

13

Effets autres que le cancer

L'exposition à la 2,3,7,8-TCDD chez l'homme est associée à de nombreux effets autres que le cancer. Toutefois, la majorité des études épidémiologiques disponibles se focalise sur la mortalité par cancer et n'est pas conçue pour évaluer la morbidité, comme par exemple les effets neuropsychologiques, ni des effets transitoires comme des modifications au niveau des hormones de la reproduction. Une évidence épidémiologique existe seulement pour quelques-uns de ces effets et, à l'inverse des évidences expérimentales, les résultats des études épidémiologiques ne sont pas cohérents pour la plupart des effets autres que le cancer.

La preuve chez l'homme n'est actuellement avérée que pour les effets dermatologiques et les augmentations transitoires des enzymes hépatiques, tandis que les évidences sont de plus en plus nombreuses en faveur d'une association entre l'exposition aux dioxines et les maladies cardiovasculaires. Les preuves concernant les effets majeurs autres que le cancer sont résumées dans le tableau 13.I.

Les études épidémiologiques les plus informatives sont celles qui étudient des groupes professionnellement exposés, particulièrement ceux impliqués dans la fabrication des chlorophénols et phénoxy-herbicides, les résidents de Seveso et aussi la cohorte Ranch Hand qui comprend les pulvérisateurs de l'agent orange au Viêtnam.

Chloracné et autres atteintes dermatologiques

La chloracné est l'effet dermatologique le plus largement reconnu de l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD. La chloracné a été notée chez plusieurs travailleurs dans tous les accidents industriels rapportés dans des installations de production de trichlorophénol (TCP). La chloracné a également été rapportée parmi les travailleurs impliqués dans la production journalière de produits contaminés par la 2,3,7,8-TCDD (Suskind et coll., 1984), tels que les phénoxy-herbicides, et chez trois techniciens de laboratoire exposés à de la 2,3,7,8-TCDD pure. Chez les sujets exposés durant l'accident de Seveso (Bertazzi et coll., 1998), une chloracné fut diagnostiquée chez 193 (0,6 %) des résidents de Seveso, la plupart étant des enfants (tableau 13.II).

Tableau 13.I : Preuve épidémiologique sur les effets autres que le cancer de l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD

Effet	Preuve épidémiologique
Effets dermatologiques (chloracné)	Association prouvée
Effets gastro-intestinaux et enzymes hépatiques	Augmentations transitoires des enzymes hépatiques prouvée
Maladies cardio-vasculaires et modifications des taux de lipides	Association dans la plupart des études « doses élevées » Effet dose-réponse dans quelques études.
Diabète	Globalement, résultats contradictoires. Risques augmentés à Seveso et dans la cohorte Ranch Hand (morbidité)
Effets hormonaux/reproduction	Résultats contradictoires concernant les hormones de la reproduction. Modifications du <i>sex-ratio</i> chez les couples les plus exposés (augmentation des naissances de filles)
Fonction thyroïdienne	Différences rapportées pour les taux de T4, TSH, TBG et T3. Résultats contradictoires.
Effets neuropsychiques	Résultats contradictoires. Effets rapportés dans les cohortes Ranch Hand et Seveso (polyneuropathies, anomalies de coordination). Pas d'association avec la dépression.
Système respiratoire	Pas d'évidence solide. Effets irritants et volume expiratoire forcé (FVC) diminué dans quelques études.
Système rénal	Pas d'anomalie rénale ou vésicale majeure observée

Tableau 13.II : Distribution des cas de chloracné diagnostiqués chez des enfants de 3 à 14 ans sur une période de 8 mois après l'accident de Seveso (d'après Bertazzi et coll., 1998)

Zone de contamination	Effectif	Cas de chloracné	Prévalence (%)
A	214	42	19,6
Max ¹	54	26	48,1
B	1 468	8	0,5
R	8 680	63	0,7
Référence	48 263	51	0,1

¹ Partie de la zone A la plus proche de l'usine

On ne sait pas si les enfants étaient plus susceptibles ou s'ils ont été plus exposés à la dioxine. Dans les populations étudiées où l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD était déterminée, la chloracné n'a pas été diagnostiquée chez le personnel de l'opération Ranch Hand, ni parmi les sujets accidentellement exposés dans le Missouri qui ont toutefois été examinés 10 ans après l'exposition.

