

Maisons-Alfort, le 8 avril 2003

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur l'existence éventuelle d'une corrélation significative entre les teneurs dans différents congénères de PCB

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 27 mai 2002 d'une demande d'avis sur l'existence éventuelle d'une corrélation significative entre les teneurs des différents congénères de PCB, en particulier sur les liens qui existent entre les PCB "dioxin-like" et les PCB d'une part, et les dioxines d'autre part, au regard de considérations rattachées tant aux méthodes analytiques à utiliser pour les quantifier, qu'à la toxicologie de ces substances, à leur origine ou à tout autre critère pertinent.

En juin 2000, l'Afssa avait été saisie d'une demande d'avis relative à l'évaluation des risques liés à la présence de PCB dans l'alimentation des animaux, vis-à-vis de la santé humaine et animale. Lors de l'examen de cette saisine, il était apparu que :

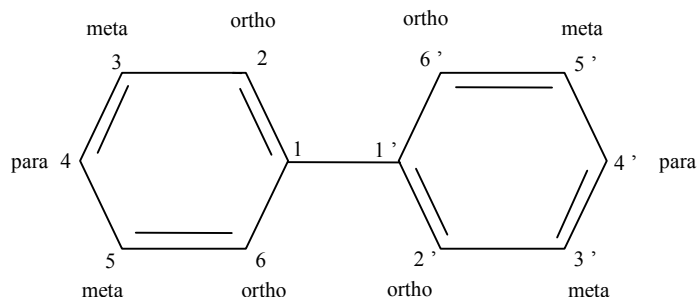
- sur le plan toxicologique, la problématique des PCB devait être abordée de manière globale et ne pas se limiter aux seuls PCB "dioxin-like" (inclus dans la dose journalière tolérable (DJT) fixée pour les dioxines et furanes). Compte tenu du caractère fragmentaire des connaissances toxicologiques disponibles dans un domaine actuellement en pleine évolution, une étude bibliographique sur les données toxicologiques récentes qui permettrait d'établir les bases d'une proposition de DJT sur un ou plusieurs congénères PCB a été confiée à deux experts de l'Afssa¹ ;
- sur le plan analytique, le recueil de données de contamination des aliments à la fois par les PCB "dioxin-like" et par les PCB indicateurs, en particulier sur certains aliments vecteurs comme les poissons, devrait permettre de mieux appréhender l'exposition par voie alimentaire et mieux maîtriser le risque pour le consommateur de cette famille de molécules au travers de la fixation de limites maximales dans les denrées alimentaires.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Résidus et contaminants chimiques et physiques", réuni le 27 novembre 2002, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

QUE SONT LES PCB ?

Par le terme "PCB" on désigne les polychlorobiphényles qui sont des composés aromatiques chlorés. Ils représentent une famille de composés qui ont tous la même structure générique constituée d'un biphényle comportant jusqu'à cinq atomes de chlore en substitution des hydrogènes sur chaque phényle. Il existe un grand nombre de combinaisons différentes liées au nombre d'atomes de chlore et aux positions qu'ils occupent conduisant à 209 composés ou congénères avec des niveaux différents de toxicité.

¹ Données récentes sur l'évaluation des dangers liés à la présence de PCB dans l'alimentation. J.P. Cravedi et J.F. Narbonne. Décembre 2002.



QUELLE EST L'ORIGINE DE LA CONTAMINATION PAR LES PCB ?

Les PCB sont des mélanges industriels fabriqués et utilisés en agriculture et dans l'industrie dès les années 30. Leur présence dans l'environnement provient de cette utilisation, qui a commencé à être restreinte à des systèmes clos au cours des années 1970².

En effet, les PCB ont en commun une grande stabilité chimique et physique et une faible biodégradabilité qui expliquent qu'ils s'accumulent dans les organismes vivants constituant les chaînes alimentaires au sommet desquelles se trouve l'espèce humaine. Les niveaux de PCB en général diminuent dans l'environnement depuis les années 1980, en raison des mesures de réduction des utilisations, du contrôle de leur élimination et de l'atténuation naturelle.

La contamination des denrées alimentaires par les PCB a pour principales origines :

- la contamination historique de l'environnement (la plupart du temps liée aux activités anciennes), affectant surtout certains milieux aquatiques (par exemple la mer Baltique) ;
- des contaminations "accidentelles" liées à des déversements de quantités importantes par suite de fuites, d'explosions, d'incendies, de rejets fortuits ou de malveillance.

