

V

Évaluation des risques

18

Toxicocinétique/toxicodynamie

La toxicocinétique des dioxines a fait l'objet d'une revue par l'IARC (1997) qui a servi de point de départ à ce chapitre. Le lecteur est convié à s'y reporter pour plus de détails. Nous insisterons ici davantage sur les modèles mathématiques qui ont été proposés pour offrir une vue synthétique de cette question et permettre diverses extrapolations utiles à l'évaluation des risques de toxicité de ces produits.

Les dioxines ont un comportement toxicocinétique similaire dans les organismes animaux et humains (chez ces derniers les données concernent à peu près exclusivement la 2,3,7,8-TCDD). Les différences toxicocinétiques entre dioxines et entre espèces semblent provenir surtout d'affinités plus ou moins fortes pour les graisses et de vitesses différentes de métabolisme.

Absorption

L'absorption des dioxines dépend de la voie d'exposition. Elle est limitée par la taille moléculaire et la solubilité dans les graisses du congénère considéré. Elle est par exemple diminuée de moitié, environ, pour les octachlorés par rapport aux tétrachlorés (Van den Berg et coll., 1994). La solubilité des dioxines dans le véhicule d'administration ou leur adsorption sur des matrices environnementales peuvent aussi fortement moduler leur biodisponibilité.

Chez l'adulte ou l'enfant, environ 90 % des doses ingérées sont absorbées. À travers la peau, la 2,3,7,8-TCDD est faiblement absorbée (le millième environ d'une dose appliquée sur la peau est absorbé par heure). Des expositions par inhalation n'ont pas été rapportées, mais il est probable que l'absorption serait complète dans ce cas.

Chez les animaux, l'absorption après ingestion varie entre 40 % (poissons) et 90 % (mammifères). Certaines différences observées entre études sont probablement liées au vecteur d'administration. Les autres voies d'administration (intraveineuse, intrapéritonéale, pulmonaire...) sont efficaces, sauf la voie intramusculaire. L'âge ne semble pas affecter l'absorption intestinale de la 2,3,7,8-TCDD chez le rat.

A

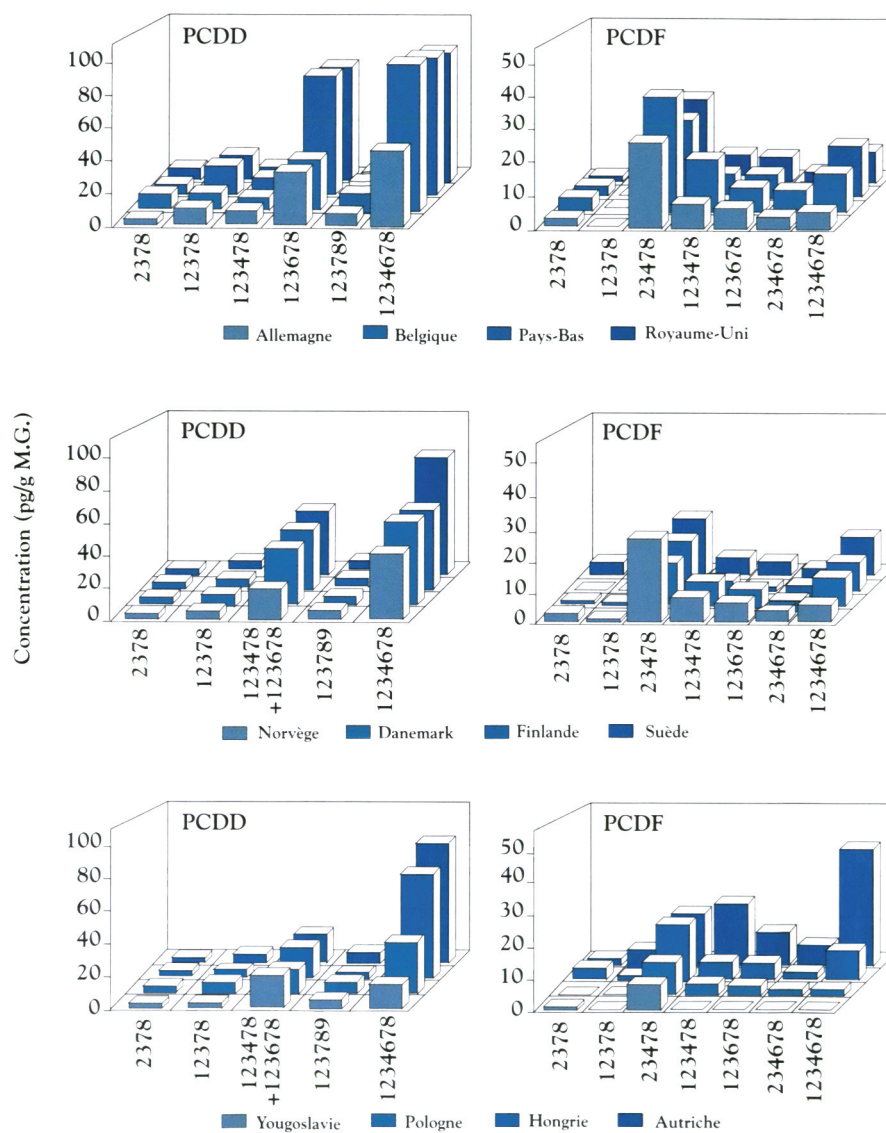
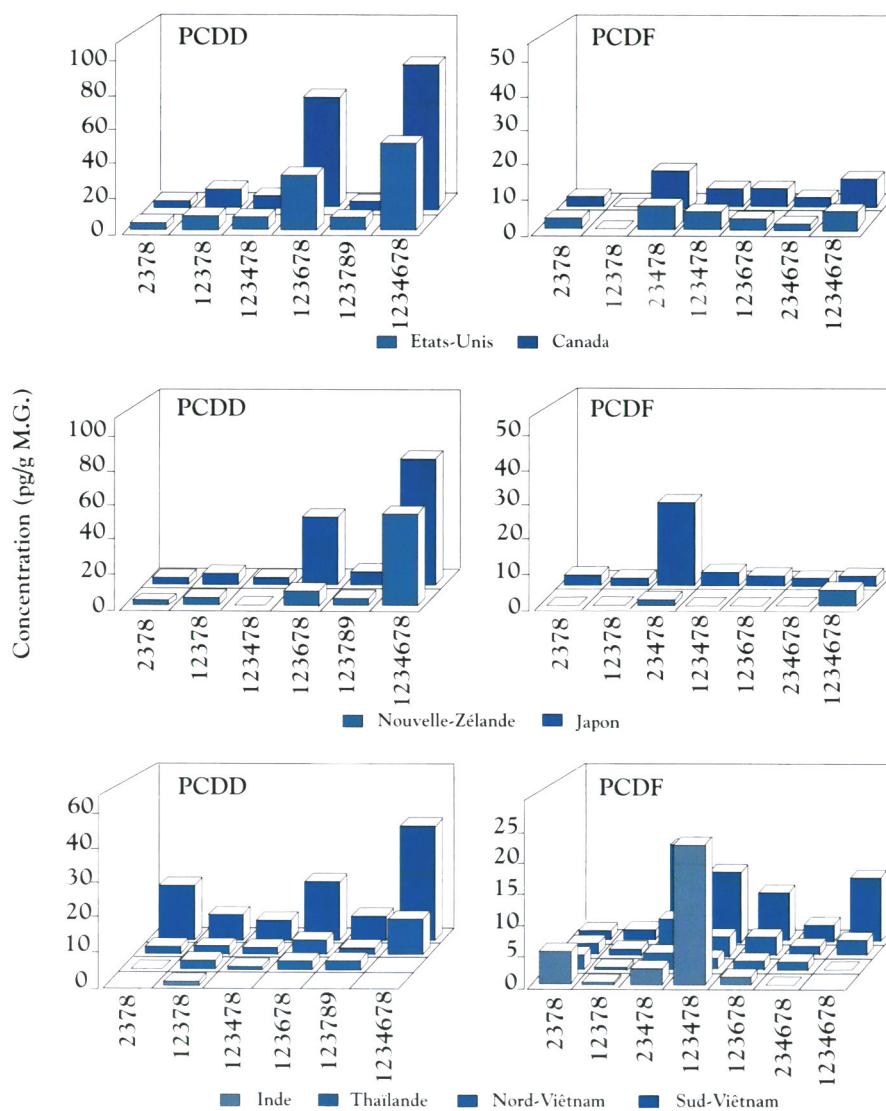