La chloracné a persisté plusieurs années après l'exposition chez quelques travailleurs dans des usines allemandes ou américaines. Chez les résidents de Seveso, la chloracné a disparu après cessation de l'exposition, malgré des

niveaux sériques de 2,3,7,8-TCDD, mesurés dans l'année qui a suivi l'accident, allant de 820 à 56 000 pg TEQ/g.

Bien que la chloracné soit associée avec des niveaux élevés d'exposition à la 2,3,7,8-TCDD, il n'existe pas de correspondance directe entre exposition et survenue d'une chloracné. Les sujets ayant une chloracné sévère ont une exposition moyenne plus élevée que ceux présentant une chloracné moyenne ou ceux sans chloracné. Ceci est clairement mis en évidence chez les travailleurs exposés durant l'accident de l'usine BASF : Zober et coll. (1997) ont ainsi effectué le rapprochement entre les concentrations moyennes en 2,3,7,8-TCDD, calculées sur la base d'une concentration moyenne en lipides sanguins, et la présence de chloracné (figure 13.1). Cependant une absence de chloracné n'est pas synonyme de non-exposition, et la présence de chloracné ne correspond pas forcément à une exposition très élevée.

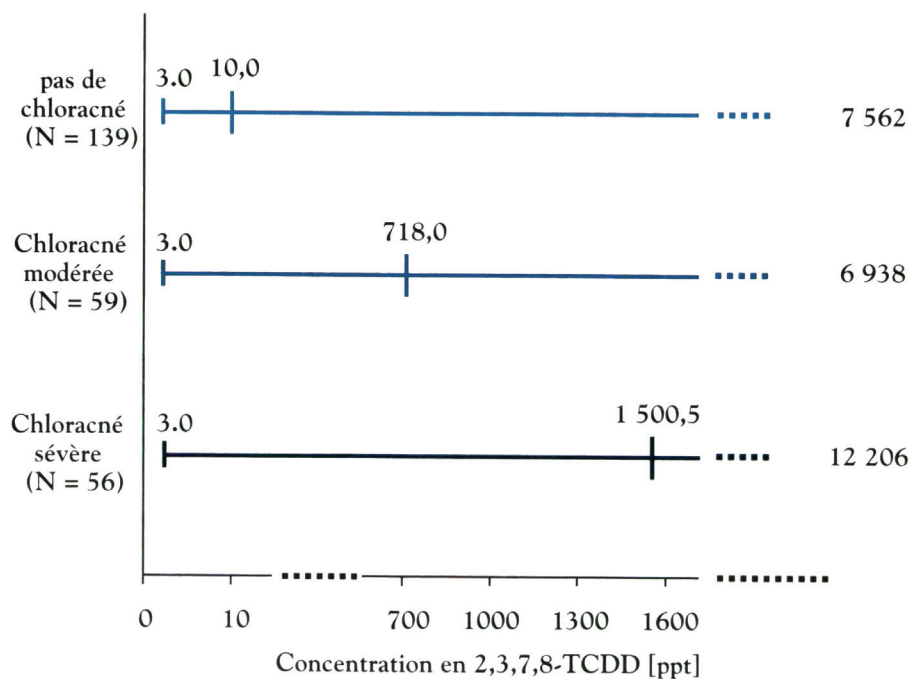


Figure 13.1 : Concentrations moyennes en 2,3,7,8-TCDD (ppt : partie par trillion) et chloracné chez 254 employés de la cohorte de l'accident BASF en 1953 (d'après Zober et coll., 1997)

D'autres effets dermatologiques divers ont été décrits chez les sujets exposés à la 2,3,7,8-TCDD, irritation oculaire, conjonctivite, blépharite, kystes palpébraux, hyperpigmentation et hirsutisme. Ces observations ont été rapportées moins souvent que la chloracné.

Effets gastro-intestinaux et effets sur les enzymes hépatiques

Une augmentation de la taille du foie a été rapportée chez des travailleurs de deux usines de production de TCP aux États-Unis et en Tchécoslovaquie ainsi que, de façon transitoire, chez 5 des 22 résidents de Seveso ayant une chloracné sévère (Reggiani, 1980). Aucune hépatomégalie ne fut pourtant observée dans d'autres études sur des populations de travailleurs ou dans la cohorte Ranch Hand.

