

Polluants Organiques Persistants

I-Définition :

Les Polluants Organiques Persistants ou POP =l'ensemble de la catégorie de produits chimiques qui partagent des propriétés communes :

- Faible biodégradabilité (persistance)
- Capacité à s'accumuler dans la chaîne alimentaire (bioaccumulation/bioamplification)
- Transport sur de longues distances
- Effets toxiques à très faible dose

II-Source d'exposition :

- **Origine alimentaire** : principale voie d'exposition 90% ; poissons, viandes, œufs, produits laitiers, végétaux.
- **Origine environnementale** : air, eau et sols contaminés.
- **Origine professionnelle** : Les travailleurs des exploitations agricoles (pesticides), des usines chimiques et de l'incinération (dioxine) et populations riveraines de ces activités.

III- Classification des POPs :

12 POPs « la sale douzaine » en 2001+ 9 nouveaux POPs en 2010 = 21 POPs qui se répartissent en trois catégories :

- Des Sous-produits de processus de combustion et de production industrielles (produits non intentionnellement) : Dioxines et Furannes .
- Des produits chimiques industriels : hexachlorobenzène (HCB) et polychlorobiphényles (PCB).
- Des pesticides : Aldrine, Dieldrine, Endrine, Heptachlore, Chlordane, DDT, Mirex, Toxaphène.

| Production et utilisation Intentionnelles | | Production Non intentionnelle (sous-produits) : |
|---|---|---|
| Pesticides | Produits chimiques industriels | |
| <ul style="list-style-type: none"> ✓Aldrine ✓Dieldrine ✓Endrine ✓Chlordane ✓Heptachlore ✓Hexachlorobenzène (HCB) ✓Toxaphène ✓Mirex ✓DDT ✓α- Hexachlorocyclohexane ✓β- Hexachlorocyclohexane ✓Chlordécone ✓Lindane, | <ul style="list-style-type: none"> ✓Polychlorobiphényles (PCB) ✓Hexabromobiphényle, ✓Hexabromodiphényléther et heptabromodiphényléther, ✓Tétrabromodiphényléther et le pentabromodiphényléther, ✓Acide perfluorooctane sulfonique et ses sels , le fluorure de perfluorooctane sulfonyle | <ul style="list-style-type: none"> ✓ dioxines ✓ Furanes. ✓ Pentachlorobenzène, |

Polluants Organiques Persistants

1) Produits chimiques industriels : Polychlorobiphényles (PCB) :

A-Structure:

Le terme de PCB désigne une famille de composés organochlorés de synthèse de haut poids moléculaire de formule chimique $C_{10}H_{(10-n)}Cl_n$ formées de deux cycles aromatiques (biphényl), qui peut contenir entre **1 et 10** atomes de chlore placés en diverses positions.

B-Toxicocinétique:

- **Absorption:** Elle se fait essentiellement via l'alimentation, mais aussi par inhalation ou passage percutané en milieu professionnel ou lors d'accidents.
- **Distribution:** Tissus gras (tissu adipeux, SNC, foie...)
- **Métabolisme:** Ils sont partiellement biotransformés en oxyde d'aryl intermédiaires réactifs
- **Élimination:** Une partie est éliminée via les selles et moindrement dans les urines (forme inchangée ou hydroxylée). Les PCB les plus lourds (comportant plus d'atomes de chlore tel que les heptachlorobiphényles) sont les moins éliminés.

C-Toxicité :

Les principales intoxications décrites chez l'homme concernent des cas d'ingestion répétée d'aliments pollués accidentellement par 800 à 1000 mg/kg de PCB eux même contaminé par d'autres substance telles que des polychlorodibenzofuranes et des dioxines.