Figure 18.1 : Distribution globale selon les congénères et concentrations des PCDD et PCDF dans le lait humain. (A) en Europe de l'Ouest (haut), Europe du Nord (milieu), Europe centrale (bas) ; (B) Amérique du Nord (haut), Pacifique (milieu), Asie du Sud-Est (bas)

B



Distribution

La distribution se fait en fonction de la teneur en graisses des différents tissus et de leur concentration en cytochrome P450 (CYP), auquel les dioxines se fixent d'autant mieux qu'elles sont plus chlorées.

Chez l'humain, aux concentrations habituellement rencontrées, l'effet de séquestration par les CYP (principalement dans le foie) est nettement moins marqué que chez les animaux (rat en particulier). Pour la 2,3,7,8-TCDD, le 2,3,7,8-TCDF et les congénères les moins substitués, c'est la fraction lipidique des tissus qui détermine la distribution. Les concentrations tissulaires de ces congénères, exprimées en quantité par gramme de graisse dans le tissu concerné, sont donc sensiblement les mêmes. Les concentrations tissulaires approximatives pour un sujet donné peuvent donc être obtenues à l'aide d'une seule mesure (par exemple dans le lait maternel) et de la connaissance des teneurs en lipides des différents tissus (pour revue Van der Molen et coll. 1996). La figure 18.1 donne les concentrations de différents congénères dans le lait de femmes de divers pays (OMS, 1989). L'allaitement diminue le stock de dioxines chez la mère mais le transfère à l'enfant. L'exposition *in utero* est comparativement négligeable d'un point de vue quantitatif (mais peut-être pas d'un point de vue qualitatif). Les congénères les plus substitués sont présents à des concentrations relativement plus élevées dans le foie que dans les autres tissus (si l'on tient compte des teneurs en lipides de ceux-ci), sans que l'importance de ce phénomène sur leur éventuelle toxicité soit connue.

Chez l'animal, et en particulier le rat, il y a accumulation du produit dans le foie lors de l'administration de fortes doses de 2,3,7,8-TCDD. Cet effet dépend de l'espèce et est non-linéaire lorsqu'une induction enzymatique de CYP se produit. À part cet effet, dont l'importance toxicologique est discutée, la distribution est fonction de la teneur en lipides des tissus, comme chez l'humain.

Élimination

Le métabolisme et l'excrétion fécale passive sont les deux voies d'élimination pour ces produits mais la part relative de ces deux processus est difficile à estimer. Le métabolisme conduit à la substitution de chlore par des groupements OH et éventuellement à la formation de dichlorocatéchol (pour la 2,3,7,8-TCDD). Les métabolites sont éliminés dans la bile.