Des taux augmentés de gamma glutamyl transférase (γ GT ou GGT) ont été observés chez les enfants de Seveso, peu après l'accident, mais ces niveaux ont diminué durant les cinq années qui ont suivi (Mocarelli et coll., 1986). Des taux élevés de γ GT ont été observés de manière persistante chez des travailleurs impliqués dans la production de trichlorophénol, et ce dans diverses usines. Des taux significativement élevés ont été notés chez des pulvérisateurs de la cohorte Ranch Hand (Roegner et coll., 1991).

Des taux élevés d'alanine-aminotransférase (ALAT) et d'aspartate-aminotransférase (ASAT) sériques sont probablement des effets transitoires de l'exposition aiguë. Aucune élévation n'a été retrouvée dans les études sur des sujets 10 à 30 ans après leur exposition. Aucune de ces études rapportant des élévations d'ALAT ou d'ASAT n'a montré d'évidence clinique de maladie hépatique dans les études de populations.

Des taux augmentés d'acide D-glucurique ont été retrouvés chez les adultes et les enfants de Seveso en 1976 (Ideo et coll., 1985). En 1981, ces taux étaient normaux. Aucune élévation n'a été retrouvée dans la cohorte Ranch Hand.

Deux études ont examiné le métabolisme des porphyrines. Une étude sur les travailleurs impliqués dans la production de TCP (Bleiberg et coll., 1964) avait rapporté une porphyrie cutanée tardive chez 11 des 29 sujets ayant une chloracné. Dans l'étude américaine du NIOSH, aucune association entre exposition à la 2,3,7,8-TCDD et prévalence de la porphyrie cutanée tardive ne fut retrouvée (Calvert et coll., 1994).

Effets neuropsychiques

Il existe de nombreux cas rapportés associant une exposition aiguë ou chronique à la 2,3,7,8-TCDD à la présence de maux de tête, d'insomnie, de nervosité, d'irritabilité, de dépression, d'anxiété, de perte de libido, d'encéphalopathie. Certains rapports décrivent des symptômes persistants. Quelques épisodes pathologiques ont été décrits chez des sujets de la cohorte Ranch Hand (anomalies de la coordination), chez des travailleurs de l'usine IC-MESA à Seveso (polyneuropathies des membres inférieurs) et chez les résidents de Seveso (prévalence de neuropathies) (Pocchiari et coll., 1979 ; Fillipini et coll., 1981 ; Roegner et coll., 1991). Aucune association n'a été

retrouvée entre exposition à la 2,3,7,8-TCDD et dépression dans l'étude du NIOSH et dans l'étude Ranch Hand (Roegner et coll., 1991 ; Alderfer et coll., 1992).

Fonction thyroïdienne

La perturbation de la fonction thyroïdienne a été associée à une exposition aux dioxines dans certaines cohortes de travailleurs exposés et dans l'étude Ranch Hand, mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs, ni cohérents entre les études. Dans une usine de production de TCP, il n'y avait pas de différence significative pour la thyroxine (T4) et la *thyroxine binding protein* (TBG) entre les travailleurs exposés et non exposés (Suskind et coll., 1984). Dans la cohorte de l'accident de BASF, les taux de TBG et de T4 étaient corrélés positivement avec les niveaux de 2,3,7,8-TCDD (Ott et coll., 1994). Dans la cohorte du NIOSH, les différences entre exposés et non-exposés n'étaient pas statistiquement significatives, bien que l'index de thyroxine libre et la T4 étaient élevés chez les travailleurs de la production de TCP (Calvert et coll., 1999). Dans la cohorte Ranch Hand, une faible élévation des niveaux de TSH était associée avec l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD, bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs (Grubbs et coll., 1995).

Hormones de la reproduction

Des taux diminués de testostérone et augmentés de gonadotrophines ont été retrouvés chez des travailleurs de la cohorte du NIOSH impliqués dans la production de TCP, et présentant des niveaux élevés de 2,3,7,8-TCDD (Egeland et coll., 1994) (figure 13.2).