- **Exposition aiguë :** chloracné, de troubles oculaires (hyperhémie conjonctivale, pigmentation, oedèmes et kystes conjonctivaux), des perturbations neurologiques, digestifs et d'asthénie. Ces effets peuvent aussi être occasionnés lors de rejets accidentels et d'activités professionnelles.
- **Exposition chronique** à de faibles doses peut être à l'origine de divers dysfonctionnements : Perturbateurs endocriniens ; Effets cancérigènes (agents cancérigènes probables pour l'homme: Groupe 2A), Effets neurocomportementaux, hépatomégalie, des modifications des enzymes hépatiques, ictères, Rashes cutanés, chloroacné.

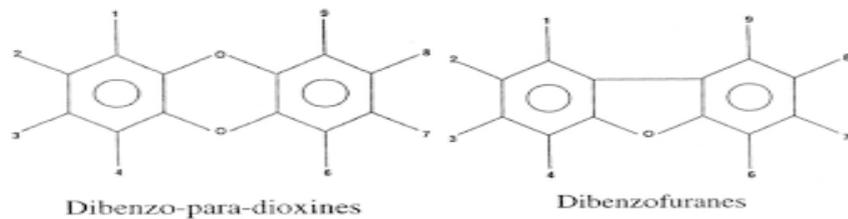
Polluants Organiques Persistants

2) Produits chimiques non intentionnelle :

Dioxines et Furanes= des composés aromatiques polycycliques oxygénés portant de 1 à 8 atomes de chlores de structure proches.

Deux grandes catégories de composés selon le nombre et la position des atomes de chlore, ainsi que la disposition relative des cycles aromatiques :

- Polychlorodibenzo-para-dioxines (PCDD)
- Polychlorodibenzofuranes (PCDF).



le plus connue est **2,3,7,8-Tétra-Chloro-Dibenzo *para*-Dioxine (TCDD)** dit dioxine de « Seveso » ; il est aussi le plus toxique.

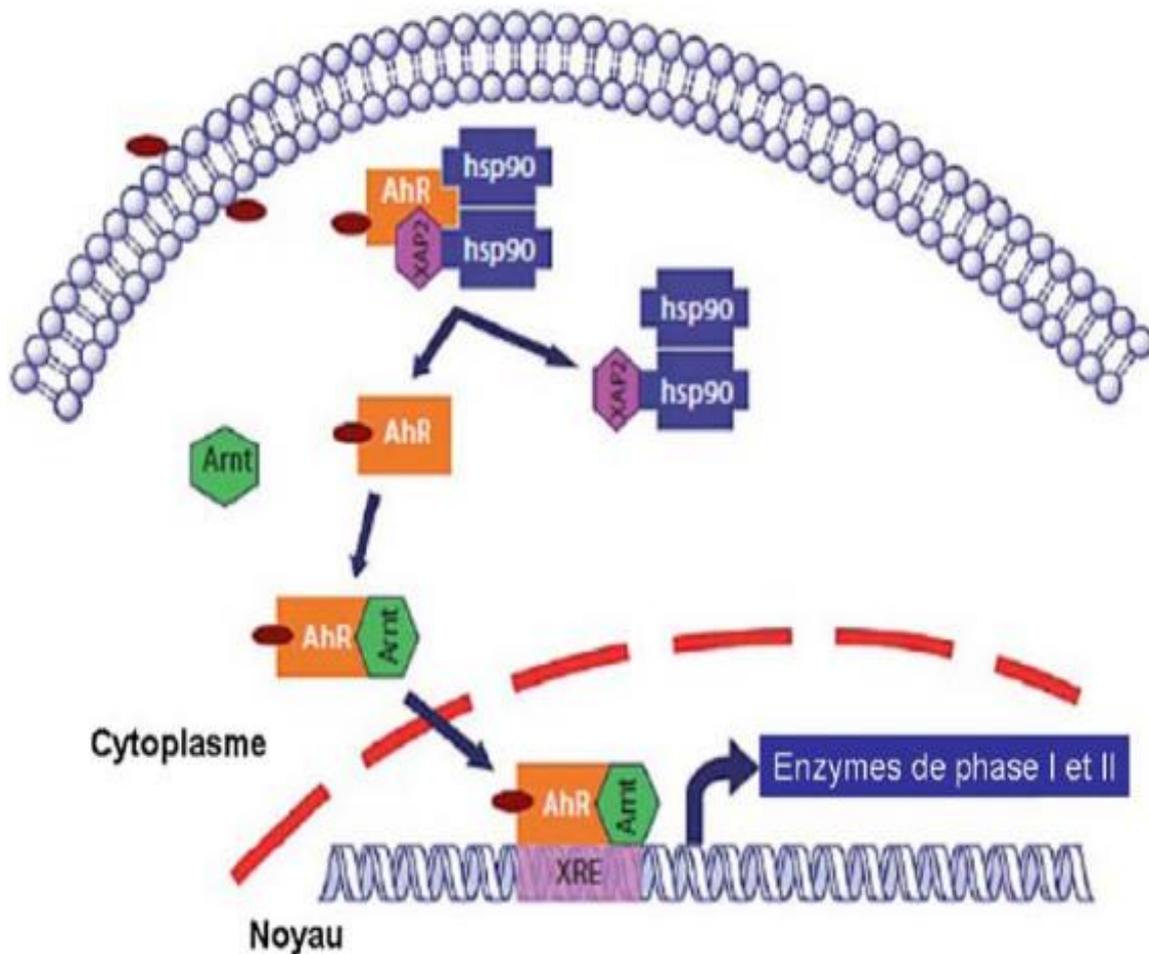
A-Principes de production :

