

III

Effets toxiques chez l'homme

10

Évaluation de l'imprégnation humaine

Les progrès analytiques réalisés au cours des dernières décennies permettent actuellement de détecter les congénères PCDD et PCDF à des concentrations de l'ordre du pg (ppt) dans diverses matrices biologiques, dont les tissus humains (Schechter, 1998 ; Jensen, 1987). En appliquant ces méthodes de dosage, il est actuellement possible d'évaluer biologiquement l'imprégnation humaine par les dioxines (Schlatter, 1994 ; Greim et coll., 1995 ; Larsen, 1995). Le but du présent chapitre est de résumer l'ensemble des données disponibles concernant l'intérêt et les limites du dosage des dioxines dans le sang, le lait maternel ou le tissu graisseux sous-cutané ou abdominal en vue d'évaluer l'imprégnation humaine par ces substances.

La première mesure des dioxines chez l'homme fut réalisée par Robert Baughman au début des années soixante-dix (Schechter, 1998). Ce chercheur démontra la présence d'importantes concentrations (1 450 pg TEQ/g ou ppt) de 2,3,7,8-TCDD dans la fraction graisseuse du lait maternel de femmes du Sud-Viêt Nam exposées à l'agent orange, un mélange de phénoxy-herbicides utilisés comme défoliant et contaminés par de la 2,3,7,8-TCDD (Baughman et Meselson, 1973). Ultérieurement, le dosage de divers congénères PCDD et PCDF dans différents tissus biologiques permit de confirmer la contamination par des dioxines des victimes de l'accident de Yusho en 1978 (Rappe, et coll., 1978) et de démontrer la présence de congénères PCDD et PCDF dans le sang de travailleurs affectés à la production de chlorophénols (Rappe et coll., 1982). C'est au début des années quatre-vingt que furent réalisées les premières mesures de 2,3,7,8-TCDD dans des échantillons de tissus adipeux, prélevés chez des vétérans de la guerre du Viêt Nam considérés par les autorités américaines comme ayant été exposés à l'agent orange (Gross et coll., 1984), ainsi que chez des pompiers exposés aux dioxines (essentiellement de type PCDF) lors de l'incendie d'un transformateur contenant des PCB dans un bâtiment du gouvernement à Binghamton, New York en 1981. C'est à cette occasion également que l'on documenta pour la première fois la présence, jusque-là insoupçonnée, de dioxines dans les tissus biologiques (sang et tissu adipeux) d'un échantillon de la population générale américaine servant de groupe témoin. Ces diverses études ont clairement mis en évidence le caractère persistant de certains congénères PCDD et PCDF. Une charge corporelle

élevée en 2,3,7,8-TCDD a en effet été documentée près de trente ans après la fin de l'exposition au sein de certains groupes fortement exposés dans le cadre professionnel ou environnemental. Pour des expositions plus faibles ou impliquant des congénères moins persistants (congénères moins substitués), diverses études ont démontré que les concentrations se normalisent généralement en un laps de temps plus court compris entre quelques mois et quelques années suggérant que chaque congénère subit un métabolisme particulier.

C'est à la suite de l'incendie de Binghamton que furent introduites les bases conceptuelles permettant d'estimer la toxicité globale du mélange complexe de PCDD et de PCDF présents dans diverses matrices. Il fut en effet demandé aux autorités et aux scientifiques américains de l'époque d'établir des normes qui permettraient d'autoriser l'utilisation des bâtiments contaminés lors de l'incendie. Sur la base d'études réalisées *in vivo* et *in vitro* ainsi que d'estimations théoriques, un facteur de toxicité relative vis-à-vis de la 2,3,7,8-TCDD fut attribué à chacun des 7 congénères PCDD et aux 10 congénères PCDF. Ces facteurs d'équivalences ou TEF (*dioxin toxic equivalency factor*) sont couramment sujets à des modifications en fonction de l'évolution des connaissances de la toxicité relative de chacun des congénères. La valeur du facteur d'équivalence est comprise entre 1 pour les congénères les plus actifs ou ayant une toxicité comparable à la 2,3,7,8-TCDD et 0,0001 pour les congénères les moins actifs. L'activité biologique et/ou toxique du mélange est calculée en réalisant la somme de la concentration de chacun des congénères préalablement multipliée par son facteur d'équivalence. La somme ainsi calculée, appelée classiquement équivalent toxique ou TEQ (*toxic equivalent*) fournit une estimation de l'activité biologique dioxine du mélange. Il est important de rappeler que les congénères PCDD et PCDF non substitués en position latérale (2,3,7 et 8) et rarement retrouvés dans les milieux biologiques humains, ont un facteur d'équivalence toxique de 0 (Van den Berg et coll., 1998).

Évaluation de l'imprégnation en population générale

L'évaluation de l'imprégnation humaine aux dioxines repose classiquement sur la quantification des 17 congénères substitués en position latérale 2,3,7,8 et présents dans la fraction grasseuse de divers tissus biologiques (sang, lait maternel, graisse abdominale ou sous-cutanée). Au cours de la dernière décennie, cette méthode a permis d'établir le niveau moyen de contamination de la population générale de divers pays sur plusieurs continents et d'établir le profil des congénères PCDD et PCDF dans différents tissus.

Lait maternel

146 Les principales données permettant une comparaison de l'imprégnation par les dioxines de la population générale des divers pays européens concernent le

lait maternel. Ces données sont essentiellement issues d'une vaste étude de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dont la première campagne de dosages fut réalisée en 1986-1988 et la seconde en 1992-1993. Ces données sont disponibles pour un nombre limité de pays (Autriche, Belgique, Danemark, Finlande, Allemagne, Pays-Bas, Espagne, Suède et Grande-Bretagne). Indépendamment des campagnes OMS, les concentrations en dioxines dans le lait maternel ont été documentées dans le cadre d'autres études pour différents pays (France, Italie). Dans le cadre de la campagne OMS, les dosages ont été réalisés sur des pools d'échantillons et suivant un protocole standardisé autorisant diverses comparaisons (Stephens et coll., 1992). Les résultats sont repris dans le tableau 10.I. Exprimées sous formes de TEQ, les concentrations moyennes sont comprises entre 15 et 40 pg TEQ/g de matières grasses. L'analyse comparative entre les deux campagnes de dosages met clairement en évidence que les concentrations en dioxines sont généralement plus élevées au sein des échantillons issus de zones urbaines par rapport aux zones rurales. En outre, une diminution importante de l'imprégnation a été observée au cours de la période d'observation. Cette diminution a été confirmée dans le cadre d'autres études. Cette diminution est comprise entre 8 % et 10 % par an (Becher et coll., 1995 ; Lunden et coll., 1998). Les concentrations mesurées dans le lait en Europe ne diffèrent pas de celles documentées dans d'autres pays industrialisés (Japon, Canada) (Ryan et coll., 1993 ; Hashimoto et coll., 1995).

Tableau 10.I : Concentrations des dioxines dans le lait maternel en Europe

| Pays | Région/Source Echantillon | Années | Concentrations pg TEQ/g de matières grasses | | | Nombre | Référence |
|----------|---------------------------|--------|--|----------|-----|--------|-----------|
| | | | Moy | Min | Max | | |
| Autriche | Tulin/R | P | 1988 | 18,6 | | 51 | OMS, 1989 |
| | Tulin/R | P | 1993 | 10,9 | | 21 | OMS, 1996 |
| | Vienne/U | P | 1988 | 17,1 | | 54 | OMS, 1989 |
| | Vienne/U | P | 1993 | 10,7 | | 13 | OMS, 1996 |
| | Brixlegg/P | P | 1993 | 14,0 | | 13 | OMS, 1996 |
| | Brixlegg | I | 1993 | 9,3-45,9 | | 5 | OMS, 1996 |
| Belgique | Brabant/R | P | 1988 | 33,7 | | | OMS, 1989 |
| | Brabant/R | P | 1993 | 20,8 | | 8 | OMS, 1996 |
| | Bruxelles/U | P | 1988 | 38,8 | | | OMS, 1989 |
| | Bruxelles/U | P | 1993 | 26,6 | | 6 | OMS, 1996 |
| | Liège/Ind | P | 1988 | 40,2 | | | OMS, 1989 |
| | Liège/Ind | P | 1993 | 27,1 | | 20 | OMS, 1996 |

Dioxines dans l'environnement. Quels risques pour la santé ?

| Pays | Région/Source | Echantillon | Années | Concentrations pg TEQ/g de matières grasses | | | Nombre | Référence |
|-----------|----------------|-------------|-----------|--|------|------|--------|----------------------------------|
| | | | | Moy | Min | Max | | |
| | Flandres | I | 1992 | 34,7 | | | 9 | Van Cleuvenbergen et coll., 1994 |
| Danemark | 7 villes | P | 1988 | 17,8 | | | 42 | WHO, 1989 |
| | 7 villes | P | 1993 | 15,2 | | | 48 | WHO, 1996 |
| | 7 villes | I | 1993 | 17,1 | 11,9 | 22,5 | 4 | WHO, 1996 |
| Finlande | Kuopio/R | I | 1987 | 20,1 | | | 37 | Vartiainen et coll., 1997 |
| | Kuopio/R | P | 1988 | 15,5 | | | 31 | WHO, 1989 |
| | Kuopio/R | P | 1993 | 12,0 | | | 24 | WHO, 1996 |
| | Kuopio/R | I | 1992-1994 | 13,6 | | | 28 | Kiviranta et coll., 1998 |
| | Helsinki/U | P | 1988 | 18,0 | | | 38 | WHO, 1989 |
| | Helsinki/U | P | 1993 | 21,5 | | | 10 | WHO, 1996 |
| | Helsinki/U | I | 1987 | 26,3 | | | 47 | Vartiainen et coll., 1997 |
| France | Helsinki/U | I | 1992-1994 | 19,9 | | | 14 | Kiviranta et coll., 1998 |
| | Paris/U | I | 1990 | 20,1 | | | 15 | Gonzalez et coll., 1996 |
| | 8 zones | I | 1998-1999 | 16,4 | 6,5 | 34,3 | 244 | InVS/CAREPS, 2000 |
| Allemagne | Est/R | I | 1990-1991 | 23 | 15 | 30 | 499 | Alder et coll., 1994 |
| | Ouest/U | I | 1991 | 30,6 | 5,6 | 87 | 728 | Beck et coll., 1994 |
| | Berlin/U | P | 1988 | 32,0 | | | 40 | WHO, 1989 |
| | Berlin/U | P | 1993 | 16,5 | | | 10 | WHO, 1996 |
| | Westphalie/Ind | P | 1988 | 31,6 | | | 79 | WHO, 1989 |
| | Westphalie/Ind | I | 1992 | 20,5 | 3,5 | 39 | 56 | CLUA, 1992 |
| | Westphalie/Ind | I | 1993 | 20,9 | 5,3 | 37,6 | 78 | CLUA, 1993 |
| | Westphalie/Ind | I | 1994 | 17,2 | 4,9 | 30,3 | 50 | CVUA, 1994 |
| | Westphalie/Ind | I | 1995 | 16,1 | 6,0 | 30,3 | 38 | CVUA, 1995 |
| | Westphalie/Ind | I | 1996 | 14,1 | 4,9 | 30,5 | 22 | CVUA, 1996 |
| Italie | Westphalie/Ind | I | 1997 | 12,0 | 9,7 | 16,9 | 9 | CVUA, 1997 |
| | Pavie/R | P | 1987 | 31 | | | 9 | Schechter et coll., 1992 |
| | Rome/U | P | 1987 | 22 | | | 9 | Schechter et coll., 1992 |
| | Florence/R-U | P | 1987 | 29 | | | 27 | Schechter et coll., 1992 |
| | Milan/U | P | 1987 | 18 | | | 14 | Schechter et coll., 1992 |
| Pays-Bas | Toutes régions | I | 1993 | 22,4 | 10,2 | 35,9 | 17 | WHO, 1996 |
| | R | P | 1988 | 37,4 | | | 13 | WHO, 1989 |
| | U | P | 1992 | 39,6 | | | 13 | WHO, 1989 |
| | Rotterdam/U | I | 1992 | 30,2 | | | 176 | Koopman et coll., 1994 |
| Espagne | Gipuzkoa/R | P | 1993 | 25,5 | | | 10 | WHO, 1996 |
| | Bizkaia/U | P | 1993 | 19,4 | | | 19 | WHO, 1996 |
| | Madrid/Ind | I | 1990 | 13,3 | | | 13 | Gonzalez et coll., 1998 |