Aucune association n'a été retrouvée dans la cohorte Ranch Hand (Henriksen et coll., 1996).

Une modification du *sex ratio* à la naissance, avec un excès d'enfants de sexe féminin par rapport au sexe masculin (tableau 13.III), a été décrite pour la période 1977-1984 dans la zone de Seveso la plus contaminée (Mocarelli et coll., 1996).

Ceci était particulièrement évident pour les couples où les deux parents avaient été très exposés à la 2,3,7,8-TCDD. Cette observation a été récemment confirmée par une étude portant sur 239 hommes et 296 femmes de Seveso (Mocarelli et coll., 2000). Une probabilité augmentée de naissance d'enfants de sexe féminin ($p = 0,008$) était associée au taux sanguin de 2,3,7,8-TCDD des pères. Cet effet était observé pour des concentrations inférieures à 20 pg TEQ/g de poids corporel. Les pères âgés de moins de 19 ans

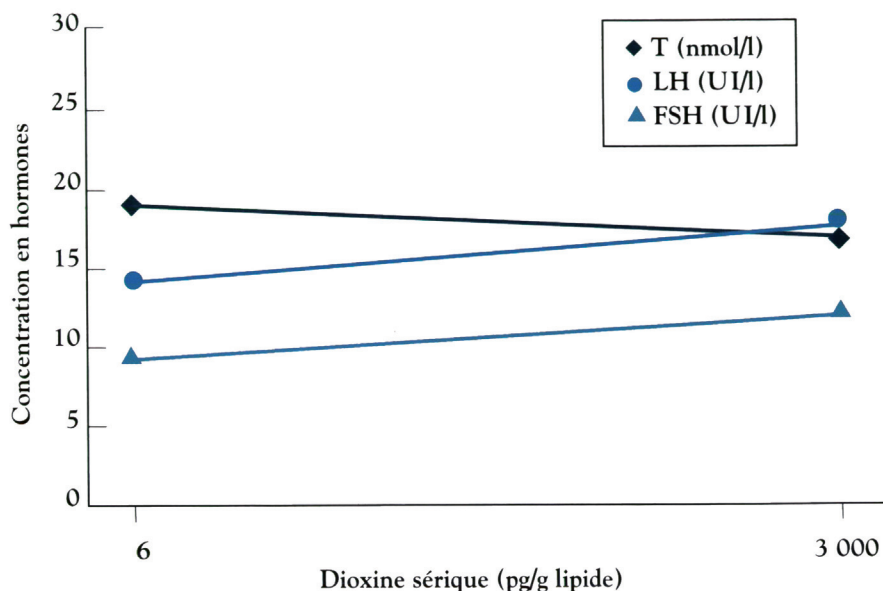


Figure 13.2 : Concentrations totales estimées en testostérone (T), en hormone lutéinisante (LH) et en hormone folliculostimulante (FSH) en fonction de la concentration sérique en dioxines chez des travailleurs du New Jersey et du Missouri en 1987 (d'après Egeland et coll., 1994)

Tableau 13.III : Distribution du sexe des enfants nés dans la Zone A à Seveso (d'avril 1977 à décembre 1984) en fonction du taux de 2,3,7,8-TCDD (ppt) mesurés chez les parents en 1976 (d'après Mocarelli et coll., 1996)

Famille	Taux en TCDD en 1976 (ppt)			
	Père	Mère	Mâle	Femelle
1	2 340,0	960,0	0	1
2	1 490,0	485,0	0	2
3	1 420,0	463,0	0	1
4	509,0	257,0	0	1
5	444,0	126,0	0	2
6	436,0	434,0	0	1
7	208,0	245,0	0	1
8	176,0	238,0	0	1
9	104,0	1 650,0	0	2
10	65,4	26,6	1	0
11	55,1	27,6	1	0
12	29,6	36,5	1	0
13	29,3	ND	1	1

lors de l'exposition ont engendré significativement plus de filles que de garçons (*sex ratio* : 0,38, IC à 95 % : 0,30-0,48). Ce phénomène biologique n'a pas reçu d'explication jusqu'à présent. Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans les études comparables effectuées sur l'exposition à d'autres dioxines ou à des PCB (Michalek et coll., 1998 ; Rogan et coll., 1999). Les populations dans ces études ont toutefois eu une exposition à la 2,3,7,8-TCDD beaucoup plus basse qu'à Seveso. Il n'existe pas d'études épidémiologiques ayant évalué l'association entre l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD et l'endométriose. Il a été souligné (Bois et coll., 1994) que l'exposition des femmes à Seveso était comparable aux doses induisant expérimentalement une endométriose chez les singes rhésus (Rier et coll., 1993).