Chez l'humain, l'élimination de la 2,3,7,8-TCDD se fait approximativement selon un processus du premier ordre et la demi-vie apparente dans l'organisme varie entre 2 ans (chez l'enfant) et au moins 30 ans (chez l'adulte âgé). Cette demi-vie dépend fortement de l'âge et de facteurs individuels probablement liés à l'alimentation (indépendamment de l'ingestion de dioxines), à l'adiposité, et à la variabilité du métabolisme d'un individu à l'autre. La détermination de cette demi-vie est difficile car il faudrait suivre de nombreux individus très longtemps pour avoir de bonnes estimations, tout en contrôlant leur apport journalier de 2,3,7,8-TCDD. Il n'y a apparemment pour ce congénère qu'une seule étude expérimentale chez un volontaire humain ayant ingéré

au cours du temps entre 6 et 10 ans, mais le suivi ne s'est fait que sur 5 ans. L'analyse de cohortes exposées professionnellement ou accidentellement requiert diverses hypothèses quant à la dose d'exposition et fait appel, au moins implicitement, à divers modèles d'élimination, tous assez mal validés. Ainsi, des analyses successives de la cohorte de Ranch Hand donnent des demi-vies allant de 5,8 à 9,6 ans (Pirkle et coll., 1989), 10 à 14,1 ans (Wolfe et coll., 1994), 7,6 à 11 ans (Michalek et coll., 1996), 7,7 à 12,3 ans (Thomaseth et Salvan, 1998), et finalement 4,5 à 28 ans (Michalek et Tripathi, 1999). La moyenne estimée varie un peu moins : de 7 à 9,5 ans. Ces analyses souffrent de biais de sélection potentiels, de méthodes statistiques parfois sommaires, et aucune n'est pleinement satisfaisante. L'utilisation d'une moyenne de 8,5 ans (Van der Molen et coll., 1998) reflète mal l'hétérogénéité de la demi-vie dans la population générale. Par contre, le modèle de Van der Molen et coll. (1996) utilise une constante d'élimination de 15,5 ans et cette valeur conduit à des demi-vie apparentes qui reflètent assez bien la variabilité observée dans la population. Pour les autres congénères les données fiables manquent encore plus. Les produits moins substitués semblent être éliminés plus rapidement (demi-vies entre 2 et 7 ans) (Van den Berg et coll., 1994). Pour les plus substitués, les estimations sont très variables, mais ils semblent plus lentement éliminés que la 2,3,7,8-TCDD (Schlatter, 1991 ; Van den Berg et coll., 1994).

Pour les animaux, la demi-vie de la 2,3,7,8-TCDD dans l'organisme est plus courte que chez l'humain (10-30 jours chez la souris et le rat ; 100-130 jours chez la truite ou la perche ; 1 an chez le singe). Les animaux accumulent par conséquent moins de 2,3,7,8-TCDD que l'humain, à exposition égale. Là aussi, les congénères les moins substitués sont le plus rapidement éliminés.

Modèles toxicocinétiques

Plusieurs modèles toxicocinétiques, de structure suffisamment simple et générale pour pouvoir s'appliquer aux différents congénères, ont été développés pour les dioxines. La plupart, cependant, utilisent des paramètres spécifiques de la 2,3,7,8-TCDD. Ces modèles ont été utilisés principalement pour analyser de façon synthétique des ensembles de données animales ou humaines et analyser les mécanismes d'action des dioxines (Kissel et Robarge, 1988 ; Leung et coll., 1988 ; Leung et coll., 1990a et b ; Kohn et coll., 1993 ; Kedderis et coll., 1993 ; Carrier et coll., 1995a et b ; Kohn et coll., 1996 ; Kelley et coll., 1998), pour déterminer prospectivement les risques liés à l'exposition à ces produits (Andersen et coll., 1993 ; Campbell et coll., 1996 ; Van der Molen et coll., 1996 ; Andersen et coll., 1997a et b ; Lawrence et Gobas, 1997), ou pour déterminer rétrospectivement les expositions humaines à la 2,3,7,8-TCDD dans les cohortes de Ranch Hand (Pirkle et coll., 1989 ; Michalek et coll., 1992 ; Thomaseth et Salvan, 1998 ; Van der Molen et coll., 1998 ; Michalek et Tripathi, 1999) et de Seveso (Bois et Eskenazi, 1994).

Des modèles compartimentaux de type classique (Thomas, 1995) ont été utilisés en général pour les analyses de toxicocinétique de la 2,3,7,8-TCDD dans les cohortes humaines (Pirkle et coll., 1989 ; Michalek et coll., 1992 ; Bois et Eskenazi, 1994 ; Campbell et coll., 1996 ; Thomaseth et Salvan, 1998 ; Van der Molen et coll., 1998 ; Michalek et Tripathi, 1999). Un modèle compartimental applicable à plusieurs espèces a été proposé par Carrier et coll. (1995a et b). Ces modèles, relativement simples, requièrent d'être ajustés à des données à l'aide de méthodes statistiques. Les modèles publiés souffrent cependant de divers problèmes méthodologiques. Ainsi, la sélection des sujets biaise potentiellement les études de Thomaseth et Salvan (1998) et de Michalek et Tripathi (1999). Les analyses statistiques sont parfois sommaires comme dans les études de Van der Molen (1998) ou de Michalek et coll. (1998). Par ailleurs, des modèles à un compartiment et à coefficients constants décrivent mal ce que l'on sait de la toxicocinétique des dioxines. Dans ces conditions, il ne faut sans doute pas s'étonner de la dispersion des estimations de la demi-vie de la 2,3,7,8-TCDD pour les cohortes analysées.