| Pays | Région/Source | Echantillon | Années | Concentrations pg TEQ/g de matières grasses | | | Nombre | Référence |
|-----------------|----------------------|-------------|-----------|--|-----|------|--------|------------------------------|
| | | | | Moy | Min | Max | | |
| | Tarragone/I | I | 1996 | 11,8 | 5,9 | 17,1 | 15 | Schumacher et coll., 1999 |
| Suède | Borlänge/R | I | 1985-1986 | 20,1 | | | 10 | WHO, 1989 |
| | Gothenburg/U | I | 1985-1986 | 22,8 | | | 10 | WHO, 1989 |
| | Sundsvall/Ind | I | 1985-1986 | 22,6 | | | 10 | WHO, 1989 |
| | Uppsala/Incinérateur | I | 1985-1986 | 22,4 | | | 10 | WHO, 1989 |
| | Stockholm | P | 1972 | 43 | | | 75 | Lunden et Noren, 1998 |
| | Stockholm | P | 1980 | 20 | | | 340 | Lunden et Noren, 1998 |
| Grande-Bretagne | Stockholm | P | 1992 | 18 | | | 40 | Lunden et Noren, 1998 |
| | Birmingham/U | P | 1988 | 37,0 | | | 40 | WHO, 1989 |
| | Birmingham/U | P | 1993 | 17,9 | | | 20 | WHO, 1996 |
| | Birmingham/U | P | 1993-1994 | 21 | | | 20 | MAFF, 1996 |
| | Glasgow/U | P | 1988 | 29,1 | | | 40 | WHO, 1989 |
| | Glasgow/U | P | 1993 | 15,2 | | | 23 | WHO, 1996 |
| | Glasgow/U | P | 1993-1994 | 21 | | | 20 | MAFF, 1996 |
| | Cambridge/U | P | 1993-1994 | 24 | | | 20 | MAFF, 1996 |

R = régions rurales, U = région urbaine, Ind = régions industrielles, I = échantillons individuels, P = échantillons poolés.

Tableau consultable sur le site <http://www.europa.eu.int/comm/environment/dioxin/index.htm>

Sang

Par rapport au lait maternel, un nombre plus faible d'études ont évalué les concentrations sanguines en dioxines au sein de diverses populations européennes. Cela s'explique essentiellement par les difficultés analytiques que représente le dosage des dioxines dans ce milieu biologique. Un nombre limité de laboratoires sont en effet actuellement capables de réaliser ces mesures d'une façon reproductible et valide en utilisant des standards connus et une instrumentation adaptée. En outre, compte tenu de la faible teneur en graisses (0,5 %) du sérum, la quantité totale de sang requise pour réaliser le dosage des 17 congénères est généralement comprise entre 50 et 100 ml, ce qui peut constituer un facteur limitant important. Les principales données concernant le dosage des dioxines circulantes en Europe sont issues de Finlande, d'Allemagne et d'Espagne (tableau 10.II). Les plus extensives concernent sans conteste l'Allemagne où les concentrations en dioxines dans le sérum font l'objet d'un suivi régulier depuis 1988. Les concentrations relevées sont généralement comprises entre 20 et 40 pg TEQ/g de matières grasses. Ces valeurs sont très proches de celles mesurées dans le lait maternel. Une étude réalisée de 1991 à 1996 (Wittsiepe et coll., 2000) sur des échantillons de sang provenant d'une population d'hommes de 10 à 80 ans montre une diminution

Tableau 10.II : Concentrations sanguines des dioxines en Europe

| Pays | Année | Effectif | Âge (ans) | Concentrations (pg TEQ/g de matières grasses) | | | Références |
|-----------|---------|----------|-----------|---|------|------|---------------------------|
| | | | | Moy | Max | Min | |
| Finlande | 1989-90 | 14 | 41 | 49 | 20 | 99 | Rosenberg et coll., 1995 |
| | 1993 | 18 | 43 | 37 | 26 | 86 | Kontsas et coll., 1998 |
| Allemagne | 1988 | 10 | - | 46,3 | | | Päpke et coll., 1989 |
| | 1989 | 102 | 37 | 40,8 | 11,6 | 93,5 | Päpke et coll., 1992 |
| | 1992 | 44 | 37 | 26,0 | 12,0 | 61,0 | Päpke et coll., 1993 |
| | 1993 | 70 | 37 | 21,7 | 10,3 | 48,8 | Päpke et coll., 1994 |
| | 1994 | 134 | 40,4 | 19,1 | 5,2 | 43,9 | Päpke et coll., 1996 |
| | 1996 | 180 | 36,7 | 16,5 | 7,0 | | Päpke et coll., 1997 |
| Espagne | 1997 | 20 | 42 | 27,0 | 14,8 | 48,9 | Schumacher et coll., 1999 |

des concentrations de dioxines sur la période étudiée d'environ 12 % par an et confirme l'augmentation des concentrations de dioxines en fonction de l'âge. Des concentrations très semblables en dioxines ont été documentées dans d'autres pays industrialisés (États-Unis, Japon) (Patterson et coll., 1994 ; Iida et coll., 1999a et c).

Tissu adipeux

C'est au niveau du tissu adipeux que furent historiquement réalisés les premiers dosages de dioxines dans les tissus biologiques humains. Le tissu adipeux constitue un milieu adéquat pour le dosage de substances lipophiles telles que les dioxines. Peu d'études ont toutefois utilisé cette matrice biologique afin d'évaluer l'imprégnation de la population générale. Les données disponibles concernent des dosages réalisés au niveau d'échantillons de graisse abdominale ou sous-cutanée généralement prélevés chez des personnes hospitalisées. Des concentrations moyennes en dioxines dans le tissu graisseux proches de 50 pg TEQ/g de matières grasses ont été documentées dans les années quatre-vingt en Allemagne et proches de 18,6 pg TEQ/g de matières grasses dans la graisse abdominale en Suède en 1994-1995. Plus récemment, des concentrations en dioxines moyennes de 30,9 pg TEQ/g de matières grasses ont été déterminées dans des échantillons de tissu adipeux prélevés lors d'autopsies en Espagne (Schumacher et coll., 1999) (tableau 10.III). Ces données confirment toutefois les observations faites au niveau du lait maternel et du sang en ce qui concerne l'imprégnation par les dioxines. Par rapport à ces deux milieux biologiques, les concentrations en dioxines dans le tissu adipeux semblent être fortement influencées par l'âge. Cela semble devoir s'expliquer par l'accumulation des dioxines dans ce tissu. Des données plus exhaustives concernant le dosage des dioxines dans 865 échantillons de tissu adipeux issus de la population générale ont été accumulées en 1987 aux États-Unis dans le cadre d'une

Tableau 10.III : Concentrations des dioxines dans le tissu adipeux

| Pays | Année | Effectif | Concentrations (pg TEQ/g de matières grasses) | | | Références |
|------------|---------|----------|--|------|-------|---------------------------|
| | | | Moy | Max | Min | |
| France | 1990 | 8 | 32,1 | | | Huteau et coll., 1990 |
| Allemagne | 1990 | 28 | 50,0 | 25,4 | 107,4 | Mücke et coll., 1990 |
| | | 28 | 9,8 | 2,3 | 24,8 | Mücke et coll., 1990 |
| Espagne | 1990 | 17 | 41,8 | 4,1 | 82,9 | Gonzalez et coll., 1993 |
| | 1996 | 15 | 31,0 | 13,4 | 69,4 | Schumacher et coll., 1999 |
| Suède | 1993-95 | 19 | 24 | | | Hardell et coll., 1996 |
| | 1994-95 | 17 | 18,6 | | | Hardell et coll., 1996 |
| Etats-Unis | 1987 | 865 | 32,6* | | | US EPA, 1991 |

* résultat basé sur l'analyse de 48 échantillons constitués à partir de 865 prélèvements

vaste étude conduite par l'US Environmental Protection Agency (US EPA, 1991) (Orban et coll., 1994).

Évaluation de l'imprégnation en milieu professionnel

Le dosage biologique des dioxines a permis d'évaluer la nature et le degré d'imprégnation par les dioxines de diverses populations de travailleurs exposés dans le cadre de diverses activités industrielles où les PCDD et PCDF interviennent comme contaminants.

Production de chlore et de chlorure de vinyle

La production de chlore par l'hydrolyse de chlorure de sodium (procédé chloralcalin) au contact d'électrodes au graphite de même que la production de chlorure de vinyle par chloration ou oxychloration d'éthylène entraînent la formation de dioxines avec un profil de congénères où dominant les dérivés PCDF (*chlorine pattern*) (Rappe et coll., 1991 ; Stringer et coll., 1995). Dans ce contexte, diverses études ont évalué le degré d'imprégnation des travailleurs affectés à ces productions. Il a été démontré que, alors qu'il n'y avait pas de différence d'imprégnation en dioxines exprimée sous forme d'équivalents toxiques par rapport au groupe contrôle, les travailleurs exposés présentaient une distribution caractéristique des congénères caractérisée par une élévation des concentrations de divers congénères PCDF hexa- ou heptachlorés (1,2,3,4,6,7,8-HpCDF, 1,2,3,4,7,8- et 1,2,3,6,7,8-HxCDF) (Hansson et coll., 1997). Cette étude confirme les observations semblables faites au sein d'une population finlandaise de travailleurs également affectée à la production de chlorure de vinyle (Vartiainen et Tuomisto, 1994). Ces données suggèrent que

l'analyse du profil des congénères permet de mettre en évidence une exposition professionnelle aux dioxines.

Production et manipulation de chlorophénols

L'imprégnation de travailleurs exposés aux dioxines lors de la production et la manipulation de chlorophénols a été évaluée dans le cadre de diverses études (Patterson et coll., 1989 ; Neuberger et coll., 1991 ; Johnson et coll., 1992 ; Pöpke et coll., 1992 ; Ott et coll., 1993). Une imprégnation marquée par les dioxines (56 pg TEQ/g de matières grasses essentiellement sous forme de 2,3,7,8-TCDD et 1,2,3,7,8-PeCDD) a été mise en évidence parmi les travailleurs d'une usine de production suédoise d'acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique 16 à 21 ans après l'interruption des activités professionnelles par rapport à la population de référence dont l'imprégnation moyenne était de 21 pg TEQ/g de matières grasses (Littorin et coll., 1994). La détection d'une élévation du congénère 1,2,3,7,8-PeCDD au sein de cette population suggère toutefois une contamination par des dioxines issues d'autres procédés chimiques que la synthèse de 2,4,5-T. En effet, classiquement la 2,3,7,8-TCDD est l'unique contaminant de type dioxine formé lors de la synthèse du 2,4,5-trichlorophénol (TCP) et de l'acide trichlorophénoxyacétique. D'autres congénères PCDD et PCDF sont toutefois formés lors de la synthèse des autres chlorophénols (pentachlorophénol). Alors que la 2,3,7,8-TCDD prédomine dans l'agent orange, des congénères plus chlorés de type PCDD et PCDF, contenant entre 5 et 8 atomes de chlore, sont en effet retrouvés dans les chlorophénols utilisés comme fongicides et protecteurs du bois.