Effets cardiovasculaires et taux en lipides sanguins

Dans les cohortes de l'accident BASF et du NIOSH, il n'y avait pas de relation entre les taux de cholestérol total ou de HDL et LDL et l'augmentation des niveaux de 2,3,7,8-TCDD (Ott et coll., 1994 ; Calvert et coll., 1996). De même, les résultats étaient négatifs chez les résidents de Seveso (Mocarelli et coll., 1986 ; Assenato et coll., 1989). En revanche, un lien positif entre le niveau de 2,3,7,8-TCDD sérique et le cholestérol total a été retrouvé dans la cohorte Ranch Hand (Roegner et coll., 1991). Cette association n'était pas aussi forte dans un suivi postérieur (Grubbs et coll., 1995).

Chez les travailleurs exposés de la cohorte du NIOSH et de l'accident BASF, on ne retrouvait pas ou très peu de différences avec les non-exposés (Ott et coll., 1994 ; Calvert et coll., 1996), de même à Seveso (Mocarelli et coll., 1986 ; Assenato et coll., 1989). Les niveaux de 2,3,7,8-TCDD étaient constamment associés aux taux de triglycérides dans la cohorte Ranch Hand (Roegner et coll., 1991 ; Grubbs et coll., 1995).

Maladies cardiovasculaires

Récemment, l'exposition aux dioxines a été associée à un excès de maladies cardiovasculaires. Un excès de mortalité par maladie coronarienne a été retrouvé dans plusieurs cohortes industrielles (tableau 13.IV), et dans la zone très exposée de Seveso. L'étude de la cohorte Ranch Hand a donné des résultats essentiellement négatifs avec un excès de risque seulement chez les personnels ayant eu une exposition à la 2,3,7,8-TCDD estimée la plus haute. Aucun excès de risque n'a été retrouvé dans une étude de morbidité cardiovasculaire dans une sous-population de la cohorte du NIOSH (Flesch-Janys et coll., 1995 ; Hooiveld et coll., 1998 ; Michalek et coll., 1998 ; Pesatori et coll., 1998 ; Vena et coll., 1998 ; Steeland et coll., 1999).

Un excès de risque de maladies cardiovasculaires a été observé avec l'augmentation de l'exposition dans la cohorte de production hollandaise et la cohorte

Tableau 13.IV : Mortalité par maladie coronarienne dans les cohortes de populations très exposées

Cohorte (référence)	SMR (95 % CI)
BASF (Ott et Zober, 1996)	0,6 (0,2-1,3)
IARC (Vena et coll., 1998)	1,7 (1,2-2,3)
Hollandaise (Hoiveld et coll., 1998)	1,9 (0,9-3,6)
Boehringer (Flesch-Janys et coll., 1995)	1,4 (0,7-2,8)
Ranch Hand (Michalek et coll., 1998)	1,5 (1,0-2,2)
NIOSH (Steenland et coll., 1999)	1,8 (1,1-2,9)
Seveso (suivi sur 15 ans, Pesatori et coll., 1996)	1,6 (1,2-2,5)

SMR : *standardized mortality ratio*

Boehringer. Dans la cohorte du NIOSH, on retrouvait un faible excès de mortalité par maladie cardiaque en rapport avec une exposition plus élevée (Steenland et coll., 1999).

Diabète

Des taux moyens de glucose plus élevés ont été retrouvés chez les sujets exposés à la 2,3,7,8-TCDD par rapport aux non exposés dans l'étude du NIOSH (Calvert et coll., 1999), dans l'étude Ranch Hand (Henriksen et coll., 1997) et dans la cohorte de l'accident BASF lors de l'étude, mais pas en se basant sur les concentrations estimées lors de la dernière exposition (Ott et coll., 1994). Aucune association n'a été retrouvée chez les travailleurs de Nitro exposés au 2,4,5-T, en Virginie (Suskind et coll., 1984).