Les modèles physiologiques (PBPK) de la toxicocinétique des dioxines sont en principe plus satisfaisants car ils décrivent de façon plus détaillée les mécanismes connus de l'absorption, distribution, métabolisme et excrétion de ces produits. Ces modèles ont été particulièrement utilisés aux États-Unis. Plusieurs décrivent avec différents degrés de finesse la toxicocinétique de la 2,3,7,8-TCDD chez le rat (Leung et coll., 1990a ; Kohn et coll., 1993, 1996 ; Andersen et coll., 1997a et b ; Wang et coll., 1997) ou la souris (Leung et coll., 1988). D'autres congénères ont été également étudiés (2-iodo-3,7,8-trichlorodibenzo-*p*-dioxine par Leung et coll., 1990b ; tétrabromodibenzo-*p*-dioxine par Kedderis et coll., 1993). Quelques modèles s'intéressent à d'autres espèces animales comme la truite (Nichols et coll., 1998). Deux au moins décrivent exclusivement la toxicocinétique de la 2,3,7,8-TCDD chez l'humain (Kissel et Robarge, 1988 ; Van der Molen et coll., 1996). D'autres enfin tentent les transpositions interespèces (Lawrence et Gobas, 1997). Ces modèles sont souvent très complexes. Ils font de nombreuses hypothèses difficilement vérifiables. Ils sont en général mal calibrés (validés) et donc peu fiables. Le but de ces modèles est en partie de mieux transposer à l'humain les résultats obtenus chez l'animal (en s'affranchissant de facteurs de sécurité arbitraires). Il serait souhaitable d'utiliser un modèle PBPK pour une évaluation détaillée des risques de la 2,3,7,8-TCDD, à condition que ce modèle soit suffisamment bien calibré.

S'il s'agit de prédire simplement l'accumulation des dioxines chez l'humain lors d'exposition à court ou long terme, le modèle de Van der Molen et coll. (1996) est probablement le plus approprié. Ce modèle est relativement simple et ne prédit pas les effets toxiques. Il est adapté à la prédiction de la toxicocinétique des produits lipophiles persistants chez l'homme ou la femme. Il a été partiellement calibré sur la base de données hollandaises et allemandes sur la

toxicocinétique de la 2,3,7,8-TCDD chez l'humain. Afin d'illustrer son utilisation, nous avons codé les équations du modèle à l'aide du programme MCSim (Bois et Maszle, 1997). La figure 18.2 présente schématiquement ce modèle.

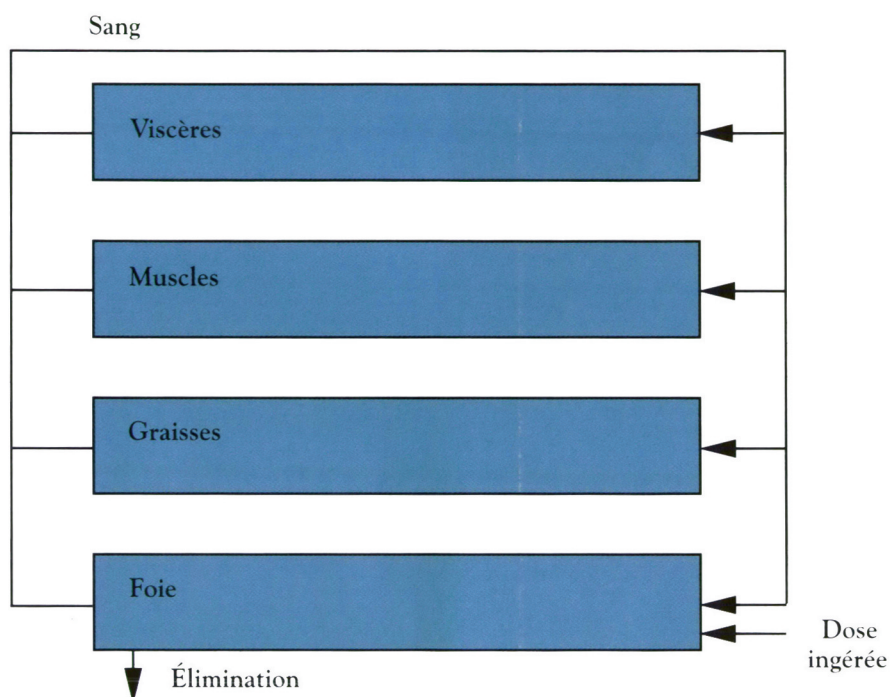


Figure 18.2 : Représentation schématique du modèle toxicocinétique de Van der Molen pour la 2,3,7,8-TCDD. Les paramètres du modèle incluent les volumes, les flux sanguins, les coefficients de partition de chaque compartiment et la constante d'élimination du produit

La formulation originale considère tous ces compartiments comme étant à l'équilibre de façon instantanée. Nous avons opté pour une formulation dynamique, plus précise sur de courtes échelles de temps, puisque la simulation de pic d'exposition nous intéresse. La 2,3,7,8-TCDD se répartit entre le sang, les graisses, les muscles et la peau et les viscères. Seule l'exposition par ingestion est modélisée. Le volume des compartiments évolue au cours du temps avec l'âge des individus et de façon différente entre les hommes et les femmes (figures 18.3 et 18.4).

Pour simuler l'exposition de base des populations nous avons repris la courbe d'exposition donnée par van der Molen (figure 18.5).