CLASSEMENT DES PCB

En se fondant sur l'étude des mécanismes d'action toxicologique des PCB, leurs mécanismes de transfert dans la chaîne alimentaire, leur biotransformation et leur rémanence dans l'environnement³, il est possible de classer les PCB en 3 catégories⁴

² La directive 96/69/CE concernant l'élimination des polychlorobiphényles (PCB) et des polychloroterphényles (PCT) dispose que tous les appareils contenant des PCB devront être mis hors service d'ici la fin de l'année 2010.

³ Données récentes sur l'évaluation des dangers liés à la présence de PCB dans l'alimentation. J.P. Cravedi et J.F. Narbonne. Novembre 2002.

⁴ Le classement actuel en 2 catégories, les PCB "dioxin-like" d'une part et les autres PCB d'autre part, n'est fondé que sur la prise en compte des effets tératogènes et ne se justifie plus lorsque l'on considère les autres propriétés toxicologiques des PCB (effets génotoxiques, promotion tumorale, effets stéroïdiens, thyroïdiens et neurotoxiques) qui dépendent du nombre et de la position des chlores.

selon le nombre et la position des chlores fixés sur la molécule, induisant des propriétés toxicologiques différentes.

- (1) Les congénères faiblement chlorés (de 1 à 3 chlores dits low-chlorinated ou PCB-LC) ayant une forte capacité à être métabolisés et activés par les monooxygénases ont comme effet de produire des adduits avec les protéines et avec l'ADN (en particulier les congénères non ortho-substitués) et d'induire des mécanismes de stress oxydatif. Ces congénères sont peu rémanents et peu présents dans les aliments.
- (2) Les congénères plus fortement chlorés non-ortho et mono-ortho substitués ayant une certaine affinité pour le récepteur Ah et induisant des effets toxiques comparables à ceux de la dioxine ont été classés comme "dioxin-like" (PCB-DL). Ces composés partiellement métabolisables sont relativement bien représentés dans les aliments même s'ils apparaissent en quantité beaucoup moins importante (de l'ordre du picogramme par gramme de matière grasse) que les PCB de la 3^{ème} catégorie.
- (3) Les congénères très fortement chlorés et donc majoritairement di-ortho-substitués ou PCB-OS sont très peu métabolisés et constituent, de loin, la fraction la plus abondante dans les aliments et les tissus humains (de l'ordre du nanogramme par gramme de matière grasse). Ils n'ont pas d'affinité pour le récepteur Ah mais se lient au récepteur CAR impliqué dans l'induction du cytochrome P450 2B. Ces congénères peuvent avoir une affinité relative pour les mêmes récepteurs ou cibles que les congénères PCB-DL (à l'exception du récepteur Ah). Ils présentent néanmoins une certaine spécificité d'action, en particulier comme promoteurs de cancérogenèse et comme inducteurs d'effets neurotoxiques et neurocomportementaux.

LES PCB "DIOXIN-LIKE"

Pour des raisons de mécanismes d'action toxique communs, certains PCB ont été classés "dioxin-like" (catégorie 2). En 1993, l'OMS attribuait un facteur d'équivalence toxique⁵ (TEF) à 14 congénères (y compris deux PCB di-ortho substitués, le 170 et le 180). En 1997, l'OMS réduisait cette liste à 12 congénères non-ortho et mono-ortho substitués (77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169 et 189). Les PCB 170 et 180 ne sont plus considérés comme "dioxin-like" (tableau récapitulatif en annexe).

⁵ La notion de TEF repose sur un postulat de base qui est que, pour les diverses molécules prises en compte, il est considéré un même effet dont l'origine (le mécanisme) est commune. Les facteurs d'équivalence toxiques (TEF) ont été développés pour répondre à la question : comment peut-on rendre compte de la toxicité d'un mélange complexe de molécules dont au moins un mécanisme d'action toxique est commun ? Les TEF représentent donc une valeur qui est utilisée pour pondérer la masse respective de chacun des constituants d'un mélange de façon à rendre compte de leur efficacité toxique relative par rapport à un effet donné. Cette valeur est définie par rapport à une molécule de référence (étalon) pour ses effets tératogène et cancérogène observés chez l'animal ; dans le cas des dioxines, furanes et PCB "dioxin-like", il s'agit de la 2,3,7,8 tétrachloro-dibenzo para-dioxine = TCDD ("dioxine" dite de Seveso). Le produit "TEF x masse du constituant" permet de calculer pour chaque constituant un équivalent toxique (TEQ). Les équivalents toxiques de tous les constituants du mélange sont ensuite additionnés et définissent en TEQ, la toxicité relative du mélange.