Scieries

Les chlorophénols ont été largement utilisés comme fongicides et protecteurs du bois. Ces produits contiennent divers contaminants dont des dioxines, essentiellement du type PCDF, plus particulièrement les congénères heptachlorés. Dans le cadre d'une étude récente, les niveaux d'imprégnation par les dioxines des travailleurs de plusieurs scieries utilisant ces fongicides (42 pg TEQ/g de matières grasses) ne différaient pas de ceux de la population générale (40 pg TEQ/g de matières grasses). Le profil des congénères trouvés chez des travailleurs professionnellement exposés était toutefois caractérisé par une élévation du 1,2,3,4,6,7,8-heptaCDF, le principal contaminant présent dans la préparation des chlorophénols utilisés (Kontsas et coll., 1998).

Industrie du papier

Le blanchiment du papier par le chlore entraîne la formation de dioxines, essentiellement de congénères tétrachlorés. Aucune différence en termes d'imprégnation par les dioxines tant en ce qui concerne les PCDD que les PCDF ne fut mise en évidence entre les travailleurs de diverses usines de

production de pâte à papier (21,1 et 18,1 pg TEQ/g de matières grasses) par rapport à la population générale (19,1 pg TEQ/g de matières grasses) (Tepper et coll., 1997). En ce qui concerne le profil des congénères, une légère augmentation des congénères hexa- et heptaCDD semble toutefois devoir être attribuée à l'exposition professionnelle. Ces résultats confirment une étude antérieure qui n'avait pas objectivé de différence d'imprégnation (Rosenberg, et coll., 1994).

Production de magnésium métallique

La production de magnésium implique diverses étapes dont des procédés de chloration et d'électrolyse qui entraînent la formation de divers composés organochlorés dont les dioxines (Oehme et coll., 1989). Selon une étude récente, les travailleurs d'une telle usine présentaient des concentrations en dioxines nettement plus élevées (60 pg TEQ/g de matières grasses) que celles du groupe contrôle (25 pg TEQ/g de matières grasses) et un profil des congénères caractérisé par une élévation marquée de divers congénères PCDF (essentiellement les dérivés hexa-, hepta- et l'octaCDF, un congénère rarement retrouvé en fortes concentrations dans les tissus biologiques). Il est intéressant de noter que de faibles concentrations de 1,2,3,4,6,8,9-HpCDF (un congénère non substitué en 2,3,7,8) furent détectées dans le sang de certains individus alors qu'il est bien établi que les congénères non substitués en position 2,3,7,8 sont très rarement retrouvés dans les tissus biologiques. L'élévation de l'OCDF documentée dans cette étude semble être assez typique de l'exposition professionnelle aux dioxines formées lors de production de magnésium. En outre, cette étude a mis en évidence que la prédominance des congénères PCDF par rapport aux PCDD augmente avec la durée d'exposition tel que suggéré par la corrélation positive entre le rapport PCDF/PCDD et le nombre d'années d'activité dans l'usine (Hansson et coll., 1995).

Métallurgie et recyclage des métaux

Les travaux de soudure et de découpe de pièces métalliques réunissent un ensemble de conditions propices à la formation de dioxines : température élevée, présence de substances organiques chlorées (telles que des PCB présents dans des peintures ou des huiles ou des PVC présents dans les gaines d'enrobage de câbles) et de métaux lourds agissant comme catalyseurs. Des concentrations élevées de penta-, hexa- et heptaCDF ont été documentées parmi les travailleurs d'une usine de recyclage de métaux par rapport à la population générale (Päpke et Ball, 1992). De même, une élévation de la charge corporelle en dioxines a été documentée parmi les travailleurs ayant plus d'un an d'activité dans une usine de recyclage et de découpe de pièces métalliques (coupeurs : 44,1 ; 25,1 pg TEQ/g de matières grasses et soudeurs : 26,6 pg TEQ/g de matières grasses) par rapport à la population générale (17,3 pg TEQ/g de matières grasses) (Menzel et coll., 1998).

Incinération de déchets ménagers

Diverses études ont évalué le degré de contamination de travailleurs d'incinérateurs plus ou moins récents aux États-Unis et en Allemagne. Ces études ont mis en évidence certaines modifications du profil des congénères sans toutefois objectiver de différence d'imprégnation estimée sur la base du TEQ (Schechter, 1991). La dernière étude n'a pas mis en évidence de différence d'imprégnation globale entre les travailleurs d'un incinérateur ancien (39,7 pg TEQ/g de matières grasses et 49,4 pg TEQ/g de matières grasses) et récent (34,3 pg TEQ/g de matières grasses) par rapport à la population générale (42,9 pg TEQ/g de matières grasses). À nouveau, le profil des congénères des travailleurs de l'incinérateur ancien montrait une élévation significative de divers congénères (octaCDD, hexa- et heptaCDF, PCDD et PCDF totaux) retrouvés en fortes concentrations dans les mâchefers et les cendres volantes (heptaCDD, octaCDD, hexaCDF, heptaCDF et octaCDF) (Schechter et coll., 1995). L'absence de différence d'imprégnation des employés d'un incinérateur récent par rapport à la population générale suggère l'efficacité des mesures antipollution même si divers facteurs confondants n'ont pas été pris en compte dans cette étude.

En résumé, même si l'exposition professionnelle est rarement responsable d'une augmentation de la charge corporelle en dioxines exprimée en TEQ, les populations exposées professionnellement présentent généralement un profil de congénères typique fonction de la nature de l'exposition. Ce profil diffère généralement de celui retrouvé au sein de la population générale.

Évaluation de l'imprégnation après exposition accidentelle

Le dosage souvent rétrospectif des dioxines a permis de mieux estimer le degré de contamination de diverses populations exposées accidentellement dans le cadre professionnel ou environnemental. Cette méthode d'évaluation de l'exposition, introduite au début des années soixante-dix, a été initialement appliquée afin d'évaluer, souvent de façon rétrospective, le degré d'imprégnation par la 2,3,7,8-TCDD de diverses populations de travailleurs exposés accidentellement lors de la fabrication d'herbicides contaminés par des dioxines (accident Boehringer, BASF). Le dosage des 17 congénères a également permis d'évaluer le degré de contamination de diverses populations d'hommes, de femmes et d'enfants accidentellement exposés dans le cadre d'accidents environnementaux (Seveso, Viêtnam, Yusho, Yu-Cheng) (tableau 10.IV)

Lors de l'accident de Seveso en 1976, la 2,3,7,8-TCDD formée au cours d'une réaction exothermique fut le principal dérivé dioxine auquel fut exposée la population. L'évaluation de l'exposition fut initialement basée sur les mesures de 2,3,7,8-TCDD dans les échantillons de sol ce qui a permis de distinguer trois zones de contamination décroissante (zones A, B et R) (Bertazzi et coll.,

Tableau 10.IV : Concentrations sanguines relevées au sein de populations exposées aux dioxines, en comparaison avec la population générale

| Population | Substances dosées (dates des prélèvements) | Concentrations min-max (en pgTEQ/g de matières grasses) |
|---------------------------------------|--|---|
| Populations fortement exposées | | |
| Seveso (Zone A) (1976) | 2,3,7,8-TCDD (1976) | 828-56 000 ¹ |
| NIOSH (1951-1972) | 2,3,7,8-TCDD (1987-1988) | ND-3 400 ² |
| Ranch Hand-Viêt Nam (1962-1971) | 2,3,7,8-TCDD (1987) | ND-618 ³ |
| Population générale | | |
| Allemagne (1996) | PCDD, PCDF (1996) | 6,1-41,5 ⁴ |

TCP : trichlorophénol ; ND : non détecté ; ¹ : d'après Mocarelli et coll., 1991 ; ² d'après Piacitelli et coll., 1992 ; ³ d'après Røegner et coll., 1991 ; ⁴ : d'après Wittsiepe et coll., 2000

1998). Ce n'est qu'en 1988 que furent réalisés rétrospectivement les premiers dosages de 2,3,7,8-TCDD dans des échantillons sanguins. Les concentrations les plus élevées furent documentées parmi les individus résidant à proximité de l'usine [concentration médiane peu de temps après l'accident en 1976 : 450 pg TEQ/g de matières grasses (zone A), 126 pg TEQ/g de matières grasses (zone B) et 50 pg TEQ/g de matières grasses (zone R)]. La concentration la plus élevée fut documentée dans la zone A (56 000 pg TEQ/g de matières grasses). Une élévation persistante des concentrations en 2,3,7,8-TCDD fut objectivée au sein d'un échantillon de la population de Seveso près de vingt ans après l'accident (moyenne géométrique : 53,2 pg TEQ/g de matières grasses pour la zone A, 11,0 pg TEQ/g de matières grasses pour la zone B et 4,9 pg TEQ/g de matières grasses pour la population générale ou zone non-ABR (Landi et coll., 1997, 1998 ; Needham et coll., 1999).

Lors de la guerre du Viêt Nam, l'utilisation comme défoliant, entre 1962 et 1971, de l'agent orange, un mélange de butylesters d'acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique (2,4,5-T) et d'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D) contaminés par des dioxines, entraîna l'exposition, essentiellement à de la 2,3,7,8-TCDD, des militaires américains et de la population générale. L'agent orange fut surtout utilisé au Sud-Viêt Nam. Diverses études rétrospectives ont tenté d'évaluer le degré d'exposition tant de la population que des anciens combattants. Les concentrations en dioxines (essentiellement de type 2,3,7,8-TCDD) mesurées au sein de la population vietnamienne dans le nord du pays au sein d'un pool de prélèvements obtenus entre 1970 et 1973 (15,3 pg TEQ/g de matières grasses) étaient inférieures à celles mesurées dans le sud (50 pg TEQ/g de matières grasses) et dans la partie centrale du pays (31,3 pg TEQ/g de matières grasses). Des concentrations en 2,3,7,8-TCDD maximales de 1 450 pg TEQ/g de matières grasses furent documentées dans des échantillons de lait maternel collectés en 1970 (Baughman et Meselson 1973 ; Schecter et coll., 1995). Parmi les anciens combattants, les niveaux de

contamination furent mesurés de façon rétrospective à plusieurs reprises (1982, 1987 et 1992) au sein d'un échantillon de près de 300 individus. Les concentrations en 2,3,7,8-TCDD (moyenne \pm DS) étaient de $63,4 \pm 62,8$ pg TEQ/g de matières grasses (n = 343) en 1982, $51,6 \pm 62,1$ pg TEQ/g de matières grasses (n = 343) en 1987 et $30,5 \pm 36,2$ pg TEQ/g de matières grasses (n = 278) en 1992 (Michalek et coll., 1996). Rétrospectivement, on estime que certains anciens combattants ont été exposés de façon importante au point d'atteindre des concentrations sanguines en 2,3,7,8-TCDD supérieures à 600 pg TEQ/g de matières grasses. Des estimations plus importantes ont été fournies, comprises entre 636 et 5 840 pg TEQ/g de matières grasses (en considérant une demi-vie de la 2,3,7,8-TCDD de 5 ans) ou 124 à 1 112 pg TEQ/g de matières grasses (en tenant compte d'une demi-vie de 10 ans) (Schechter et coll., 1997).

Lors de l'accident de Yusho en 1968, une intoxication massive se produisit suite à la consommation par la population d'huile de riz contaminée par des PCB, des PCDF et de faibles quantités de PCDD. Le mélange de PCB (Kanechlor-400), présent dans un circuit de refroidissement, à de l'huile de riz fut à l'origine de la contamination. La mesure des divers congénères dans le tissu adipeux d'une victime confirma une imprégnation importante par les dioxines (1 025 pg TEQ/g de matières grasses), le profil des congénères étant caractérisé par une prédominance de congénères PCDF, essentiellement des congénères penta- et hexachlorés, typiques d'une contamination par des PCB. Diverses études ont évalué la nature et le degré de la contamination par la mesure de ces substances dans différents tissus biologiques. L'équivalent toxique mesuré au sein de la population de Yusho vingt ans après l'accident était compris entre 185 et 441 pg TEQ/g de matières grasses soit 3 à 14 fois supérieur à celui de la population contrôlée (31-61 pg TEQ/g de matières grasses) et essentiellement dû à la présence de PCDF (penta-, hexa- et heptachlorés) (Masuda et coll., 1998). Certaines études ont évalué le degré de contamination par le dosage des dioxines au niveau du sébum (Iida et coll., 1999d).