Dans la cohorte Ranch Hand (Henriksen et coll., 1997), la prévalence du diabète et l'utilisation de traitements antidiabétiques par voie orale étaient augmentées chez les personnels exposés (concentration sérique moyenne en dioxines 12,2 [0-617,8] pg TEQ/g de matières grasses) par comparaison au groupe contrôle (concentration sérique moyenne en dioxines 4,0 [0-10] pg TEQ/g de matières grasses) (figure 13.3), alors que le laps de temps de la première manifestation du diabète diminuait avec l'exposition aux dioxines.

Parmi les travailleurs américains impliqués dans la production de TCP (une partie de la cohorte du NIOSH), la prévalence du diabète n'était pas significativement différente entre les travailleurs et les sujets non exposés, et il n'y avait pas de relation positive entre prévalence du diabète et concentration de 2,3,7,8-TCDD. Mais un diabète était retrouvé chez 6 travailleurs sur 10 (60 %) ayant des concentrations sériques de 2,3,7,8-TCDD supérieures à 1 500 pg TEQ/g de matières grasses (Calvert et coll., 1999).

La mortalité due au diabète était augmentée parmi les travailleurs exposés à la 2,3,7,8-TCDD. Dans la cohorte du NIOSH (Steenland et coll., 1999), la mortalité due au diabète (quelle que soit la mention inscrite sur le certificat de décès) montrait une tendance négative dans la relation dose-réponse.

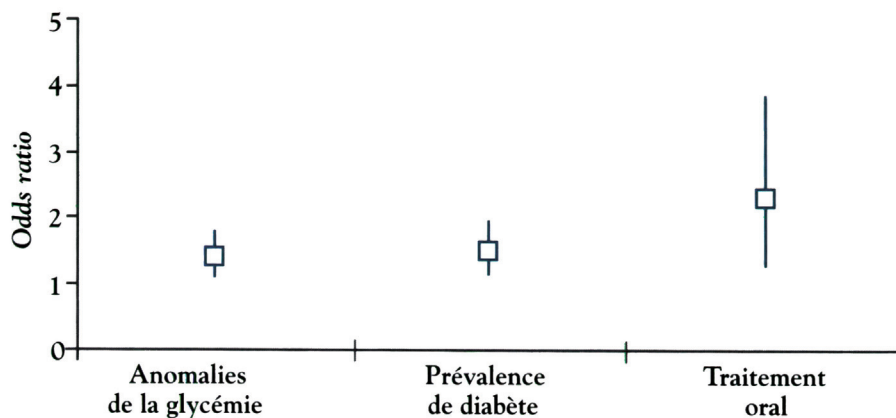


Figure 13.3 : Prévalence de diabète chez les anciens combattants de l'opération Ranch Hand (odds ratios et intervalle de confiance à 95 %) (d'après Henriksen et coll., 1997)

En conclusion, les seules preuves existant aujourd'hui quant à une association entre l'exposition aux dioxines et les effets observés autres que le cancer concernent les manifestations dermatologiques (chloracné) et hépatiques (augmentation transitoire des taux sériques d'enzymes hépatiques). Des évidences s'accumulent en faveur d'une association avec les maladies cardiovasculaires : des études de cohortes indiquent un excès de risque pour la mortalité par maladie coronarienne.

BIBLIOGRAPHIE

- ALDERFER R, SWEENEY M, FINGERHUT M, HORNUNG R, WILLE K, FIDLER A. Measures of depressed mood in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Chemosphere* 1992, **25** : 247-250
- ASSENNATO G, CERVINO D, EMMET E, LONGO, G, MERLO F. Follow-up on subjects who developed chloracne following 2,3,7,8-TCDD exposure of Seveso. *Am J Ind Med* 1989, **16** : 119-125
- BERTAZZI PA, PESATORI AC, ZOCCHETTI C. Seveso Dioxin : an example of environmental medicine. *Epidemiologic data as guidelines for health programming G Ital Med Lav Ergon (Italy)* 1998, **20** : 194-196
- BLEIBERG J, WALLEN M, BRODKIN R, APPLEBAUM IL. Industrially acquired porphyria. *Arch Dermatol* 1964, **89** : 793-797
- BOIS FY, ESKENAZI B. Possible risk of endometriosis for Seveso, Italy, residents : an assessment of exposure to dioxin. *Env Health Persp* 1994, **102** : 476-477
- CALVERT GM, SWEENEY MH, DEDDENS J, WALL DK. An evaluation of diabetes mellitus, serum glucose, and thyroid function among US workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Occup Environ Med* 1999, **56** : 270-276