Les Dioxines et les furanes n'ayant pas d'applications industrielles ne sont donc pas fabriqués, ils résultent de réactions de condensations ou de réarrangement moléculaires au cours de processus thermiques : la combustion incomplète (entre 300 et 600°C) de composés organiques en présence de Cl en présence de catalyseurs métalliques. En particulier lors de:

- Sous-produits des composés organochlorés et des BPC
- Incinérations de déchets ménagers/ hospitaliers : (la principale source de dioxines dans l'air).
- Industrie sidérurgique : Industrie des métaux non ferreux (cuivre)
- Transport routier, diesel et essence .
- Combustion de charbon de bois (barbecue).
- Combustion des cigarettes : jusqu'à 2 pg de TCDD par cigarette;
- Combustions accidentelles des biphenyl polychlorés des transformateurs;
- Production de pâte à papier;

Polluants Organiques Persistants

B-Mécanisme d'action



1-Dans le cytoplasme cellulaire: dioxine se lie au récepteur Ah : Aryl hydrocarbone. qui, à l'état de repos, forme un complexe avec une protéine de choc thermique Hsp90.

2-La liaison de la dioxine à AhR entraîne une dissociation de ce complexe. L'association AhR-dioxine migre alors vers le noyau où elle se lie à la protéine AhRnt (Ah Receptor Nuclear Translocator).

3-Dioxine- AhRnt va se fixer à diverses séquences d'ADN appelées "éléments de réponse aux xénobiotiques" (XRE)

4-Effets cellulaire:

- Stress oxydatif
- Contrôle du cycle cellulaire
- Production de cytP450

Polluants Organiques Persistants

C-Symptomatologie :

- ❑ **Effets généraux :** lors d'expositions aiguës et comprennent
 - Atteinte de la peau : chloracné (visage et au tronc) laissant des cicatrices
 - Altération des nerfs périphériques : des fourmillements et des anomalies de réflexes.
- ❑ **Effets immunologiques:** modification du nombre de lymphocytes et une diminution des réactions à certains allergènes. Ces modifications semblent régresser plusieurs années après arrêt de l'exposition.
- ❑ **Effets neurologiques:** Les dioxines entraînent des dysfonctionnements sexuels, des céphalées, des neuropathies, des troubles sensoriels du sommeil, dépression
- ❑ **Effets cancérogène:** Les dioxines provoquent un excès de cancers sans localisation spécifique: cancers du sang (lymphomes, myélomes), des sarcomes des tissus mous, des tumeurs des poumons et du foie. la 2,3,7,8-TCDD a été classée cancérogène pour l'homme (Groupe 1).
- ❑ **Effets sur la reproduction**
 - Malformations : spina bifida ou becs de lièvre.
 - Modification du rapport des sexes dans la descendance (population de seveso)
 - Action foetotoxique : hyperpigmentation de la peau et des gencives, une hypertrophie gingivale et des signes de retard de croissance intra-utérin mais également des retards persistants du développement psychomoteur.