La contamination par les dioxines a été documentée au sein de diverses cohortes de travailleurs affectés à la production de trichlorophénol et professionnellement exposés essentiellement à la 2,3,7,8-TCDD soit accidentellement, soit lors du processus de fabrication (NIOSH, n = 253, Pays-Bas, n = 48, BASF, n = 138, Boehringer-Ingelheim, n = 48). Des niveaux d'imprégnation compris entre 0 et 3 400 pg TEQ/g de matières grasses, bien supérieurs à ceux classiquement mis en évidence au sein de la population générale, furent mis en évidence. L'ensemble de ces données a été revu de façon exhaustive par le Centre international de recherche sur le cancer (IARC, 1997).

Il est désormais bien établi que les populations de travailleurs de l'industrie chimique, essentiellement exposées entre les années cinquante et soixante-dix, de même que les populations de Seveso et de Yusho ont été 100 à 1 000 plus exposées aux dioxines que ne le sont les populations soumises au bruit de fond essentiellement par apports alimentaires. En outre, l'analyse du

profil des congénères au sein de diverses populations démontre clairement que la nature des congénères présents dans les tissus biologiques dépend des circonstances d'exposition (prédominance de la 2,3,7,8-TCDD pour les population de Seveso, de PCDF pour celles de Yusho et Yu-Cheng ayant absorbé de l'huile de riz contaminée par des PCB, prédominance des PCDD par rapport aux PCDF en ce qui concerne la contamination de la population générale) (Ryan et coll., 1987).

Profils des congénères dans les tissus humains

Les profils qualitatif et quantitatif des dioxines retrouvés dans les tissus biologiques diffèrent de ceux retrouvés dans diverses matrices environnementales à plusieurs points de vue. Théoriquement, les 210 congénères PCDD et PCDF sont présents dans l'environnement (sol, cendres) suite à leur émission par diverses sources ponctuelles ou diffuses. Seuls les 17 composés substitués en position 2,3,7 et 8 (soit 7 congénères PCDD et 10 congénères PCDF) sont généralement retrouvés dans les milieux biologiques humains (Byard, 1987 ; Beck et coll., 1994 ; Furst et coll., 1994). En outre, les concentrations des 17 congénères PCDD et PCDF dans les tissus biologiques sont largement supérieures à celles mesurées dans l'environnement. La très grande stabilité chimique des 17 congénères PCDD et PCDF substitués en position 2,3,7 et 8 et le fait qu'ils sont très peu métabolisés apparaît responsable de leur bioaccumulation par les organismes vivants à partir de l'environnement et de leur biomagnification dans les chaînes trophiques. À titre d'exemple, la figure 10.1 présente le profil des 17 congénères présents dans le lait de vache, le lait humain et les émissions d'incinérateurs.

Un excès de congénères PCDF par rapport aux congénères PCDD est généralement retrouvé dans les matrices environnementales (rapport PCDF/PCDD compris entre 0,6 et 8). Le profil des congénères dans le lait maternel, le sang ou le tissu graisseux est quant à lui caractérisé par une prédominance des congénères PCDD par rapport aux PCDF (rapport PCDD/PCDF généralement proche de 8). Certains congénères tels que l'OCDD présents en proportions variables dans l'environnement (entre 15 % et 80 %) sont constamment retrouvés en fortes proportions dans les tissus biologiques humains (80 %). Le profil des congénères PCDD dans les tissus biologiques humains est en outre classiquement dominé par une augmentation progressive des concentrations des congénères en fonction de leur substitution par des atomes de chlore (OCDD > 1,2,3,4,6,7,8-heptaCDD > 1,2,3,6,7,8-hexaCDD). En ce qui concerne les congénères PCDF, les concentrations du 2,3,4,7,8-PeCDF suivies par celles des congénères hexa- et heptaCDF prédominent par rapport à celles des congénères tétra et octachlorés (Furst et coll., 1994). Compte tenu de son TEF de 0,5, le congénère 2,3,4,7,8-PeCDF peut représenter en TEQ, près de 20 % de la concentration totale de PCDD/PCDF (US EPA, 1991). Dans

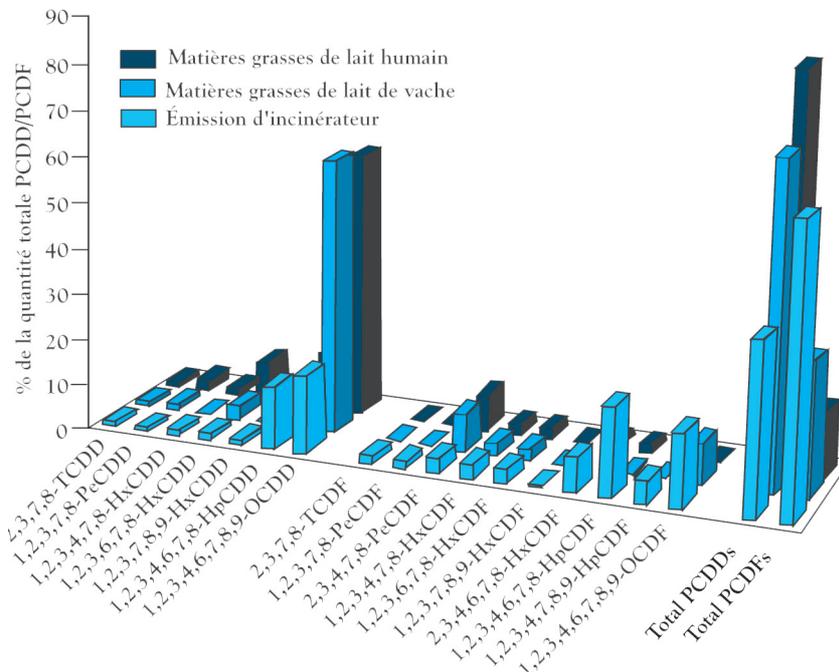


Figure 10.1 : Profils représentatifs de la distribution des congénères PCDD et PCDF dans différentes matrices

l'étude française sur les laits maternels (InVS/CAREPS, 2000), la prise en compte simultanée du TEF et de la concentration du congénère permet de dire que c'est le 2,3,4,7,8-PeCDF suivi par la 1,2,3,7,8-PeCDD, la 1,2,3,6,7,8-HxCDD et la 2,3,7,8-TCDD qui contribuent le plus à l'exposition. La 2,3,7,8-TCDD ne représente qu'environ 10 % de l'exposition exprimée par les TEQ.

Ces différences de profils entre les matrices environnementales et biologiques s'expliquent par le fait que les dioxines subissent une certaine dégradation biologique qui est fonction de la nature du congénère. Cette dégradation biologique est plus rapide pour les PCDF par rapport aux PCDD et plus lente pour les dérivés les plus chlorés par rapport aux dérivés moins chlorés (Ewers et coll., 1996a et b ; Pöpke, 1998).

Distribution des dioxines dans l'organisme

On admet généralement que les dioxines lipophiles se distribuent de façon homogène dans les tissus graisseux de l'organisme suivant un modèle à un compartiment unique. Il en est probablement ainsi pour la 2,3,7,8-TCDD (Patterson et coll., 1988 ; Leung et coll., 1990 ; Kahn et coll., 1988). Plusieurs

travaux ont toutefois bien démontré que ce modèle n'est pas complètement valide et que les concentrations mesurées au niveau de la fraction grasseuse d'un tissu ne peuvent être d'emblée extrapolées à tout l'organisme. La comparaison des concentrations respectives des PCDD et PCDF dans la fraction grasseuse de divers tissus a bien montré que les concentrations de dioxines sont plus élevées dans la fraction grasseuse du sang, intermédiaires dans celle du tissu adipeux et plus faibles dans celle du lait maternel (Schechter et coll., 1994). Ces différences sont peu marquées pour les congénères peu chlorés (tétra-, penta-) mais tout à fait apparentes pour les congénères les plus chlorés (hexa-, hepta- et octa-). Ces différences reflètent très probablement les coefficients de partition respectifs de chacun des congénères au travers des barrières biologiques qui séparent ces tissus.

Il existe en outre une séquestration hépatique des dioxines indépendante du caractère lipophile et qui reflète l'affinité des divers congénères pour le système microsomial hépatique (Beck et coll., 1994). Cette affinité pour le tissu hépatique est classiquement exprimée sur la base du rapport des concentrations des divers congénères dans la fraction grasseuse du foie par rapport aux concentrations mesurées dans le tissu adipeux. Ce rapport est généralement supérieur à 1. Il est voisin de 2 pour la plupart des congénères PCDD (tétra-, penta- et hexa-) et largement supérieur à 1 pour les congénères PCDD les plus chlorés. En ce qui concerne les PCDF, la séquestration intrahépatique est plus marquée encore, le rapport étant de 15,4 pour les congénères heptachlorés (Thoma et coll., 1990 ; Beck et coll., 1990 ; Ott et coll., 1994 ; Van den Berg et coll., 1994). Au niveau sanguin, les dioxines se répartissent différemment suivant la fraction lipidique, cellulaire et protéique. C'est ainsi que la 2,3,7,8-TCDD circulante est essentiellement liée à la fraction grasseuse alors que l'OCDD se distribue à parts égales entre la fraction lipidique et la fraction protéique (Van den Berg et coll., 1994). Malgré ces différences de répartition en fonction de la nature du congénère, il est important de souligner que les concentrations en dioxines exprimées en TEQ et par gramme de matières grasses sont très semblables pour les divers tissus (sang, lait maternel et tissu adipeux) (Ewers et coll., 1996b). En outre, les concentrations des divers congénères dans le sang sont généralement bien corrélées avec celles mesurées dans la plupart des tissus ($r > 0,7$) (Iida et coll., 1999a).

Déterminants de l'imprégnation par les dioxines au sein de la population générale

Outre l'origine géographique, divers facteurs influencent les concentrations en dioxines dans les tissus humains. Parmi ces facteurs citons les activités professionnelles, les habitudes alimentaires, l'âge, le sexe, l'allaitement maternel (nombre d'enfants et périodes d'allaitement), le poids corporel et les modifications pondérales (Päpke, 1998).

Habitudes alimentaires

Des différences tant en ce qui concerne les niveaux de contamination que le profil des congénères ont été bien documentées au sein de diverses populations consommant régulièrement du poisson et des crustacés contaminés par des dioxines. Une contamination par les dioxines (PCDD et PCDF) a été bien identifiée chez les pêcheurs de la Baltique, le niveau d'imprégnation moyen étant de 17,5 pg TEQ/g de matières grasses pour le groupe contrôle ne consommant pas de poisson, de 25,8 pg TEQ/g de matières grasses pour le groupe ayant une consommation normale de poisson (50 g/j) et de 63,5 pg TEQ/g de matières grasses pour le groupe ayant une consommation importante de poisson (plus de 100 g/j) (Svensson et coll., 1991). Le 2,3,4,7,8-pentaCDF fut identifié comme le congénère prédominant. Dans le cadre d'une autre étude, le niveau moyen de contamination par les dioxines était de 39,3 pg TEQ/g de matières grasses chez les pêcheurs ayant un apport modéré en crabes (10-38/an) issus de fjords norvégiens et contaminés par des dioxines émises par une usine de production de magnésium et de 77,9 pg TEQ/g de matières grasses parmi les pêcheurs ayant un apport important en crabes (plus de 40/an) par rapport à 11,4 pg TEQ/g de matières grasses pour le groupe témoin. Le profil des congénères dans cette étude démontrait en outre une augmentation de certains congénères PCDF (penta et hexaCDF) chez les sujets les plus exposés (Johansen et coll., 1996). Une augmentation de la charge corporelle en dioxines liée à la consommation de poissons a été récemment documentée pour une population riveraine des Grands Lacs américains (Falk et coll., 1999). L'impact de la consommation de poisson issu de mers contaminées sur l'imprégnation en dioxines a récemment été illustré par une étude finlandaise (Kirivanta et coll., 2000). Les concentrations sanguines en dioxines de 26 pêcheurs consommant du poisson de la Baltique plus de deux fois par semaine ont été mesurées en moyenne à 180 pg TEQ/g de matières grasses (valeurs comprises entre 51 et 420 pg TEQ/g de matières grasses) alors qu'elles étaient de 110 pg TEQ/g de matières grasses (30-280) pour les pêcheurs consommant du poisson moins d'une fois par semaine, et de 33 pg TEQ/g de matières grasses (12-81) pour un groupe contrôle apparié pour l'âge. Le profil des congénères était dominé par le 2,3,4,7,8-pentaCDF. Pour ces deux populations de pêcheurs, ces valeurs sont proches de celles documentées au sein de la population de la zone B de Seveso (94 pg TCDD/g de matières grasses).