LES PCB INDICATEURS : PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153 ET 180

La sélection de congénères indicateurs, dits "PCB indicateurs", n'est pas basée au départ sur des considérations toxicologiques mais sur des données de persistance dans les chaînes alimentaires. On notera cependant que 5 des 7 PCB indicateurs sont des PCB di-ortho substitués, ce qui rend cette sélection également pertinente sur le plan toxicologique⁶.

Les PCB 138, 153 et 180 (di-ortho) sont particulièrement rémanents. Ils servent donc de base à la comparaison de différentes matrices contaminées.

A ces trois congénères particulièrement rémanents, d'autres PCB plus métabolisables ont été ajoutés [PCB 28 (mono-ortho), 52 (di-ortho), 101 (di-ortho) et 118 (mono-ortho, "dioxin-like")] car ils sont aussi retrouvés en quantité significative dans certains aliments contaminés.

Les PCB indicateurs sont dosables par des techniques n'impliquant pas nécessairement la spectrométrie de masse (contrairement aux PCB "dioxin-like").

RELATION ENTRE LES PCB ET LES DIOXINES ET FURANES

La présence de PCB dans les aliments n'a aucun lien direct avec la présence de dioxines et furanes, lesquelles sont un sous-produit des activités industrielles humaines, en particulier des opérations d'incinération ou de recyclage des métaux. Le seul lien éventuel entre les dioxines et furanes et les PCB est la présence de traces de furanes (PCDF) comme contaminants des PCB (les furanes se forment au moment de la synthèse des PCB), ou l'incinération de déchets industriels contenant des PCB dans des installations non conformes à la réglementation (il y a alors diffusion simultanée dans l'environnement de dioxines et furanes, pouvant être générées au cours de l'incinération, et de PCB).

En dehors donc de situations très particulières, il n'y a pas de relation entre la présence de PCB et de dioxines et furanes dans les aliments.

Concernant les PCB "dioxin-like", leur contribution à la contamination globale des denrées alimentaires par la somme des dioxines/furanes et PCB "dioxin-like" (exprimée en équivalents toxiques - TEQ total) est donc très variable. Les analyses réalisées récemment en Europe montrent que leur contribution peut aller de quelques pour cent dans certains œufs à plus de 80 % dans certains poissons. En France, dans des échantillons de lait, de viandes et de produits laitiers (prélevés entre 1998 et 2001), les valeurs disponibles montrent que la contribution moyenne des PCB "dioxin-like" au TEQ total est de 55 à 60 %. Il faut préciser qu'il ne s'agit ici que de valeurs moyennes car chaque scénario de contamination donne des rapports PCB/dioxines et furanes différents, pouvant aller au delà de 2000 % en cas de forte contamination par les PCB.

⁶ Environmental occurrence, abundance and potential toxicity of polychlorinated biphenyl congeners : considerations for a congener-specific analysis. V.A. McFarland and J.U. Clarke. Environ. Health Perspect. 1989, pp 225-239.

RELATION ENTRE LES PCB ET LES PCB "DIOXIN-LIKE"

En général, les PCB "dioxin-like" sont beaucoup moins abondants que les PCB indicateurs, lesquels sont moins métabolisés, et ne représentent que 10 à 20 % de la totalité des PCB en poids. Bien qu'il puisse y avoir une certaine proportionnalité entre les teneurs en PCB indicateurs et en PCB "dioxin-like", il n'y a pas de rapport stable, celui-ci dépendant du mélange industriel polluant et de la métabolisation subie dans les organismes de la chaîne alimentaire.

CORRELATION ENTRE LES TENEURS DES DIFFERENTS CONGENERES DE PCB

D'après les études effectuées, les 7 congénères indicateurs représentent environ 50 % de l'ensemble des congénères de PCB présents dans les aliments d'origine animale et dans les tissus humains. Ces 7 PCB indicateurs, reconnus pour être persistants dans les chaînes alimentaires et présenter des propriétés toxicologiques importantes en raison de leur niveau de chloration, apparaissent comme représentatifs de la contamination de l'environnement et des denrées alimentaires. L'analyse de ces 7 PCB indicateurs dans les aliments (étude type "panier de la ménagère") devrait permettre d'évaluer et de rendre compte de l'exposition de la population à l'ensemble des PCB.

FIXATION D'UNE VALEUR TOXICOLOGIQUE DE REFERENCE POUR LES PCB

Historique

En 1990, l'OMS proposait pour la première fois une DJT pour les dioxines et furanes de 10 pg TEQ/kg p.c./j. Des limites maximales en dioxines et furanes avaient alors été proposées par les autorités de différents pays pour certains aliments, en particulier pour le lait, vecteur principal d'exposition.