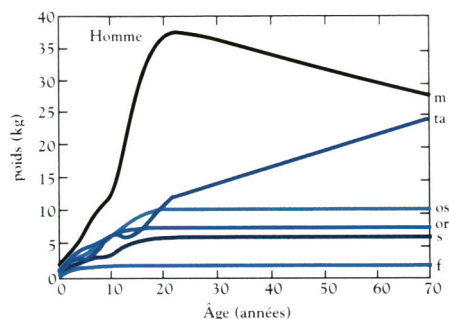


Figure 18.3 : Poids de tous les compartiments chez l'homme
m (muscle), ta (tissu adipeux), os (tissu osseux), or (autres organes), s (sang),
f (foie)

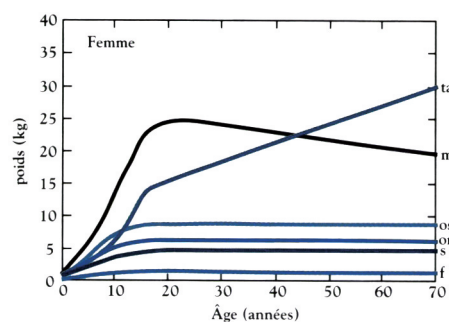


Figure 18.4 : Poids de tous les compartiments chez la femme
m (muscle), ta (tissu adipeux), os (tissu osseux), or (autres organes), s (sang),
f (foie)

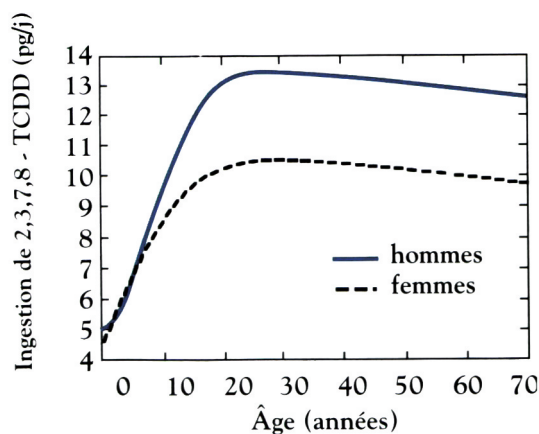


Figure 18.5 : Exposition par ingestion à la 2,3,7,8-TCDD, basée sur une étude transversale de la population hollandaise

Les expositions françaises devraient être similaires. La figure 18.6 présente les résultats de la simulation de quatre scénarios d'exposition, pour une femme exposée à la 2,3,7,8-TCDD sa vie durant. La concentration sanguine de 2,3,7,8-TCDD a été suivie entre 7 et 77 ans. Le scénario I correspond à celui décrit figure 18.5 (environ 10 pg/j après l'âge de 20 ans). La courbe plonge lors de la puberté pour remonter ensuite constamment vers un plateau (jamais atteint au cours d'une vie humaine). Le scénario II ajoute au précédent un épisode de contamination correspondant à l'ingestion de 100 pg de 2,3,7,8-TCDD deux fois par semaine, durant 3 semaines, à l'âge de 35 ans (une telle exposition aurait pu être rencontrée par les personnes fortement exposées à l'occasion de l'incident rapporté en Belgique par Bernard et coll. (1999)). Les deux courbes sont visuellement indissociables ; la différence est en moyenne de 0,2 % et au plus de 0,3 %. On peut donc considérer que l'impact d'une contamination passagère sur la concentration de 2,3,7,8-TCDD dans le corps, et dans le cadre de ces scénarios, est négligeable. Pour le scénario III l'exposition journalière a été divisée par 10 (soit environ 1 pg/j après l'âge de 20 ans). Le scénario IV ajoute la même contamination passagère que dans le scénario II. Ici encore, les deux courbes sont pratiquement superposées. La différence est en moyenne de 3 % et au plus de 5 %. Il est logique que des personnes les moins exposées d'habitude subissent une augmentation relative supérieure pour la même surexposition. Il est donc probable que l'impact des surexpositions simulées ici est négligeable sur le risque de toxicité chronique par la 2,3,7,8-TCDD. Ces simulations sont sommaires et il serait bon d'avoir une idée de leur précision ; ce qui serait faisable par des méthodes stochastiques (Bois, 1999). Néanmoins, le modèle de Van der Molen est raisonnable et relativement facile à utiliser pour évaluer divers scénarios de contamination.

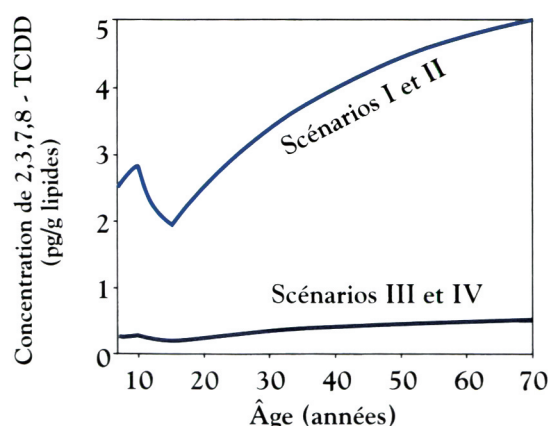


Figure 18.6 : Prédictions du modèle de Van der Molen pour la concentration de 2,3,7,8-TCDD dans les lipides sanguins d'une femme exposée selon divers scénarios

Modèles toxicodynamiques

Plusieurs modèles ont également été développés pour tester la cohérence de diverses hypothèses sur les mécanismes de toxicité de la 2,3,7,8-TCDD chez l'animal. On a aussi tenté de tirer de ces modèles des conclusions qualitatives sur la forme de la relation dose-réponse pour ce congénère, ainsi que des estimations quantitatives de ses effets toxiques. Dans ce cas, la finalité de l'exercice est d'obtenir une estimation de la relation dose-réponse transposable à l'humain. Notons que, à notre connaissance, cet exercice n'a jamais été réellement mené à son terme, peut-être par prudence au regard du nombre d'hypothèses qu'il requiert. Ces modèles, lorsqu'ils décrivent des effets systémiques, sur l'organisme entier, sont souvent couplés à des modèles toxicocinétiques (Leung et coll., 1990a ; Kedderis et coll., 1993 ; Andersen et coll., 1993, 1997a et b ; Kohn et coll., 1993, 1994, 1996 ; Conolly et Andersen, 1997). En revanche, certains prennent appui sur des mesures à des étapes intermédiaires du processus toxicocinétique/toxicodynamique et ne nécessitent pas un tel couplage (Portier et coll., 1993 et 1996).