C-Toxicologie analytique:

- **Extraction :** méthode de Soxhlet ou encore par sonication dans un solvant approprié
- **Purification :** Les PCDD/F et les PCB peuvent être purifiés dans des colonnes d'alumina ou par le passage dans différents types de colonnes telles que la silice, le fluorisil et le charbon).
- **Détection et dosage :**
 - ✓ Echantillon doit subir une séparation des composés par un système phase liquide comme : HPLC ou phase gazeuse comme la Chromatographie Gazeuse (CG)
 - ✓ Détecteur de fluorescence, UV, ou à barrette diode
 - ✓ Détecteurs de type ionisation de flamme, détecteur à capture d'électron ou Photoionisation
 - ✓ CG couplée à la spectrométrie de masse (CG-SM) apparaît sans conteste comme la meilleure alliance pour l'analyse des POPs.

Polluants Organiques Persistants

3) Pesticides :

Ce sont des produits destinés à assurer la destruction ou à prévenir l'action des animaux, végétaux, microorganismes ou virus nuisibles.

A-Classification :

La classification est complexe, elle regroupe plus de 900 substances actives et 8800 spécialités commerciales. Il existe une multitude de pesticides qui varient selon la structure chimique, les groupes fonctionnels et l'action biologique et toxique.

❑ Classification selon la nature chimique

- ✓ Pesticides minéraux : Phosphore de Mg, ...
- ✓ Pesticides organiques: Organochlorés, Organophosphorés, Carbamates, Pyréthrinoides,

❑ Classification selon leurs cibles

- ✓ Insecticides: OC, OP, carbamate, pyréthrinoides, bromure de méthyl ...
- ✓ Herbicides: Composés d'As, Phytohormones,
- ✓ Fongicides: dithiocarbamates, dérivés du benzène(HCB)...
- ✓ Rodenticides: Anticoagulants (warfarine)...
- ✓ Autres: nématocides, taupicides, ...

❑ Classification de L'OMS :

La classification des pesticides recommandés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en fonction des risques et les directives pour la classification publiées par cette organisation (OMS, 1996) classe les produits industriels selon le risque aigu qu'ils présentent pour l'homme en fonction des catégories ci-après:

- ✓ Catégorie IA: extrêmement dangereux;
- ✓ Catégorie IB: très dangereux;
- ✓ Catégorie II: modérément dangereux;
- ✓ Catégorie III: peu dangereux.

Les produits non identifiés devraient toujours être considérés comme les plus dangereux dans la classification des dangers de L'OMS.

B-Législation des pesticides :

Tous les produits phytosanitaires sont soumis à une Autorisation de Mise sur le Marché.

Les teneurs en pesticides sont surveillées en permanence et font l'objet d'une réglementation

■ Dose journalière admissible (DJA en mg/kg/j)

Pour chaque substance active retenue :Quantité maximale de produit pouvant être absorbée quotidiennement par l'homme au cours de toute sa vie, sans apparition d'effet quelconque.

■ Limites maximales de résidus (LMR en mg/kg)

Quantité maximale autorisée de résidus de pesticides pouvant se trouver sur une denrée alimentaire .

Polluants Organiques Persistants

IV-Pesticides organochlorés :

Les organochlorés (OC) dits « pesticides de première génération » sont des insecticides d'ingestion ou de contact dérivés chlorés d'hydrocarbures cycliques ou aromatiques.