Le problème réglementaire concernant les PCB "dioxin-like" s'est en fait posé à partir de 1998 quand l'OMS a décidé d'inclure les PCB "dioxin-like" dans la dose journalière tolérable (DJT) concernant les dioxines et furanes fixée à 1-4 pg TEQ_{OMS}/kg p.c./j. L'inclusion des PCB-"dioxin-like" dans la DJT fixée pour les dioxines et furanes et exprimée en TEQ, a donc changé en quelque sorte les règles du jeu.

Puis, en 2001, le JECFA⁷ a fixé une dose mensuelle tolérable provisoire (DMTP) pour les dioxines et furanes et les PCB "dioxin-like" à 70 pg TEQ_{OMS}/kg p.c./mois (soit une DJT⁸ de 2,33 pg TEQ_{OMS}/kg p.c./j).

⁷ JECFA, Summary of the fifty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert committee on Food additives. Rome, 5-14 June 2001.

⁸ On peut dissocier la DJT proposée par le JECFA de 2,33 pg TEQ_{OMS}/kg/j en deux "crédits toxicologiques" relatifs aux dioxines et furanes d'une part et aux PCB "dioxin-like" d'autre part. Si la valeur cible pour l'exposition aux dioxines et furanes est de 1 pg TEQ_{OMS}/kg/j, l'objectif pour les PCB "dioxin-like" devrait donc être de 1,33 pg TEQ_{OMS}/kg/j. Cette recommandation permet de rester en cohérence avec la DJT relative à l'évaluation des risques en terme de santé publique tout en permettant une meilleure appréciation des efforts de réduction des sources spécifiques.

En 1998-1999, une tâche SCOOP européenne a été entreprise pour étudier les courbes de fréquence des dioxines et furanes dans les catégories d'aliments en Europe en vue d'établir des limites maximales dans les aliments⁹. Ces limites maximales en dioxines et furanes dans les aliments ont été mises en application le 1^{er} juillet 2002.

Evolution vers une DJT pour les PCB

Officiellement, l'OMS n'a jamais fixé de DJT pour les PCB ; seuls certains pays (en particulier la France et le Canada) avaient fixé des DJT au niveau national et établi des valeurs limites dans des aliments. Les données de contamination par les PCB, recueillies dans le cadre de plans de surveillance, étaient basées sur des analyses chimiques prenant en compte l'ensemble des congénères détectables. Les résultats étaient alors exprimés en poids équivalant à des mélanges commerciaux connus (Aroclor 1254¹⁰, Phénoclor DP6), sans catégorisation des classes de congénères.

Cependant, comme les profils des congénères retrouvés dans les aliments étaient sensiblement différents de ceux présents à l'origine dans les mélanges commerciaux (disparition des congénères les moins chlorés métabolisés par les organismes), de nombreux résultats ont été exprimés comme la somme des congénères les plus fréquemment retrouvés dans les aliments dits "PCB indicateurs".

Il s'avère donc aujourd'hui indispensable de reconstituer une base de données sur la contamination des aliments par les PCB prenant en compte la catégorisation des congénères.

Proposition d'une DJT pour l'ensemble des PCB

En 2002, l'OMS a proposé de fixer une DJT pour l'ensemble des PCB à 0,02 µg/kg p.c./j en équivalent Aroclor 1254, fondée sur des études chez le singe sur la base d'effets neurocomportementaux et immunologiques. En considérant que dans les aliments les 7 PCB indicateurs représentent au moins la moitié des PCB totaux, un facteur multiplicatif de 2 pourra être adopté pour comparer les expositions basées sur les 7 congénères indicateurs à la DJT exprimée en Aroclor.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments estime que :

- 1 en raison de leur persistance dans l'environnement, de leur présence en quantité significative dans les aliments et de leurs propriétés toxicologiques importantes, les 7 PCB indicateurs 28, 52, 101, 118, 138, 153 et 180 peuvent être considérés comme :
 - d'une part, représentatifs de la contamination alimentaire par l'ensemble des congénères de PCB ;
 - d'autre part, représentatifs de l'impact toxicologique sur la santé humaine ;

⁹ En mai 2001 le Comité scientifique européen pour l'alimentation humaine a adopté un avis dans lequel il fixait une dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) de 14 pg TEQ_{OMS} /kg p.c./sem pour les dioxines et furanes et les PCB "dioxin-like".

¹⁰ Frame G.M. The current state-of-the-art of comprehensive, quantitative, congener-specific PCB analysis, and what we know about the distributions of individual congeners in commercial Aroclor mixtures. Robertson and Hansen, eds. PCBs. Copyright 2001, the University press of Kentucky. ISBN 0-8131-2226-0.