Aucune différence d'imprégnation par les dioxines n'a été trouvée entre un groupe de végétariens et un groupe contrôle (Welge et coll., 1993). Ceci s'explique très probablement par un apport plus important en produits laitiers parmi les végétariens. Aucune différence en termes d'imprégnation en dioxines ne fut non plus mise en évidence au sein d'une population finlandaise consommant de l'eau fortement contaminée par des tri- et pentachlorophénols. Toutefois, les niveaux moyens d'imprégnation au sein de cette population étaient supérieurs à ceux mesurés en Espagne (en moyenne

41,7 pg TEQ/g de matières grasses ; Jimenez et coll., 1993) mais comparables à ceux mesurés au Canada (en moyenne 65,9 pg TEQ/g de matières grasses) (Lebel et coll., 1990). Ceci s'explique probablement par les habitudes alimentaires et la consommation de poissons contaminés de la Baltique (Vartiainen et coll., 1995). Des différences d'imprégnation pour certains congénères ont été récemment documentées parmi des groupes consommant généralement de façon prolongée des produits (œufs et viande bovine) contaminés par des dioxines associées à des pentachlorophénols (Goldman et coll., 2000). Dans l'étude française sur les laits maternels (InVS/CAREPS, 2000), une hausse de la consommation mensuelle de 300 g des produits de la pêche est surtout associée à une augmentation de 5 % à 6 % de certains furanes, en particulier le 2,3,7,8-TCDF ainsi que le 1,2,3,7,8-PeCDF, le 2,3,4,6,7,8-HCDF, le 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF et l'OCDF. De manière surprenante, une augmentation de la consommation de 300 g de viande de porc mensuelle a été trouvée associée à une augmentation de 2 % à 3 % de plusieurs congénères (1,2,3,7,8-PeCDD, 1,2,3,6,7,8-HCDD et 2,3,4,7,8-PeCDF, 1,2,3,4,7,8-HCDF, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF). Dans cette étude, la consommation d'œufs des mères augmente les concentrations de PCDF (1,2,3,6,7,8-HCDF, 2,3,4,6,7,8-HCDF et 2,3,4,7,8-PeCDF). Enfin, la consommation de volaille est surtout associée à une élévation de 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF et d'OCDF, et dans une moindre mesure de 1,2,3,7,8,9-HCDF et de 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF.

Âge

La concentration en dioxines dans divers tissus augmente avec l'âge. En moyenne, les concentrations en dioxines exprimées en TEQ augmentent d'un facteur 7 entre l'âge de 10 et de 75 ans. Cette augmentation est fonction de la nature du congénère. L'élévation la plus marquée avec l'âge est observée pour le 2,3,4,7,8-pentaCDF, suivie par la 2,3,7,8-TCDD et les congénères hexachlorés de type PCDD et PCDF. Pour certains congénères PCDF, il ne semble pas exister d'augmentation des concentrations avec l'âge, ce qui suggère que ces composés sont éliminés plus rapidement (Ewers et coll., 1996b ; Wittsiepe et coll., 2000). L'augmentation avec l'âge est en moyenne de 0,4 à 0,8 pg TEQ/an (Päpke, 1998). Dans l'étude française sur les laits maternels (InVS/CAREPS, 2000), pour un écart d'âge de 5 ans, les teneurs de PCDD et PCDF sont supérieures en moyenne de 24 %.

Sexe

Il ne semble pas exister de différence significative d'imprégnation liée au sexe ou à l'origine raciale au sein d'une même population ayant des habitudes alimentaires comparables.

Poids corporel et modifications pondérales

La concentration en dioxines est fortement influencée par la masse corporelle. Une perte de poids s'accompagne d'une élévation des concentrations par redistribution au départ des réservoirs graisseux (Päpke, 1998). Une augmentation d'un facteur 14 des concentrations circulantes en dioxines a été documentée chez un individu au décours d'une perte de poids de plus de 20 kilogrammes.

Allaitement

Les concentrations en dioxines sont influencées par le nombre d'enfants nourris au sein ainsi que la durée des périodes d'allaitement (Schechter et coll., 1996a ; Vartiainen et coll., 1997 ; Kreuzer et coll., 1997 ; Abraham et coll., 1998 ; Iida et coll., 1999b et c). La diminution d'imprégnation moyenne de la mère par semaine d'allaitement est de 0,1 pg TEQ (Päpke, 1998). Une diminution de 69 % de la charge corporelle en dioxines a été documentée chez une mère allaitant des jumeaux (Schechter et coll., 1998). L'apport en dioxines de l'enfant allaité est 50 fois supérieur à celui de l'adulte, ce qui s'explique par les concentrations importantes en dioxines du lait maternel ainsi que par l'excellente biodisponibilité (près de 90 %) des dioxines présentes dans le lait maternel (Beck et coll., 1994 ; Dahl et coll., 1995 ; Abraham et coll., 1996). Chez l'enfant nourri au sein, les concentrations en dioxines sont en moyenne 10 à 15 fois supérieures à celles présentes chez l'enfant nourri artificiellement (Abraham et coll., 1996). Cette imprégnation est toutefois transitoire et représente tout au plus 5 % de la quantité totale de dioxines accumulées par l'organisme au cours de l'existence.

Sources ponctuelles

Aucune différence d'imprégnation par les dioxines n'a été objectivée au niveau sanguin parmi 9 enfants et 18 adultes ayant fréquenté des terrains de sport contaminés par des PCDD et PCDF (Ewers et coll., 1996a). Cette observation s'explique très probablement par la très faible biodisponibilité des dioxines fortement absorbées aux particules du sol. De même, aucune différence significative d'imprégnation en dioxines par rapport à la population générale n'a été mise en évidence parmi 21 personnes consommant des légumes issus de leurs jardins contaminés (PCDD et PCDF 80 ng TEQ/kg de sol) par des dioxines dans une zone industrielle. Ces données suggèrent que l'exposition aux dioxines liée à ces sources ponctuelles est mineure par rapport à l'exposition inévitable et ubiquitaire par l'alimentation (Ewers et coll., 1996a). La proximité d'un incinérateur de déchets ménagers ou d'une usine pétrochimique ne semble pas affecter les concentrations sanguines en dioxines tel que récemment montré en Espagne au sein d'un groupe de 20 personnes. Au sein de cette population, la concentration en dioxines était de 27 pg TEQ/g de matières grasses et proche de celle rapportée dans d'autres

populations (Schuhmacher et coll., 1999). De même aucune différence significative en termes d'imprégnation n'a été documentée parmi 39 personnes ($17,0 \pm 7,1$ pg TEQ/g de matières grasses) résidant à proximité d'un incinérateur en Allemagne par rapport au niveau moyen de la population (Deml et coll., 1996). Aucun impact évident sur l'imprégnation en dioxines n'a été clairement démontré au sein d'un groupe de 41 femmes travaillant dans des bâtiments dont les boiseries avaient été traitées par des chlorophénols (Von Manikowsky et coll., 1998). Une imprégnation plus importante par les dioxines fut cependant documentée au sein d'une population chinoise résidant dans une zone géographique contaminée par des pentachlorophénols ($9,0-16,3$ pg TEQ/g de matières grasses) utilisés pour éradiquer la schistosomiase par rapport à une population contrôle ($4,8-6,4$ pg TEQ/g de matières grasses) (Schechter et coll., 1994, 1996b). Finalement, il n'a pas été mis en évidence de différence d'imprégnation au sein d'un groupe de 14 personnes résidant à proximité d'une usine de recyclage de métaux même si certains individus présentaient des concentrations plus élevées, probablement suite à la consommation prolongée de certains produits locaux contaminés (œufs) (Ewers et coll., 1996b).

Origine géographique

Certaines différences ont été mises en évidence en fonction de l'origine géographique. Les niveaux d'imprégnation sont en effet plus faibles dans les pays peu ou pas industrialisés (Corée, Chine, Viêtnam) par rapport aux valeurs mesurées dans les pays industrialisés (Japon, Canada, Espagne, Grande-Bretagne, Allemagne). La différence d'imprégnation est particulièrement marquée pour certains congénères tels que l'OCDD (Kang et coll., 1997). Au sein d'une même zone géographique, l'imprégnation par les dioxines est généralement moins marquée dans les zones rurales par rapport aux zones industrielles (Koopman-Esseboom et coll., 1994). Des habitudes alimentaires locales (consommation de poisson) peuvent en outre influencer le degré d'imprégnation (Clench-Aas et coll., 1992 ; Vartiainen et coll., 1997 ; Gonzalez et coll., 1998 ; Schuhmacher et coll., 1999). Une étude récente (Wingfors et coll., 2000) n'a pas mis en évidence de différences de concentrations en dioxines entre deux échantillons de la population générale issus respectivement d'Espagne ($n = 35$, 55 pg TEQ/g de matières grasses en moyenne) et de Suède ($n = 28$, 47 pg TEQ/g de matières grasses). Le profil des congénères était cependant différent, caractérisé par une prédominance des congénères hepta- et octachlorés pour la population espagnole, et des congénères tétra- et pentachlorés pour la population suédoise. Ces différences sont attribuées par les auteurs de l'étude aux habitudes alimentaires différentes, notamment en ce qui concerne la consommation de poisson et la plus longue utilisation du pentachlorophénol en Espagne. Dans l'étude française sur les laits maternels (InVS/CAREPS, 2000), les mères de la région Nord se distinguaient par une concentration moyenne plus élevée de 2,3,4,7,8-PeCDF et de

1,2,3,6,7,8-HCDF. Les mères de la région Sud-Ouest présentaient des niveaux moyens les plus élevés de 1,2,3,7,8-PeCDD et de 1,2,3,6,7,8-HCDD, même après prise en compte de l'alimentation et de l'urbanisation du lieu de résidence. Les concentrations moyennes en divers congénères étaient plus élevées parmi les femmes de la région Ouest. En général, les teneurs de 2,3,7,8-TCDF dans le lait ont été retrouvées associées à l'urbanisation et à la densité d'industrialisation.

En conclusion, par comparaison à d'autres toxiques, le dosage des dioxines dans les tissus biologiques humains se heurte à de nombreuses difficultés d'ordre pratique. Citons le coût important des dosages (compris entre 6 000 et 10 000 FF pour le dosage des 17 congénères en France). S'y ajoute la nécessité de disposer d'une quantité de matières grasses suffisante. À ce point de vue, le prélèvement de tissu adipeux sous-cutané ou abdominal impose des gestes invasifs difficilement applicables dans le cadre d'études épidémiologiques. Le lait maternel aisément accessible et riche en graisses ne permet d'apprécier l'exposition que d'une fraction limitée de la population. En ce qui concerne le sang, pauvre en graisses circulantes (0,5 %), une quantité totale relativement importante comprise entre 50 et 100 ml (soit le tiers d'un don de sang à la Croix-Rouge) prélevée dans des conditions adéquates (à jeun et à distance de tout repas riche en graisses) est requise. Toutefois, les avancées dans les processus analytiques ont déjà permis de doser les dioxines dans 10 à 15 ml de sang, voire moins de 1 ml quand les teneurs sont relativement élevées. Le dosage impose d'importantes compétences analytiques. Des variations interlaboratoires pouvant atteindre 20 % à 30 % ont été observées, ce qui complique l'interprétation des résultats.