Parmi ces modèles, un certain nombre se sont attachés à décrire un des effets les plus proéminents de la 2,3,7,8-TCDD : l'induction de CYP et son impact sur la distribution de ce congénère dans l'organisme animal (Leung et coll., 1990a ; Carrier et coll., 1995a et b ; Andersen et coll., 1993, 1997a et b). Kedderis et coll. (1993) se sont intéressés à cette question dans le cas de la tétrabromodibenzo-*p*-dioxine. Ces modèles donnent tous des résultats similaires et sont capables de simuler raisonnablement bien les données animales qui ont servi à les construire. Il est dommage qu'aucune mesure des incertitudes attachées à leurs prédictions ne soit donnée et il est difficile, dans ces conditions, de savoir quel crédit leur accorder. S'il était évident que la dose effective pour la 2,3,7,8-TCDD est bien mesurée par l'induction enzymatique qu'elle entraîne, ce dont les données et l'analyse font douter (Maronpot et coll., 1993), alors ces modèles pourraient être utilisés comme étape intermédiaire dans un calcul de risque (en amont d'un modèle d'effet liant induction et toxicité). Malheureusement, leur transposition à l'humain, ou même à d'autres ensembles de données que ceux sur lesquels ils ont été bâtis, est pour le moins problématique. Cela n'a pas empêché Conolly et Andersen de proposer un modèle liant l'induction de CYP à la promotion par la 2,3,7,8-TCDD de tumeurs induites par la diéthylnitrosamine chez le rat (Conolly et Andersen, 1997). L'exercice est audacieux et mériterait d'être mieux validé pour pouvoir être pris sérieusement en considération pour une évaluation quantitative du risque pour les populations humaines (Portier et Ye, 1998). Portier et coll. (1996) arrivent d'ailleurs à des conclusions différentes (et notent un effet initiateur indirect de la 2,3,7,8-TCDD) sur la base des mêmes données, à l'aide du modèle de cancérogenèse de Moolgavkar et Venzon (1979).

D'autres modèles se sont intéressés à lier des étapes intermédiaires et divers aspects de l'action de la 2,3,7,8-TCDD. Ainsi, Kelley et coll. (1998) utilisent des modèles multicompartimentaux classiques pour quantifier l'effet de la 2,3,7,8-TCDD sur le devenir de la vitamine A chez le rat, Kohn et coll. (1993) prédisent l'induction de CYP et l'effet de la 2,3,7,8-TCDD sur les récepteurs Ah, œstrogéniques et EGF chez le rat, sur la base de données de Tritscher et coll. (1992). Le modèle est légèrement étendu par Kohn et coll. (1994) pour simuler explicitement la transcription du gène de CYP1A1. Une des conclusions de ces travaux est que la relation entre les concentrations intracellulaires de CYP1A1 et de 2,3,7,8-TCDD est linéaire, sans seuil, aux faibles doses. Ces conclusions sont reprises par Portier et coll. (1993) et étendues à l'effet sur l'EGF, sur la base de modèles plus simples et potentiellement plus robustes. Une série d'extensions supplémentaires permet aux auteurs de décrire l'effet de la 2,3,7,8-TCDD sur le niveau d'hormones thyroïdiennes circulantes chez le rat (Kohn et coll., 1996), ceci afin de mieux décrire l'apparition de cancers de la thyroïde constatée après exposition de ces animaux à ce congénère (NTP, 1982). Le modèle souffre cependant des mêmes problèmes que les précédents, même si son calibrage à l'aide de données expérimentales est de meilleure qualité.

En conclusion, la teneur en graisses des différents tissus et leur concentration en cytochrome P450 (CYP) conditionne la distribution des dioxines. Dans l'espèce humaine, l'effet de séquestration de la 2,3,7,8-TCDD par les CYP n'est sans doute pas important aux concentrations habituellement rencontrées et c'est la fraction lipidique des tissus qui détermine sa distribution. Durant la lactation, le stock de 2,3,7,8-TCDD des mères diminue, mais celui-ci est transféré à l'enfant. Le métabolisme des dioxines est le facteur limitant de leur élimination (très lente). Les congénères les moins substitués sont les plus rapidement éliminés.

Plusieurs modèles toxicocinétiques ont été développés pour analyser quantitativement des données animales de toxicologie moléculaire visant à élucider les mécanismes d'action, et pour déterminer rétrospectivement les expositions humaines et les demi-vies de tous les congénères dioxines. Chez l'humain, la demi-vie d'élimination est d'environ 8,5 ans pour les cohortes professionnelles et de 15,5 ans pour la population générale (toutes tranches d'âge confondues). Cette demi-vie varie fortement entre individus (par exemple en fonction de leur poids corporel), et augmente avec l'âge ; certains individus présentent des demi-vies d'élimination de la 2,3,7,8-TCDD allant jusqu'à 30 ans. L'homme accumule au total beaucoup plus la 2,3,7,8-TCDD que ne le fait l'animal. Les données animales indiquent en effet que la demi-vie de la 2,3,7,8-TCDD dans l'organisme est seulement de 10 à 30 jours chez la souris et le rat, et de 1 an environ chez le singe.

