même voie que les hormones. Elles se lient à un récepteur, le déforment, et gagnent ainsi le noyau.



Les mêmes risques pour tous?

Pas vraiment, le fœtus, chez qui la différenciation cellulaire bat son plein, est le plus sensible. Suivent les nouveau-nés et les enfants. Relativement à leur poids, ils mangent plus que les adultes et ingèrent donc proportionnellement plus de dioxines. Il semblerait aussi que la gente féminine soit assez vulnérable lors de la puberté.

En revanche, les mères qui allaitent évacuent une partie des dioxines de leur sang dans leur lait. Et l'on revient aux bébés : nourris au sein, ils reçoivent dix à vingt fois plus de dioxines que les adultes. Cependant ces proportions diminuent rapidement avec la crois-



sance : si un enfant de 2 mois reçoit une dose vingt fois plus élevée que la dose journalière admissible, à 10 mois, le facteur de dépassement n'atteint plus que quatre.

Faut-il pour autant déconseiller l'allaitement ?

Selon l'OMS, le risque lié à ces quelques mois d'exposition est bien loin de rivaliser avec les avantages reconnus du lait maternel.

Comment doser les dioxines?

Autant chercher une aiguille dans une botte de foin ! Il s'agit de doser des quantités infimes de dioxines, jusqu'à des millionnièmes de milliardièmes de gramme dans un échantillon...

Actuellement, la seule technique capable de le faire est la spectrométrie de masse à haute résolution. L'idée est de réaliser une empreinte digitale de la molécule à partir des différents ions formés en la bombardant par des électrons sous vide. Mais avant d'en arriver là, plusieurs étapes sont nécessaires : il faut prélever l'échantillon, extraire les dioxines, les purifier, isoler les différentes molécules...

A chaque étape, un test de validation est indispensable ! Tout ce protocole requiert un équipement coûteux et performant, du temps (environ trois jours par analyse) et un savoir-faire très spécifique. C'est la raison des prix

nécessairement élevés de ces analyses (entre 5 000 et 10 000 francs). Cela explique également pourquoi seuls quelques laboratoires sont capables de réaliser ces mesures et les délais importants pour obtenir des résultats. Ils sont environ une vingtaine dans le monde à même de doser les dioxines dans le sang humain ou dans le lait maternel.

Quelle est l'évolution des teneurs en dioxines dans notre environnement?

Elles ont culminé dans les années 1970. A l'époque, l'industrie des composés chlorés ne se souciait pas vraiment de l'environnement, et les rejets incontrôlés de déchets d'huiles industrielles dans l'environnement allaient bon train. Depuis vingt ans, la prise de conscience des problèmes environnementaux a conduit à une tout autre situation. L'Union européenne, par exemple, a inscrit dans son cinquième programme d'action pour l'environnement un objectif de réduction de 90 % des émissions entre 1985 et 2005.

Et elles ont effectivement diminué puisque, entre 1985 et 1996, la quantité totale de dioxines d'origine indus-

trielle a été réduite de moitié. Les procédés ont été améliorés, les papetiers ont développé des techniques alternatives qui n'utilisent plus le chlore, l'usage des PCBs a été interdit ou abandonné.

Premiers montrés du doigt, les incinérateurs ont aussi été les premiers à faire l'objet d'une norme : aujourd'hui les combustions de déchets en Europe ne doivent pas produire plus de 0,1 nanogramme de dioxine par mètre cube normalisé* de fumée. Les mesures pour atteindre cette norme, déjà prises dans certains pays comme la France, devraient être obligatoires pour toute l'Europe à partir de 2001. En Flandre,

par exemple, le secteur de l'incinération des ordures ménagères a déjà réduit ses émissions de plus de 85 % en dix ans.

Les autres sources d'émissions (sidérurgie, métallurgie, cimenteries etc.) devraient également faire l'objet d'une réglementation au niveau européen.

En bout de chaîne, la diminution des quantités de dioxines présentes dans le sang humain au cours de ces dernières années — dans les pays industrialisés, en dix ans, on est passé de 20 à 10 pg TEQ par gramme de lipides — témoigne de cette évolution.

Que s'est-il passé chez les poulets belges...?

Fin janvier 1999, un éleveur belge constate la mort anormale de nombreux poulets. En mars, son assurance lance une enquête : elle révèle que la cause de l'intoxication est à rechercher dans la nourriture des animaux. Comme l'incident rappelle singulièrement une contamination aux dioxines ayant eu lieu aux Etats-Unis en 1997, le laboratoire néerlandais RIKILT, en charge des dosages, oriente ses analyses dans cette direction.

L'examen des échantillons de farine et de deux poulets révèle des quantités de dioxines impressionnantes que seule une contamination accidentelle peut expliquer : respectivement 780 ng TEQ et 950 pg TEQ par gramme de matière grasse. Il s'agit essentiellement de furanes, un indice capital pour les spécialistes car c'est l'une des caractéristiques d'une pollution aux PCBs.

Le 28 avril 1999, le ministère de la Santé publique belge est alerté. L'affaire éclate à la fin du mois de mai. En accord avec le comité scientifique européen, des mesures draconniennes sont alors prises par précaution. Des milliers de tonnes de denrées alimentaires présentant le moindre risque de contamination sont interdites à la consommation. La psychose s'installe. C'est vrai que si l'on fait un calcul rapide, dans le pire des cas, en mangeant 150 grammes de poulet contaminé un homme de 70 kg dépasse la norme journalière de plus d'un facteur 10. Faut-il s'affoler de ce dépassement ponctuel? Compte tenu des facteurs de sécurité, on reste bien en dessous du

seuil de danger avéré pour l'homme, surtout que rappelons-le, la dose journalière est établie pour une ingestion quotidienne toute une vie durant.

De plus, on ignore combien d'aliments ont été fortement contaminés. Seule une étude épidémiologique permettra de cerner l'impact réel de cet événement.

Quant à l'origine de la contamination, si elle n'est pas encore totalement établie, tout suggère qu'elle est liée au recyclage d'une huile contaminée aux PCBs. Elle aurait été introduite dans la fabrication des graisses qui entrent dans la chaîne de production des farines animales destinées aux poulets et aux porcs.

Environ 80 tonnes de graisses



auraient ainsi été contaminées, quantité suffisante pour produire 1 600 tonnes de nourriture.

Accidentel ou frauduleux, ce cas sérieux de contamination, selon toute vraisemblance ponctuelle, souligne la nécessité d'un contrôle de la filière alimentaire, non seulement en aval comme cela est fait sur le lait, mais aussi et surtout en amont.