L'analyse des concentrations des dioxines dans les tissus biologiques humains et l'application du dosage des 17 congénères PCDD et PCDF en vue d'évaluer l'exposition humaine doit tenir compte de différents aspects.

Compte tenu du caractère cumulatif des dioxines, la mesure de ces substances fournit une bonne estimation de la charge corporelle, c'est-à-dire de la dose interne cumulée essentiellement par voie alimentaire dans les tissus gras au cours de toute la période de vie antérieure au prélèvement. À ce point de vue, il est important de rappeler que la charge corporelle est atteinte au bout de 5 demi-vies successives (le temps d'accumulation étant équivalent au temps d'élimination), soit après plus de 40 ans pour la majorité des congénères (demi-vie moyenne proche de 7 ans) (tableau 10.V). À ce moment, la charge corporelle correspond à l'équivalent de 5 000 doses journalières cumulées. On comprend bien qu'une exposition transitoire plus importante telle que la consommation pendant une brève durée de produits contaminés ne modifie pas de façon significative la réserve interne.

Compte tenu de la demi-vie particulièrement longue des dioxines chez l'homme, le dosage de ces substances dans les tissus biologiques permet d'apprécier à travers un dosage ponctuel l'historique de l'exposition. Cette

Tableau 10.V : Demi-vie (en années) de plusieurs congénères dioxines

| | WHO-TEF | Demi-vie en années |
|---------------------|---------|--------------------|
| PCDD | | |
| 2,3,7,8-TCDD | 1 | 6-10 |
| 1,2,3,7,8-PeCDD | 1 | 9-16 |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDD | 0,1 | 8 |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDD | 0,1 | 13-70 |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDD | 0,1 | 5-9 |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD | 0,01 | 3-7 |
| OCDD | 0,0001 | 6-7 |
| PCDF | | |
| 2,3,7,8-TCDF | 0,1 | 0-4 |
| 1,2,3,7,8-PeCDF | 0,05 | 0-9 |
| 2,3,4,7,8-PeCDF | 0,5 | 5-20 |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDF | 0,1 | 3-6 |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDF | 0,1 | 4-6 |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDF | 0,1 | ? |
| 2,3,4,6,7,8-HxCDF | 0,1 | 2-6 |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF | 0,01 | 3-7 |
| 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF | 0,01 | 3 |
| OCDF | 0,0001 | 0,2-2 |

méthode d'évaluation ne permet toutefois pas de mettre en évidence des modifications récentes du degré de contamination de la chaîne alimentaire et des apports. Pour cette raison, la réalisation de dosages dans les vecteurs importants (lait de vache, viande, poissons contaminés) apparaît tout à fait complémentaire à la réalisation de mesures chez l'homme. Le dosage des dioxines dans la filière bovine fournit, compte tenu du cycle de vie plus court et de l'élimination des dioxines dans le lait de vache, une bonne estimation de la contamination récente de l'environnement.

Divers facteurs, affectant les concentrations (ou charge corporelle) de dioxines, doivent être impérativement pris en considération dans l'interprétation des valeurs. Parmi les facteurs confondants bien étudiés, citons l'âge croissant et l'accroissement de la masse corporelle qui augmentent la dose interne, le nombre et la durée des périodes d'allaitement qui contribuent à la réduire, les habitudes alimentaires qui constituent un déterminant majeur (consommation de produits laitiers, de viande bovine, de poissons plus ou moins contaminés suivant les zones géographiques). En outre, certaines activités professionnelles peuvent modifier le profil des congénères.

En ce qui concerne la signification biologique de ce type de dosage, il est important de souligner que le lien entre la dose interne et la quantité de dioxines fixée au récepteur intracellulaire Ah (ou dose effective responsable

des effets biologiques) n'est pas établi. Ce lien est d'autant plus difficile à établir que diverses substances présentes dans l'environnement peuvent agir comme agonistes (hydrocarbures aromatiques polycycliques) ou antagonistes (polyphénols) de ce récepteur. De ce point de vue, l'application de bio-essais tels que la technique Ah-CALUX (*Ah-Receptor dependent chemical activated luciferase gene expression*), qui permettent d'apprécier le degré d'activation du récepteur Ah, apparaît tout à fait complémentaire au dosage des dioxines. De tels bio-essais apparaissent en outre très prometteurs comme méthodes de dépistage afin d'identifier les sujets ou populations plus exposés aux dioxines (et à d'autres ligands du récepteur Ah).

On considère classiquement que les dioxines se distribuent de façon homogène dans les tissus gras de l'organisme selon un modèle monocompartimental. Il a toutefois été bien démontré que les dioxines subissent une accumulation plus intense dans certains tissus tels que le foie (par fixation aux cytochromes P450). Cette accumulation tissulaire est fonction de la nature du congénère (en général plus marquée pour les PCDF par rapport au PCDD) et du degré de chloration. Les dioxines subissent une partition inhomogène, fonction de la nature du congénère, au travers des diverses barrières biologiques. C'est ainsi qu'on explique que malgré des niveaux très semblables, les concentrations de dioxines exprimées par gramme de graisse sont quelque peu plus élevées dans le sang, intermédiaires dans le tissu adipeux et plus faibles dans le lait maternel.

La concentration de chaque congénère intègre de multiples facteurs : quantités présentes et sort dans l'environnement, bioaccumulation dans les chaînes trophiques, biodisponibilité après absorption et transformation métabolique chez l'homme (variable en fonction du composé). L'influence combinée de ces facteurs détermine les proportions relatives de chacun des 17 congénères dans les tissus biologiques humains. Pour cette raison, le profil des congénères dans ces tissus diffère de façon plus ou moins importante de celui observé dans l'environnement et dans divers vecteurs (produits laitiers).

L'analyse des concentrations respectives des 17 congénères est une étape indispensable dans l'évaluation biologique de l'exposition aux dioxines parce qu'elle permet de contribuer à l'identification des sources de contamination. Alors que l'expression classique de l'activité biologique (et toxique) du mélange complexe des 17 congénères sous forme d'équivalent toxique (TEQ) est adéquate dans le cadre de l'évaluation des risques, cette approche n'est pas rigoureusement adéquate en termes d'appréciation de l'exposition. Cela s'explique avant tout par la discordance qui existe pour divers congénères entre le caractère cumulatif et le caractère toxique. Le meilleur exemple est fourni par l'OCDD qui constitue un composant majeur dans l'environnement et les chaînes trophiques mais dont la contribution à l'activité biologique dioxine (TEQ) dans l'environnement et les organisme vivants est très faible (Schechter et coll., 1994).

Malgré plusieurs limitations, le dosage des dioxines dans les tissus biologiques humains constitue une approche rigoureuse permettant d'évaluer le degré d'imprégnation. Plus largement appliquée à la population générale, cette approche devrait contribuer à une gestion plus rationnelle des risques liés aux dioxines en permettant d'identifier les groupes potentiellement plus exposés. C'est au sein de ces groupes plus exposés que devront être identifiées les sources d'exposition ainsi que des effets sanitaires éventuels cliniques ou infracliniques.

BIBLIOGRAPHIE

ABRAHAM K, KNOLL A, ENDE M, PÄPKE O, HELGE H. Intake, fecal excretion, and body burden of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in breast-fed and formula-fed infants. *Pediatr Res* 1996, **40** : 671-679

ABRAHAM K, PÄPKE O, GROSS A, KORDONOURI O, WIEGAND S et coll. Time course of PCDD/PCDF/PCB concentrations in breast-feeding mothers and their infants. *Chemosphere* 1998, **37** : 1731-1741

ALDER L, BECK H, MATHAR W, PALAVINSKAS R. PCDD, PCDF, PCB and other organochlorine compounds in human milk levels and their dynamic in germany. *Organohalogen Compounds*, 1994, **21** : 39-44

BAUGHMAN RW, MESELSON M. An analytical method for detecting TCDD (dioxin) : levels of TCDD in samples from Vietnam. *Environ Health Perspect* 1973, **5** : 27-35

BECHER G, SKAARE JU, POLDER A, SLETTEN B, ROSSLAND OJ et coll. PCDDs, PCDFs, and PCBs in human milk from different parts of Norway and Lithuania. *J Toxicol Environ Health* 1995, **46** : 133-148

BECK H, DROSS A, KLEEMAN WJ, MATHAR W. PCDD and PCDF concentrations in different organs from infants. *Chemosphere* 1990, **20** : 903-910

BECK H, DROSS A, MATHAR W. PCDD and PCDF exposure and levels in humans in Germany. *Environ Health Perspect* 1994, **102** : 173-185

BERTAZZI PA, BERNUCCI I, BRAMBILLA G, CONSONNI D, PESATORI AC. The Seveso studies on early and long-term effects of dioxin exposure : a review. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 625-633

BYARD JL. The toxicological significance of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and related compounds in human adipose tissue. *J Toxicol Environ Health* 1987, **22** : 381-403

CLENCH-AAS J, BARTONOVA A, OEHME M, LINDSTROM G. PCDD and PCDF in human milk from Scandinavia, with special emphasis on Norway. *J Toxicol Environ Health* 1992, **37** : 73-83

CLUA (1992, 1993). Chemisches landesuntersuchungsamt NRW Münster-Jahresberichte

CVUA (1994-1997), Chemische Landes- und Staatliches Veterinäruntersuchungsamt 167

DAHL P, LINDSTROM G, WIBERG K, RAPPE C. Absorption of polychlorinated biphenyls, dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans by breast-fed infants. *Chemosphere* 1995, **30** : 2297-2306

DEML E, MANGELSDORF I, GREIM H. Chlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans (PCDD/F) in blood and human milk of non occupationally exposed persons living in the vicinity of a municipal waste incinerator. *Chemosphere* 1996, **33** : 1941-1950

EWERS U, WITTSIEPE J, SCHREY P, GATZERT U, HINZ S, CSICSAKY M. Blood PCDD/F levels in blood of residents of a former cable incineration facility. *Gesundheitswesen* 1996a, **58** : 465-469

EWERS U, WITTSIEPE J, SCHREY P, SELENKA F. Levels of PCDD/PCDF in blood fat as indices of the PCDD/PCDF body burden in humans. *Toxicol Lett* 1996b, **88** : 327-334

FALK C, HANRAHAN L, ANDERSON HA, KANAREK MS, DRAHEIM L et coll. Body burden levels of dioxin, furans, and PCBs among frequent consumers of Great Lakes sport fish. The Great Lakes Consortium. *Environ Res* 1999, **80** : S19-S25

FURST P, FURST C, WILMERS K. Human milk as a bioindicator for body burden of PCDDs, PCDFs, organochlorine pesticides, and PCBs. *Environ Health Perspect* 1994, **102** : 187-193

GOLDMAN LR, HARNLY M, FLATTERY J, PATTERSON DG JR, NEEDHAM LL. Serum polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and polychlorinated dibenzofurans among people eating contaminated home-produced eggs and beef. *Environ Health Perspect* 2000, **108** : 13-19

GONZALEZ MJ, JIMENEZ B, HERNANDEZ LM, CAIXACH J, RIVERA J. Levels of PCDDs and PCDFs in adipose tissue from Spanish people. *Chemosphere* 1993, **27** : 97-104

GONZALEZ MJ, JIMENEZ B, HERNANDEZ LM, GONNORD MF. Levels of PCDD and PCDF in human milk from populations in Madrid and Paris. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996, **56** : 197-204

GONZALEZ CA, KOGEVINAS M, HUICI A, GADEA E, LADONA M et coll. Blood levels of polychlorinated dibenzodioxins, polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated biphenyls in the general population of a Spanish Mediterranean city [published erratum appears in *Chemosphere* 1998, **36** : 3223]. *Chemosphere* 1998, **36** : 419-426