Des modèles toxicocinétiques physiologiques ont été utilisés pour simuler et prédire l'effet de la 2,3,7,8-TCDD sur l'induction de CYP, l'expression du TGF

β , (*transforming growth factor*) le métabolisme de l'œstradiol, le devenir de la vitamine A, ou l'action sur les hormones thyroïdiennes. Ces modèles décrivent de façon plus détaillée les mécanismes connus de l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des dioxines. Certains modèles comme le modèle de Van der Molen permettent une bonne prédiction de l'accumulation des dioxines chez l'homme. Il est possible d'utiliser de tels modèles pour des évaluations détaillées des risques de la 2,3,7,8-TCDD, par exemple dans le cas de contaminations accidentelles. Sur le plan des effets, l'induction de CYP1A1 et de CYP1A2 (ou la réduction de l'EGF, *epidermal growth factor*) est compatible avec un modèle sans seuil. Cependant, l'effet cancérigène promoteur de la 2,3,7,8-TCDD dans le foie de rat ne dépend sans doute pas seulement de l'action *via* les CYP et la relation dose-réponse pour cet effet est potentiellement non linéaire. Il est donc difficile, actuellement, de décider de l'existence d'un seuil dans les effets cancérigènes de la 2,3,7,8-TCDD.

La toxicocinétique des dioxines explique partiellement les différences de toxicité entre espèces et indique une susceptibilité accrue pour l'humain en raison de la durée de vie et de la charge corporelle. Au regard des incertitudes sur la signification de l'accumulation des dioxines dans le foie pour certaines espèces, il n'est pas déraisonnable de baser les estimations de risques sur les charges corporelles. La charge corporelle, chez l'homme, dépend fortement de la demi-vie du produit considéré et les études récentes montrent une grande variabilité de ce paramètre dans la population. Il est donc nécessaire de tenir compte, dans l'évaluation des risques, de l'existence de populations sensibles aux effets des dioxines.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSEN ME, MILLS JJ, GARGAS ML, KEDDERIS L, BIRNBAUM LS et coll. Modeling receptor-mediated processes with dioxin : implications for pharmacokinetics and risk assessment. *Risk Anal* 1993, **13** : 25-36
- ANDERSEN ME, EKLUND CR, MILLS JJ, BARTON HA, BIRNBAUM LS. A multicompartment geometric model of the liver in relation to regional induction of cytochrome P450s. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997a, **144** : 135-144
- ANDERSEN ME, BIRNBAUM LS, BARTON HA, EKLUND CR. Regional hepatic CYP1A1 and CYP1A2 induction with 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin evaluated with a multicompartment geometric model of hepatic zonation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997b, **144** : 145-155
- BERNARD A, HERMANS C, BROECKAERT F, DE POORTER G, DE COCK A, HOUINS G. Food contamination by PCBs and dioxins. *Nature* 1999, **401** : 231-232
- BOIS FY, ESKENAZI B. Possible risk of endometriosis for Seveso (Italy) residents - An assessment of exposure levels. *Environ Health Perspect* 1994, **102** : 476-477
- BOIS FY, MASZLE D. MCSim : a simulation program. *J Stat Software* 1997, **2** (9) <http://www.stat.ucla.edu/jss> (also available at <ftp://sparky.berkeley.edu/users/fbois>)

BOIS FY. Analysis of PBPK models for risk characterization. *Ann NY Acad Sci* 1999, **895** : 317-337

CAMPBELL CA, TESCHKE K, BERT J, QUINTANA PJE, HERTZMAN C. Pharmacokinetic model of dioxin and furan levels in adipose tissue from sawmill work involving chlorophenate fungicides. *Chemosphere* 1996, **33** : 2373-2381

CARRIER G, BRUNET RC, BRODEUR J. Modeling of the toxicokinetics of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in mammals, including humans - I. Nonlinear distribution of PCDD/PCDF body burden between liver and adipose tissues. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995a, **131** : 253-266

CARRIER G, BRUNET RC, BRODEUR J. Modeling of the toxicokinetics of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in mammals, including humans - II. Kinetics of absorption and disposition of PCDDs/PCDFs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995b, **131** : 267-276

CONOLLY RB, ANDERSEN ME. Hepatic foci in rats after diethylnitrosamine initiation and 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin promotion : evaluation of a quantitative two- cell model and of CYP 1A1/1A2 as a dosimeter. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997, **146** : 281-293

IARC (International agency for research on cancer). *Polychlorinated Dibenzo-para-dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1997, **69**, World Health Organization

KEDDERIS LB, MILLS JJ, ANDERSEN ME, BIRNBAUM LS. A physiologically based pharmacokinetic model for 2,3,7,8- tetrabromodibenzo-*p*-dioxin (TBDD) in the rat : tissue distribution and CYP1A induction. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993, **121** : 87-98

KELLEY SK, NILSSON CB, GREEN MH, GREEN JB, HAKANSSON H. Use of model-based compartmental analysis to study effects of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on vitamin A kinetics in rats. *Toxicol Sci* 1998, **44** : 1-13

KISSEL JC, ROBARGE GM. Assessment of the elimination of 2,3,7,8- TCDD from humans with a physiologically based pharmacokinetic model. *Chemosphere* 1988, **17** : 2017-2027

KOHN MC, LUCIER GW, CLARK GC, SEWALL C, TRITSCHER AM, PORTIER CJ. A mechanistic model of effects of dioxin on gene expression in the rat liver. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993, **120** : 138-154

KOHN MC, LUCIER GW, PORTIER CJ. The importance of biological realism in dioxin risk assessment models. *Risk Anal* 1994, **14** : 993-1000

KOHN MC, SEWALL C, LUCIER GW, PORTIER CJ. A mechanistic model of effects of dioxin on thyroid hormones in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996, **165** : 29-48

LAWRENCE GS, GOBAS FA. A pharmacokinetic analysis of interspecies extrapolation in dioxin risk assessment. *Chemosphere* 1997, **35** : 427-452