Organochloré = composé organique auquel on a substitué 1 ou plusieurs atomes d'H / atomes de Cl



A- Propriétés physico-chimiques :

- Poudres blanches ou jaunâtres plus ou moins cristallisées
- PM élevé.
- 6 à 12 substitutions par des atomes de chlore, responsables d'une stabilité chimique très élevée (très peu ou non biodégradables).
- Excellente affinité pour les sols riches en matières organiques (rémanence).
- Peu ou pas solubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques.
- Faible tension de vapeur (considérés comme de négligeables contaminants de l'air).
- Fort pouvoir bio-accumulatif et lipophilie marquée : accumulation dans les tissus gras des organismes vivants et dans la chaîne alimentaire.

B- Toxicocinétique :

1) Absorption :

Les OC peuvent être absorbés aussi bien par voie digestive que par voie percutanée ou respiratoire.

- **Voie digestive (>90%)** : l'intoxication par cette voie est surtout volontaire ou survient suite à l'ingestion d'aliments contaminés.
- **Voie percutanée (~10%)** : l'absorption par cette voie est augmentée par la sudation et les solvants organiques vecteurs.
- **Voie pulmonaire** : l'absorption respiratoire des OC est fonction de la taille des poussières ou des gouttelettes d'aérosol et est favorisée par l'hyperventilation.

2) Distribution : Les OC sont majoritairement transportés par l'albumine et les lipoprotéines : **LDL ,VLDL**.

Ils se distribuent et s'accumulent dans les tissus gras (tissu adipeux de soutien, SNC, foie...) qui représentent donc des sites de stockage. A titre d'exemple, la demi-vie du DDT est de 6 à 12 mois. Les OC franchissent la membrane placentaire et passent dans le lait maternel.

Polluants Organiques Persistants

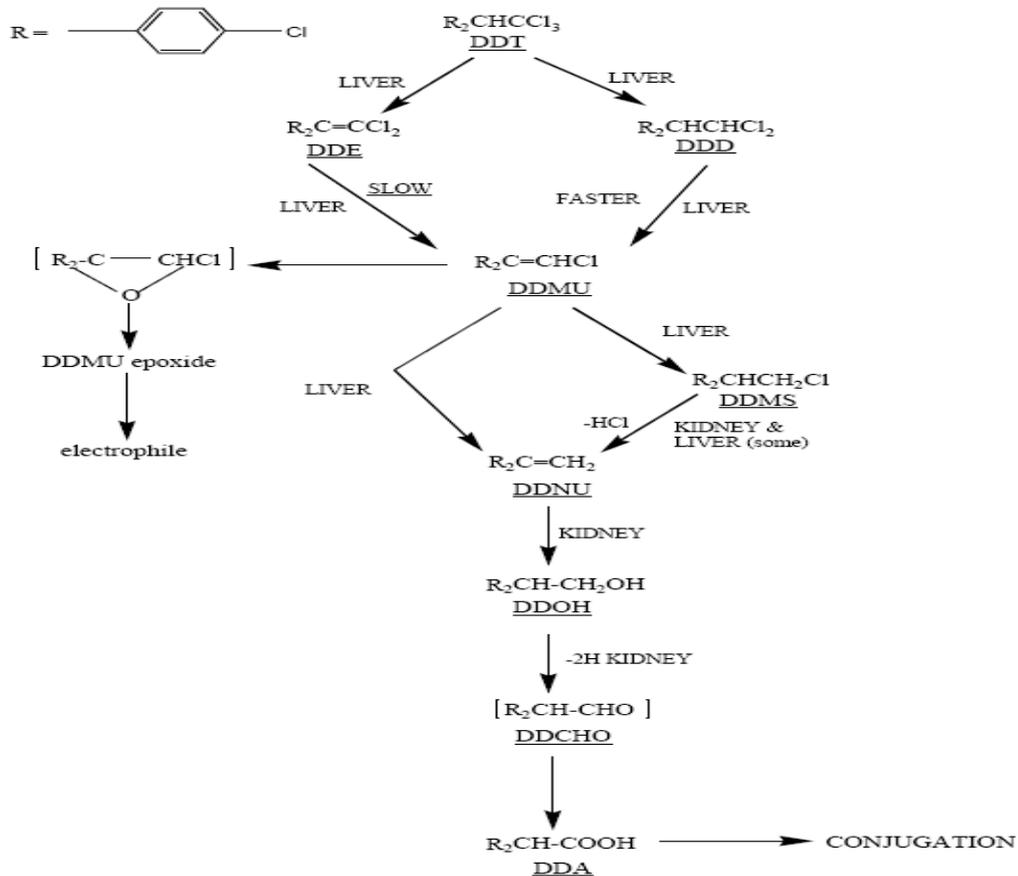
3) Métabolisme :