GREIM H, CSANADY G, FILSER JG, KREUZER P, SCHWARZ L et coll. Biomarkers as tools in human health risk assessment. *Clin Chem* 1995, **41** : 1804-1808

GROSS ML, LAY JO JR, LYON PA, LIPPSTREU D, KANGAS N et coll. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin levels in adipose tissue of Vietnam veterans. *Environ Res* 1984, **33** : 261-268

HANSSON M, GRIMSTAD T, RAPPE C. Occupational exposure to polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in a magnesium production plant. *Occup Environ Med* 1995, **52** : 823-826

HANSSON M, BARREGARD L, SALLSTEN G, SVENSSON BG, RAPPE C. Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxin and dibenzofuran levels and patterns in polyvinylchloride and chloralkali industry workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1997, **70** : 51-56

- HARDELL L, VAN BAVEL B, LINDSTRÖM G, FREDRIKSON M, HAGBERG H et coll. Higher concentrations of specific polychlorinated biphenyl congeners in adipose tissue from non-Hodgkin's lymphoma patients compared with controls without malignant disease. *Int J Oncol* 1996, **9** : 603-608
- HASHIMOTO S, YAMAMOTO T, YASUHARA A, MORITA M. PCDD, PCDF, planar and other PCB levels in human milk in Japan. *Chemosphere* 1995, **31** : 4067-4075
- HUTEAU B, GONNORD MF et coll. PCDD and PCDF levels in human adipose tissue in France. *Dioxin '90-Epri Seminar*, Bayreuth, Ecoinforma Press, 1990
- IARC. Polychlorinated dibenzo-*para*-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans* 1997, **69** : 665 p
- IIDA T, HIRAKAWA H, MATSUEDA T, NAGAYAMA J, NAGATA T. Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and related compounds : correlations of levels in human tissues and in blood. *Chemosphere* 1999a, **38** : 2767-2774
- IIDA T, HIRAKAWA H, MATSUEDA T, TAKENAKA S, NAGAYAMA J. Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and related compounds in breast milk of Japanese primiparas and multiparas. *Chemosphere* 1999b, **38** : 2461-2466
- IIDA T, HIRAKAWA H, MATSUEDA T, TAKENAKA S, NAGAYAMA J. Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and related compounds : the blood levels of young Japanese women. *Chemosphere* 1999c, **38** : 3497-3502
- IIDA T, HIRAKAWA H, MATSUEDA T, TAKENAKA S, YU ML, GUO YL. Recent trend of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and their related compounds in the blood and sebum of Yusho and Yu Cheng patients. *Chemosphere* 1999d, **38** : 981-993
- INVS/CAREPS. Étude sur les dioxines et les furanes dans le lait maternel en France, 2000
- JENSEN AA. Polychlorobiphenyls (PCBs), polychlorodibenzo-*p*-dioxins (PCDDs) and polychlorodibenzofurans (PCDFs) in human milk, blood and adipose tissue. *Sci Total Environ* 1987, **64** : 259-293
- JIMENEZ B, HERNANDEZ L, GONZALEZ MJ, RIVERA J, ELJARRAT E, CAIXACH J. Comparison of levels of PCDDs and PCDFs in human adipose tissue and blood samples collected in Madrid, Spain. *Organohalogen Compounds* 1993, **13** : 89-91
- JOHANSEN HR, ALEXANDER J, ROSSLAND OJ, PLANTING S, LOVIK M et coll. PCDDs, PCDFs, and PCBs in human blood in relation to consumption of crabs from a contaminated Fjord area in Norway. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 756-764
- JOHNSON ES, PARSONS W, WEINBERG CR, SHORE DL, MATHEWS J et coll. Current serum levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in phenoxy acid herbicide applicators and characterization of historical levels. *J Natl Cancer Inst* 1992, **84** : 1648-1653
- KAHN PC, GOCHFELD M, NYGREN M, HANSSON M, RAPPE C et coll. Dioxins and dibenzofurans in blood and adipose tissue of Agent Orange-exposed Vietnam veterans and matched controls. *JAMA* 1988, **259** : 1661-1667
- KANG YS, MATSUDA M, KAWANO M, WAKIMOTO T, MIN BY. Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in human adipose tissue from western Kyungnam, Korea. *Chemosphere* 1997, **35** : 2107-2117

KASHIMOTO T, MIYATA H, FUKUSHIMA S, KUNITA N, OHI G, TUNG TC. PCBs, PCQs and PCDFs in blood of Yusho and Yu-Cheng patients. *Environ Health Perspectives* 1985, **59** : 73-78

KIVIRANTA H, PURKUNEN R, VARTAINEN T. Levels and trends of PCDD/Fs and PCBs in human milk in 1994 in Finland : decrease in concentration from 1987 to 1994. *Organohalogen Compounds* 1998, **38** : 121-124

KIRIVANTA H, VARTIAINEN T, VERTA M, TUOMISTO JT, TUOMISTO J. High fish-specific dioxin concentrations in Finland. *Lancet* 2000, **355** : 1883-1885

KONTSAS H, ROSENBERG C, TORNAEUS J, MUTANEN P, JAPPINEN P. Exposure of workers to 2,3,7,8-substituted polychlorinated dibenzo-*p*-dioxin (PCDD) and dibenzofuran (PCDF) compounds in sawmills previously using chlorophenol-containing antistain agents. *Arch Environ Health* 1998, **53** : 99-108

KOOPMAN-ESSEBOOM C, HUISMAN M, WEISGLAS-KUPERUS N, BOERSMA ER, DE RIDDER MA et coll. Dioxin and PCB levels in blood and human milk in relation to living areas in the Netherlands. *Chemosphere* 1994, **29** : 2327-2338

KREUZER PE, CSANADY GA, BAUR C, KESSLER W, PÄPKE O et coll. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and congeners in infants. A toxicokinetic model of human lifetime body burden by TCDD with special emphasis on its uptake by nutrition. *Arch Toxicol* 1997, **71** : 383-400

LANDI MT, NEEDHAM LL, LUCIER G, MOCARELLI P, BERTAZZI PA, CAPORASO N. Concentrations of dioxin 20 years after Seveso. *Lancet* 1997, **349** : 1811

LANDI MT, CONSONNI D, PATTERSON DG JR, NEEDHAM LL, LUCIER G et coll. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin plasma levels in Seveso 20 years after the accident. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 273-277

LARSEN JC. Levels of pollutants and their metabolites : exposures to organic substances. *Toxicology* 1995, **101** : 11-27

LEBEL GL, WILLIAMS DT, BENOIT FM, GODDARD M. Polychlorinated dibenzodioxin and dibenzofurans in human adipose tissue samples from five Ontario municipalities. *Chemosphere* 1990, **21** : 1465-75

LEUNG HW, WENDLING JM, ORTH R, HILEMAN F, PAUSTENBACH DJ. Relative distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in human hepatic and adipose tissues. *Toxicol Lett* 1990, **50** : 275-282

LIEM AKD, AHLBORG UG, BECK H, HASCHKE F, NYGREN M et coll. Levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in human milk. Results from the second round of a WHO-coordinated exposure study. *Organohalogen Compounds* 1996, **30** : 268-273

LITTORIN M, HANSSON M, RAPPE C, KOGEVINAS M. Dioxins in blood from Swedish phenoxy herbicide workers. *Lancet* 1994, **344** : 611-612

LUNDEN A, NOREN K. Polychlorinated naphthalenes and other organochlorine contaminants in Swedish human milk, 1972-1992. *Arch Environ Contam Toxicol* 1998, **34** : 414-423

MAFF UK. Dioxins in human milk. Food Surveillance Information Sheet, 1996, number 88

- MASTEN SA, GRASSMAN JA, YANG X, MILLER CR, SPENCER DL et coll. Mechanistically based markers of exposure and response to dioxin in occupationally exposed individuals. *Organohalogen Compounds* 1997, **34** : 80-85
- MASUDA Y, KUROKI H, HARAGUCHI K, NAGAYAMA J. PCB and PCDF congeners in the blood and tissues of Yusho and Yu-Cheng patients. *Environ Health Perspectives* 1985, **59** : 53-58
- MASUDA Y, SCHECTER A, PÄPKE O. Concentrations of PCBs, PCDFs and PCDDs in the blood of Yusho patients and their toxic equivalent contribution. *Chemosphere* 1998, **37** : 1773-1780
- MENZEL HM, BOLM-AUDORFF U, TURCER E, BIENFAIT HG, ALBRACHT G et coll. Occupational exposure to dioxins by thermal oxygen cutting, welding and soldering of metals. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 715-722
- MICHALEK JE, PIRKLE JL, CAUDILL SP, PATTERSON JR DG, NEEDHAM LL. Pharmacokinetics of TCDD in veterans of operation ranch hand : 10-year follow-up. *J Toxicol Env Health* 1996, **47** : 209-220
- MOCARELLI P, PATTERSON DG, MAROCCHI A, NEEDHAM LL. Pilot study (phase II) for determining polychlorinated dibenzo-p-dioxin (PCDD) and polychlorinated dibenzofurans (PCDF) levels in serum of Seveso, Italy residents collected at the time of exposure : future plans. *Chemosphere* 1990, **20** : 967-994
- MÜCKE W, FIEDLER H, THOMA H. PCDD/PCDF in human liver and adipose tissue : Evaluation of levels by different TEF schemes. *Organohalogen Compounds* 1990, **4** : 105-108
- NEEDHAM LL, GERTHOUX PM, PATTERSON DG JR, BRAMBILLA P, SMITH SJ et coll. Exposure assessment : serum levels of TCDD in Seveso, Italy. *Environ Res* 1999, **80** : S200-S206
- NEUBERGER M, LANDVOIGT W, DERNTL F. Blood levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in chemical workers after chloracne and in comparison groups. *Int Arch Occup Environ Health* 1991, **63** : 325-327
- OEHME M, MANO S, BJERKE B. Formation of polychlorinated dibenzofurans and dibenzo-p-dioxins by production processes for magnesium and refined nickel. *Chemosphere* 1989, **18** : 1379-89
- ORBAN JE, STANLEY JS, SCHWEMBERGER JG, REMMERS J. Dioxins and dibenzofurans in adipose tissue of the general US population and selected subpopulations. *Am J Public Health* 1994, **84** : 439-445
- OTT MG, ZOBEL A, GERMANN C. Laboratory results for selected target organs in 138 individuals occupationally exposed to TCDD. *Chemosphere* 1994, **29** : 2423-2437
- PÄPKE O, BALL M, LIS ZA, SCHEUNERT K. PCDD/PCDF in whole blood samples of unexposed persons. *Chemosphere* 1989, **19** : 941-948
- PÄPKE O, BALL M, LIS A. Various PCDD/PCDF patterns in human blood resulting from different occupational exposures. *Chemosphere* 1992, **25** : 1101-1108
- PÄPKE O, BALL M, LIS A. PCDD/PCDF in humans - an update of background data. *Organohalogen Compounds* 1993, **13** : 81-84