LEUNG HW, KU RH, PAUSTENBACH DJ, ANDERSEN ME. A physiologically based pharmacokinetic model for 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in C57BL/6J and DBA/2J mice. *Toxicol Lett* 1988, **42** : 15-28

- LEUNG HW, PAUSTENBACH DJ, MURRAY FJ, ANDERSEN ME. A physiological pharmacokinetic description of the tissue distribution and enzyme-inducing properties of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990a, **103** : 399-410
- LEUNG HW, POLAND A, PAUSTENBACH DJ, MURRAY FJ, ANDERSEN ME. Pharmacokinetics of [125I]-2-iodo-3,7,8-trichlorodibenzo-*p*-dioxin in mice : analysis with a physiological modeling approach. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990b, **103** : 411-419
- MARONPOT RR, FOLEY JF, TAKAHASHI K, GOLDSWORTHY T, CLARK G et coll. Dose response for TCDD promotion of hepatocarcinogenesis in rats initiated with DEN : histologic, biochemical, and cell proliferation endpoints. *Environ Health Perspect* 1993, **101** : 634-642
- MICHALEK JE, TRIPATHI RC, CAUDILL SP, PIRKLE JL. Investigation of TCDD half-life heterogeneity in veterans of Operation Ranch Hand [published erratum appears in *J Toxicol Environ Health* 1992, **36** : 431]. *J Toxicol Environ Health* 1992, **35** : 29-38
- MICHALEK JE, PIRKLE JL, CAUDILL SP, TRIPATHI RC, PATERSON DG, NEEDHAM LL. Pharmacokinetics of TCDD in veterans of operation Ranch Hand : 10-year follow-up. *J Toxicol Environ Health* 1996, **47** : 209-220
- MICHALEK JE, TRIPATHI RC. Pharmacokinetics of TCDD in veterans of operation Ranch Hand : 15-year follow-up. *J Toxicol Environ Health* 1999, **57** : 369-378
- MOOLGAVKAR SH, VENZON J. Two-events models for carcinogenesis : incidence curves for childhood and adult tumors. *Math Biosci* 1979, **47** : 55-77
- NICHOLS JW, JENSEN KM, TIETGE JE, JOHNSON RD. Physiologically Based Toxicokinetic model for maternal transfer of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in Brook Trout (*Salvelinus fontinalis*). *Environ Toxicol Chem* 1998, **17** : 2422-2435
- NTP (National Toxicology Program). *Carcinogenesis Bioassay of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in Osborne-Mendel Rats and B6C3F1 Mice*. National Toxicology Program Technical Report n° 209. Research Triangle Park, NC, 1982
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Levels of PCBs, PCDDs, and PCDFs in breast milk. *Environmental Health Series*, n° 34 (YRJÄNHEIKKI EJ, Ed), 1989, World Health Organization - Regional Office for Europe
- PIRKLE JL, WOLFE WH, PATTERSON DG, NEEDHAM LL, MICHALEK JE et coll. Estimates of the half-life of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in Vietnam Veterans of Operation Ranch Hand. *J Toxicol Environ Health* 1989, **27** : 165-171
- PORTIER C, TRITSCHER A, KOHN M, SEWALL C, CLARK G et coll. Ligand/receptor binding for 2,3,7,8-TCDD : implications for risk assessment. *Fundam Appl Toxicol* 1993, **20** : 48-56
- PORTIER CJ, SHERMAN CD, KOHN M, EDLER L, KOPP-SCHNEIDER A et coll. Modeling the number and size of hepatic focal lesions following exposure to 2,3,7,8-TCDD. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996, **138** : 20-30
- PORTIER C, YE F. U-shaped dose-response curves for carcinogens. *Human Exp Toxicol* 1998, **17** : 705-707

SCHLATTER C. Data on kinetics of PCDDs and PCDFs as a prerequisite for human risk assessment. In : *Biological basis for risk assessments of dioxins and related compounds*. Branbury Report 35. Cold Spring Harbor. GALLO M, SCHEUPLEIN R, VANDER HEIJDEN K, Eds. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991 : 215-228

THOMAS G, SANDOUK P, GIRRE C, SCHERRMANN JM. Toxicocinétique des substances chimiques. In : *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Toxicologie-Pathologie Professionnelle*. Editions Techniques, 1995 : 16-001-A-20

THOMASETH K, SALVAN A. Estimation of occupational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin using a minimal physiologic toxicokinetic model. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 743-753

TRITSCHER AM, GOLDSTEIN JA, PORTIER CJ, MCCOY Z, CLARK GC, LUCIER GW. Dose-response relationships for chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in a rat tumor promotion model : quantification and immunolocalization of CYP1A1 and CYP1A2 in the liver. *Cancer Res* 1992, **52** : 3436-3442

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

VAN DER MOLEN GW, KOOIJMAN SALM, SLOB W. A generic toxicokinetic model for persistent lipophilic compounds in humans : an application to TCDD. *Fundam Appl Toxicol* 1996, **31** : 83-94

VAN DER MOLEN GW, KOOIJMAN SA, MICHALEK JE, SLOB W. The estimation of elimination rates of persistent compounds : a re-analysis of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin levels in Vietnam veterans. *Chemosphere* 1998, **37** : 1833-1844

WANG X, SANTOSTEFANO MJ, EVANS MV, RICHARDSON VM, DILIBERTO JJ, BIRNBAUM LS. Determination of parameters responsible for pharmacokinetic behavior of TCDD in female Sprague-Dawley rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997, **147** : 151-168

WOLFE WH, MICHALEK JE, MINER JC, PIRKLE JR, CAUDILL SP et coll. Determinants of TCDD-half-life in veterans of operation Ranch Hand : 10-year follow-up. *J Toxicol Environ Health* 1994, **41** : 481-488