Le métabolisme des OC est majoritairement hépatique. Certains OC se transforment en un dérivé liposoluble et plus toxique. D'autres sont directement transformés en produits hydrosolubles éliminés dans les urines.

Exemple : le métabolisme du **DDT** est à la fois un processus de détoxification et de bioactivation. Il se fait selon 2 voies :

- **Voie rapide :** DDT (déchloration) → DDD : DichloroDiphénylDichloréthane → DDA : acide DichloroDiphenyl Acétique (métabolite urinaire).
- **Voie lente :** DDT (déhydrochloration) → DDE : DichloroDiphényldichlorÉthylène (métabolite à cinétique lente et donc cumulatif).

Figure 3-3a. Model I Metabolic Scheme for DDT*



*Adapted from Peterson and Robinson 1964

4) Elimination :

OC sont lentement éliminés de leurs sites de stockage lorsque toute exposition cesse ; le jeûne pourrait les remettre en circulation.

L'élimination est surtout fécale avec possibilité, pour certains, de cycle entéro-hépatique. En revanche, les métabolites hydroxylés sont éliminés par voie rénale comme le DDA qui servira d'indice d'exposition.

Polluants Organiques Persistants

C- Mécanisme d'action toxique :

1) Action sur SNC :

Les OC exercent leur toxicité principalement sur le SNC :

- Inhibition de la pompe Na^+/K^+ ATPase à l'origine d'une perturbation de la transmission de l'influx nerveux.
- Fixation au niveau d'un site hydrophobe de la calmoduline, affectant sa capacité à transporter les ions calciques et inhibant secondairement la pompe $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ /ATPase (enzyme associée aux phosphorylations oxydatives et à l'homéostasie calcique).
- Lindane et la Chlordécone inhiberaient les récepteurs GABAergiques (GABAA).
- Augmentation des taux d'aspartate et de glutamate à l'origine de : tremors, convulsions, hyperthermie, oedème cérébral...
- Dieldrine inhiberait le transfert des électrons au niveau mitochondrial et de ce fait engendrerait une génération accrue de radicaux libres (principalement O_2°) à l'origine de l'induction de phénomènes apoptotiques initiant ou favorisant la genèse de la maladie de Parkinson.

2) Action sur le foie :

Les OC sont de puissants inducteurs enzymatiques (CYP2B, CYP3A) et auto-inducteurs modification du métabolisme de substances endogènes ou d'autres xénobiotiques (médicaments, produits industriels et agricoles...), inefficacité thérapeutique, dommages oxydatifs (nécrose hépatocytaire...).

3) Action sur le système endocrinien :

Les OC se fixent sur les récepteurs stéroïdiens (complexe [récepteur-HSP90]), atteignent le noyau et agissent comme modificateurs transcriptionnels (voies métaboliques oestrogéniques).