- PÄPKE O, BALL M, LIS A. PCDD/PCDF in humans - an update of background data. *Chemosphere* 1994, **29** : 2355-2360
- PÄPKE O, BALL M, LIS A, WUTHE J. PCDD/PCDFs in humans, follow-up of background data for Germany 1994, *Chemosphere* 1996, **32** : 575-582
- PÄPKE O, HERMANN T, BALL M. PCDD/PCDFs in humans, follow-up of background data for Germany, 1996. *Organohalogen Compounds* 1997, **33** : 530-534
- PÄPKE O. PCDD/PCDF : human background data for Germany, a 10-year experience. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 723-731
- PATTERSON DG JR, FINGERHUT MA, ROBERTS DW, NEEDHAM LL, SWEENEY MH et coll. Levels of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Am J Ind Med* 1989, **16** : 135-146
- PATTERSON DG JR, NEEDHAM LL, PIRKLE JL, ROBERTS DW, BAGBY J et coll. Correlation between serum and adipose tissue levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in 50 persons from Missouri. *Arch Environ Contam Toxicol* 1988, **17** : 139-143
- PATTERSON DG JR, TODD GD, TURNER WE, MAGGIO V, ALEXANDER LR, NEEDHAM LL. Levels of non-ortho-substituted (coplanar), mono- and di-ortho-substituted polychlorinated biphenyls, dibenzo-*p*-dioxins, and dibenzofurans in human serum and adipose tissue. *Environ Health Perspect* 1994, **102** : 195-204
- PIACITELLI LA, SWEENEY MH, PATTERSON DG et coll. Serum levels of 2,3,7,8-substituted PCDDs and PCDFs among workers exposed 2,3,7,8-TCDD contaminated chemicals. *Chemosphere* 1992, **25** : 251-254
- RAPPE C, BUSER HR, KUROKI H, MASUDA Y. Identification of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) retained in patients with Yusho. *Chemosphere* 1978, **8** : 259-266
- RAPPE C, NYGREN M, BUSER HR, KAUPPINEN T. Occupational exposure to polychlorinated dioxins and dibenzofurans. In : *Chlorinated Dioxins and Related Compounds : Impact on the Environment*. Hutzinger O, Frei RW, Merian E, Pocchhiari eds. London : Pergamon Press, 1982 : 495-513.
- RAPPE C, NYGREN M, MARKLUND S, KELLER LO, BERGQVIST PA, HANSSON M. Assessment of human exposure to polychlorinated dibenzofurans and dioxins. *Environ Health Perspect* 1985, **60** : 303-304
- ROEGNER RH, GRUBBS WD, LUSTIK MB, BROCKMAN AS, HENDERSON SC et coll. Air Force Health Study : an epidemiologic investigation of health effects in Air Force personnel following exposure to herbicides. Serum dioxin analysis of 1987 examination results. *NTIS# AD A-237-516 through AD 1991, A* : 237-524
- ROSENBERG C, KINTSAS H, TORNSEUS J, MUTANEN P, JAPPINEN P et coll. PCDD/PCDF levels in the blood of workers in pulp and paper mill. *Organohalogen Compounds* 1994, **21** : 101-104
- ROSENBERG C, KONTASAS H, TORNAEUS J, MUTANEN P, JAPPINEN P et coll. PCDD/PCDF levels in the blood of workers at a pulp and paper mill. *Chemosphere*. 1995, **31** : 3933-3944
- RYAN JJ, SCHECHTER AS, MASUDA Y, KIKUCHI M. Comparison of PCDD and PCDFs in the tissues of yusho patients with those from the general population in Japan and China. *Chemosphere* 1987, **16** : 2017-2025

- RYAN JJ, GASIEWICZ TA, BROWN JF JR. Human body burden of polychlorinated dibenzofurans associated with toxicity based on the Yusho and Yucheng incidents. *Fundam Appl Toxicol* 1990, **15** : 722-731
- RAPPE C, KJELLER LO, KULP SE, DE WITT C, HASSELSTEN I, PALM O. Levels, profile and pattern of PCDDs and PCDFs in samples related to the production and use of chlorine. *Chemosphere* 1991, **23** : 1629-1636
- RYAN JJ, LIZOTTE R, PANOPIO LG, SHEWCHUK C, LEWIS DA, SUN WF. Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs) and polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) in human milk samples collected across Canada in 1986-87. *Food Addit Contam* 1993, **10** : 419-428
- SCHECHTER AJ, MALKIN R, PAPKE O, BALL M, BRANDT-RAUF PW. Dioxin levels in blood of municipal incinerator workers. *Medical Science Research* 1991, **19** : 331-2
- SCHECHTER A, DI DOMENICO A, TURRIO-BALDASSARRI L, RYAN JJ. Dioxin and dibenzofuran levels in milk of women from four geographical regions in Italy as compared to levels in other countries. *Organohalogen Compounds* 1992, **9** : 227-230
- SCHECHTER A, JIANG K, PÄPKE O, FURST P, FURST C. Comparison of dibenzodioxin levels in blood and milk in agricultural workers and others following pentachlorophenol exposure in China. *Chemosphere* 1994, **29** : 2371-2380
- SCHECHTER A, LE CAO DAI, THUY LTB, HOANG TRONG QUYNH, DINH QUANG MINH et coll. Agent Orange and the Vietnamese : The persistence of elevated dioxin levels in human tissues. *Am J Public Health* 1995, **85** : 516-522
- SCHECHTER A, MCGEE H, STANLEY JS, BOGGESS K, BRANDT-RAUF P. Dioxins and dioxin-like chemicals in blood and semen of American Vietnam veterans from the state of Michigan. Published erratum appears in *Am J Ind Med* 1997, **31** : 370-371
- SCHECHTER A, PÄPKE O, BALL M, LIS A, BRANDT-RAUF P. Dioxin concentrations in the blood of workers at municipal waste incinerators. *Occup Environ Med* 1995, **52** : 385-387
- SCHECHTER A, PÄPKE O, LIS A, BALL M, RYAN JJ et coll. Decrease in milk and blood dioxin levels over two years in a mother nursing twins : estimates of decreased maternal and increased infant dioxin body burden from nursing. *Chemosphere* 1996a, **32** : 543-549
- SCHECHTER A, RYAN JJ, MASUDA Y, BRANDT-RAUF P, CONSTABLE J et coll. Chlorinated and brominated dioxins and dibenzofurans in human tissue following exposure. *Environ Health Perspect* 1994, **102** : 135-147
- SCHECHTER A, RYAN JJ, PÄPKE O. Decrease in levels and body burden of dioxins, dibenzofurans, PCBS, DDE, and HCB in blood and milk in a mother nursing twins over a thirty-eight month period. *Chemosphere* 1998, **37** : 1807-1816
- SCHECHTER A. A selective historical review of congener-specific human tissue measurements as sensitive and specific biomarkers of exposure to dioxins and related compounds. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 737-742
- SCHECHTER AJ, LI L, KE J, FURST P, FURST C, PÄPKE O. Pesticide application and increased dioxin body burden in male and female agricultural workers in China. *J Occup Environ Med* 1996b, **38** : 906-911
- SCHLATTER C. Chlorinated dibenzo-*p*-dioxins and -furans : problems in analysis of biomarkers. *Clin Chem* 1994, **40** : 1405-1408

SCHUHMACHER M, DOMINGO JL, LLOBET JM, KIRIVANTA H, VARTIAINEN T. Concentrations in milk of non-occupationally exposed women living in southern Catalonia, Spain. *Chemosphere*, 1999, **38** : 995-1004

SCHUHMACHER M, DOMINGO JL, LLOBET JM, LINDSTROM G, WINGFORS H. Dioxin and dibenzofuran concentrations in blood of a general population from Tarragona, Spain. *Chemosphere* 1999, **38** : 1123-1133

SCHUHMACHER M, DOMINGO JL, LLOBET JM, LINDSTRÖM G, WINGFORS H. Dioxin and dibenzofuran concentrations in adipose tissue of a general population from Tarragona, Spain. *Chemosphere* 1999, **38** : 2475-2487

STEPHENS RD, RAPPE C, HAYWARD DG, NYGREN M, STARTIN J et coll. World Health Organization international intercalibration study on dioxins and furans in human milk and blood. *Anal Chem* 1992, **64** : 3109-3117

SVENSSON BG, NILSSON A, HANSSON M, RAPPE C, AKESSON B, SKERFVING S. Exposure to dioxins and dibenzofurans through the consumption of fish. *N Engl J Med* 1991, **324** : 8-12

TEPPER A, BURT S, PIACITELLI L, PATTERSON DG JR. Serum levels of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in pulp and paper mill workers. *Chemosphere* 1997, **34** : 1587-1603

THOMA H, MUCKE W, KAUERT G. Comparison of the polychlorinated dibenzo-*p*-dioxin and dibenzofuran in human tissue and human liver. *Chemosphere* 1990, **20** : 433-442

TUINSTRALGM, HULSMAN M, BOERSMA ER. The Dutch PCB/dioxin study : contents of dioxins, planar and other PCBs in human milk from the Rotterdam and Groningen area. *Chemosphere* 1994, **29** : 2267-2277

US Environmental Protection Agency. Chlorinated dioxins and furans in the general US population : NHATS FY87results, Washington, DC : Office of Toxic Substances. 1991, EPA-560/5-91-003

VAN CLEUVENBERGEN R, WEVERS M, SCHOETERS J, DE FRE R. Dioxins (PCDD and PCDF) in human milk from Flanders, Belgium : concentration levels and congener profile. *Organohalogen Compounds* 1994, **20** : 215-220

VAN DEN BERG M, BIRNBAUM L, BOSVELD ATC, BRUNSTROM B, COOK P et coll. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 775-792

VAN DEN BERG M, DE JONGH J, POIGER H, OLSON JR. The toxicokinetics and metabolism of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs) and their relevance for toxicity. *Crit Rev Toxicol* 1994, **24** : 1-74

VARTIAINEN T, TUOMISTO J. Jäteliikteen aiheuttaman terveysriskin sekä ympäristövaikutusten arviointi (in Finnish). National Public Health Institute, Kupio, Finland, 1994

VARTIAINEN T, LAMPI P, TUOMISTO J T, TUOMISTO J. Polychlorodibenzo-*p*-Dioxin and Polychlorodibenzofuran Concentrations in human fat samples in a village after pollution of drinking water with chlorophenols. *Chemosphere* 1995, **30** : 1429-1438

VARTIAINEN T, SAARIKOSKI S, JAAKKOLA JJ, TUOMISTO J. PCDD, PCDF, and PCB concentrations in human milk from two areas in Finland. *Chemosphere* 1997, **34** :

VERGER P, CORDIER S, THUY LT, BARD D, DAI LC et coll. Correlation between dioxin levels in adipose tissue and estimated exposure to Agent Orange in south Vietnamese residents. *Environ Res* 1994, **65** : 226-242

VON MANIKOWSKY S, SAGUNSKI H, PÄPKE O, FABIG KR, NEUS H et coll. PCDD/PCDF indoor exposure in day-care centers and PCDD/PCDF blood concentrations of female employees. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 707-714

WELGE P, WITTSIEPE J, SCHREY P, EWERS U, EXNER M, SELENKA F. PCDD/F-levels in human blood of vegetarians compared to those of non-vegetarians. *Organohalogen Compounds* 1993, **13** : 13-17

WINGFORS H, LINDSTRÖM G, VAN BAVEL B, SCHUHMACHER M, HARDELL L. Multivariate data evaluation of PCB and dioxin profiles in the general population in Sweden and Spain. *Chemosphere* 2000, **40** : 1083-1088

WITTSIEPE J, SCHREY P, EWERS U, SELENKA F, WILHELM M. Decrease of PCDD/F levels in human blood from Germany over the past ten years. *Chemosphere* 2000, **40** : 1103-1109

WITTSIEPE J, SCHREY P, EWERS U, SELENKAF, WILHEM M. Decrease of PCDD/F levels in human blood from Germany over the past ten years (1989-1998). *Chemosphere* 2000, **40** : 1103-1109

World Health Organisation, Regional Office for Europe. Levels of PCB, PCDD and PCDF in breast milk : results of WHO-coordinated interlaboratory quality control studies and analytical field studies. Environmental health series 1989, n° 34, PUBL FADL Publishers, Copenhagen on behalf of the WHO Regional Office for Europe

World Health Organisation, Regional Office for Europe. Levels of PCB, PCDD and PCDF in breast milk : results of WHO-coordinated exposure studies. Environmental health series 1996, n° 3, Copenhagen on behalf of the WHO Regional Office for Europe

World Health Organisation, WHO Executive Summary Assessment of the health risk of dioxins : re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI). WHO consultation - May 25-29 1998 Geneva Switzerland WHO European centre for the environment and health. International Programme on chemical safety.