- 2 la DJT de 0,02 µg/kg p.c./j en équivalent Aroclor 1254 proposée par l'OMS pour l'ensemble des PCB peut être retenue comme valeur toxicologique de référence. Les résultats d'analyse basés sur les 7 PCB indicateurs seront multipliés par 2 pour être exprimés en équivalent Aroclor. Les expositions calculées seront alors comparées à la DJT ;
- 3 il convient de rechercher dans les aliments à la fois les PCB "dioxin-like" et les PCB indicateurs. Les données ainsi collectées doivent aboutir à la constitution de courbes de fréquence des concentrations dans les différents aliments d'une part des PCB "dioxin-like" et d'autre part des PCB indicateurs. Ces données permettront l'établissement de valeurs limites concernant d'une part, le groupe dioxines/furanes/PCB "dioxin-like" et d'autre part, les PCB indicateurs, par référence aux deux DJT spécifiques respectivement fixées et proposée par l'OMS ;
- 4 la réduction des sources de PCB entraîne une diminution de la contamination alimentaire tant par les PCB "dioxin-like" que par les PCB indicateurs. L'analyse des PCB indicateurs est donc adaptée au suivi en routine de la contamination par les PCB ;
- 5 en revanche, une telle réduction des sources de PCB ne peut pas être corrélée à une diminution simultanée des teneurs en dioxines et furanes. En conséquence, la gestion des risques liés à ces deux familles de contaminants chlorés est nécessairement distincte.

Il convient de signaler la volonté de l'OMS d'inclure prochainement des composés polybromés, agissant selon le même mécanisme d'action toxicologique (récepteur Ah), dans la DJT fixée pour les dioxines/furanes/PCB "dioxin-like", en affectant des TEF aux congénères bromés les plus toxiques. Dans ce cas également, l'établissement d'une base de données de contamination spécifique dans les différents aliments sera nécessaire, les sources de pollution étant différentes.

Martin HIRSCH

Annexe

**Tableau récapitulatif des congénères de PCB généralement pris en compte
dans les évaluations de l'exposition par voie alimentaire**

PCB (n° IUPAC)		PCB indicateur	PCB dioxin-like	WHO-TEF 1994 ¹⁾	WHO-TEF 1997 ²⁾	
28	2,4,4'-trichlorobiphényl	X				mono-ortho PCB
52	2,2',5,5'-tetrachlorobiphényl	X				di-ortho PCB
77	3,3',4,4'-tetrachlorobiphényl		X	0,0005	0,0001	non-ortho PCB
81	3,4,4',5-tetrachlorobiphényl		X	0,0001	0,0001	non-ortho PCB
101	2,2',4,5,5'-pentachlorobiphényl	X				di-ortho PCB
105	2,3,3',4,4'-pentachlorobiphényl		X	0,0001	0,0001	mono-ortho PCB
114	2,3,4,4',5-pentachlorobiphényl		X	0,0005	0,0005	mono-ortho PCB
118	2,3',4,4',5-pentachlorobiphényl	X	X	0,0001	0,0001	mono-ortho PCB
123	2',3,4,4',5-pentachlorobiphényl		X	0,0001	0,0001	mono-ortho PCB
126	3,3',4,4',5-pentachlorobiphényl		X	0,1	0,1	non-ortho PCB
138	2,2',3,4,4',5'-hexachlorobiphényl	X				di-ortho PCB
153	2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphényl	X				di-ortho PCB
156	2,3,3',4,4',5-hexachlorobiphényl		X	0,0005	0,0005	mono-ortho PCB
157	2,3,3',4,4',5'-hexachlorobiphényl		X	0,0005	0,0005	mono-ortho PCB
167	2,3',4,4',5,5'-hexachlorobiphényl		X	0,00001	0,00001	mono-ortho PCB
169	3,3',4,4',5,5'-hexachlorobiphényl		X	0,01	0,01	non-ortho PCB
170	2,2',3,3',4,4',5-heptachlorobiphényl			0,0001		di-ortho PCB
180	2,2',3,4,4',5,5'-heptachlorobiphényl	X		0,00001		di-ortho PCB
189	2,3,3',4,4',5,5'-heptachlorobiphényl		X	0,0001	0,0001	mono-ortho PCB

¹⁾ Ahlborg *et al* (1994). Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs. Report on a WHO-ECEH and IPCS Consultation, December 1993. Chemosphere, 28,1049-1067.

²⁾ Van den Berg *et al* (1998). Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and for wildlife. Environ. Health Perspect., 106 (12), 775.