4) Action cancérogène :

De nombreux OC induisent des adénomes et des carcinomes hépatiques par effet promoteur, presque exclusivement chez la souris. DDT, HCH, HCB → groupe 2B / Aldrine, Dieldrine, endrine → groupe 3

D- symptomatologie :

1) Intoxication aigue :

- La projection cutané-muqueuse provoque des brûlures chimiques d'intensité habituellement modérée, sous forme d'un érythème simple.
- L'inhalation de poussières ou d'aérosols concentrés entraîne des signes irritatifs ORL et trachéo-bronchiques, surtout chez les sujets sensibles accompagnés de conjonctivite.
- L'ingestion de doses toxiques entraîne :
 - ✓ Des troubles digestifs : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées.
 - ✓ Des signes neurologiques : céphalées, agitation, désorientation, paresthésies (langue, lèvres, visage) voire crises convulsives et coma. On peut également observer : hyperexcitabilité myocardique, acidose métabolique, dépression respiratoire, atteinte hépatique, tubulopathie rénale liée à la myoglobulinurie (rhabdomyolyse).

Evolution : la guérison sans séquelles est la règle, mais des hépatites cytolytiques spontanément résolutive ont été rapportées dans les suites d'intoxications aiguës graves avec le Lindane.

Polluants Organiques Persistants

2) Intoxication chronique :

Les OC sont des toxiques cumulatifs. L'absorption répétée de faibles doses chez l'utilisateur professionnel peut entraîner :

- Des signes peu spécifiques : céphalées, nausées, vertiges, asthénie, troubles de mémoire, perte de la libido.
- Des manifestations cutanées : érythème prurigineux, eczéma de contact, chloracné.
- Des troubles neurologiques : tremblements, ataxie, modifications paroxystiques de l'EEG, polynévrites...
- Des effets hépatotoxiques : induction enzymatique, hépatomégalie, nécrose tissulaire, tumeurs hépatiques.
- Des effets hématologiques : aplasie médullaire avec anémie, neutropénie, lymphopénie et thrombopénie diversement associées.
- Des cancers : la Chlordécone et le Toxaphène sont classés comme potentiellement cancérogènes.

E-Traitement :

1) Décontamination :

- ✓ En cas d'accident de pulvérisation : décontamination cutanée par déshabillage, douche et savonnage.
- ✓ En cas d'ingestion : les vomissements provoqués et le lavage gastrique sont contre-indiqués vu le risque d'aspiration bronchique. Ils ne peuvent être pratiqués que si le solvant vecteur n'est pas de type pétrolier et que si le sujet est conscient.

2) Traitement symptomatique :

- ✓ Oxygénothérapie.
- ✓ Convulsions : Diazépam ou Clonazépam en IV, intubation endotrachéale, ventilation.
- ✓ Correction de l'acidose par alcalinisation.
- ✓ La Choléstyramine interrompt le cycle entéro-hépatique et augmente l'excrétion digestive des OC.
- ✓ Du fait des troubles possibles de l'excitabilité cardiaque, les adrénérgiques sont proscrits.

Polluants Organiques Persistants

F-Analyse toxicologique :

- 1) **Extraction** :Les OC peuvent être extraits par différents solvants : éther de pétrole, acétone, xylène...
- 2) **Purification** :L'extrait est filtré sur une membrane en fibres de verre et concentré à un faible volume. Par la suite, l'extrait est purifié par passage sur une colonne de florisil.
- 3) **Détection** :

Méthodes colorimétriques:

- **Réaction de FUJIWARA ROSS pour les dérivés chlorés** : à la pyridine
- **Réaction de PEARCE pour les dérivés benzéniques**
- **Réaction pour l'HCH** : extraction par le dichlorométhane.

Méthode chromatographique :_CCM

- **Extraction** : éther de pétrole.
 - **Récupération** : méthanol.
 - **Migration** : éther/méthanol.
 - **Révélation** : irradiation UV (254 nm) après pulvérisation du **réactif de MITCHELL** (nitrate d'argent, phénoxyéthanol, acétone).
- 4) **Dosage**: par GC /détecteur à capture d'électrons ou couplée à un spectromètre de masse. Ces méthodes sont plus spécifiques et sensibles.