CALVERT GM, SWEENEY MH, FINGERHUT MA, HORNUNG RW, HALPERIN WE. Evaluation of porphyria cutanea tarda in US workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Am J Ind Med (US)* 1994, **25** : 559-571

CALVERT GM, WILLE, KK, SWEENEY MH, FINGERHUT MA, HALPERIN WE. Evaluation of serum lipid concentrations among US workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Arch Environ Health* 1996, **51** : 100-107

EGELAND GM, SWEENEY MH, FINGERHUT MA, WILLE KK, SCHNORR TM, HALPERIN WE. Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. *Am J Epidemiol* 1994, **139** : 272-281

FILIPPINI G, BORDO B, CRENNNA P, MASSETTO N, MUSICCO M, BOERI R. Relationship between clinical and electrophysiological findings and indicators of heavy exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-dioxin. *Scand J Work Environ Health* 1981, **7** : 257-262

FLESCH-JANYS D, BERGER J, GURN P, MANZ A, NAGEL S, WALTSGOTT H, DWYER JH. Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from a herbicide-producing plant in Hamburg, Federal Republic of Germany. *Am J Epidemiol* 1995, **142** : 1165-1167

GRUBBS WD, WOLFE WH, MICHALEK JE, WILLIAMS DE, LUSTIK BM et coll. Air Force Health Study : An epidemiologic investigation of health effects in Air Force personnel following exposure to herbicides. *Report number* 1995, **AL-TR** : 920107

HENRIKSEN GL, KETCHUM NS, MICHALEK JE, SWABY JA. Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology* 1997, **8** : 252-258

HENRIKSEN GL, MICHALEK JE, SWABY JA, RAHE AJ. Serum dioxin, testosterone, and gonadotropins in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology* 1996, **7** : 352-357

HOOIVELD M, HEEDERIK DJJ, KOGEVINAS M, BOFFETTA P, NEEDHAM LL et coll. Second follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and contaminants. *Am J Epidemiol* 1998, **147** : 891-901

IDEO G, BALLATI G, BELLOBUNO A, BISSANTI L. Urinary D-glucaric excretion in the Seveso area, polluted by tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (2,3,7,8-TCDD) : five years of experience. *Environ Health Perspect* 1985, **60** : 151-157

MICHALEK JE, RAHE A, BOYLE C. Paternal dioxin and the sex of children fathered by veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology* 1998, **9** : 474-475

MICHALEK JE, RAHE AJ, BOYLE CA. Paternal dioxin, preterm birth, intrauterine growth retardation and infant death. *Epidemiology* 1998, **9** : 161-167

MOCARELLI P, GERTHOUX PM, FERRARI E, PATTERSON DG JR, KIESZAK SM and coll. Paternal concentration of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 2000, **355** : 1858-1863

MOCARELLI P, BRAMBILLA P, GERTHOUX PM, PATTERON DG, NEEDHAM LL. Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 1996, **348** : 349

MOCARELLI P, MAROCCHI A, BRAMBILLA P, GERTHOUX PM, YOUNG DS, MANTEL N. Clinical laboratory manifestations of exposure to dioxin in children. A six year study of the effects of an environmental disaster near Seveso, Italy. *JAMA* 1986, **256** : 2687-2695

OTT MG, ZOBBER A, GERMANN C. Laboratory results for selected target organs in 138 individuals occupationally exposed to 2,3,7,8-TCDD. *Chemosphere* 1994, **29** : 2423-2437

PESATORI AC, ZOCCHETTI C, GUERCILENA S, CONSONNI D, TURRINI D, BERTAZZI PA. Dioxin exposure and non-malignant health effects : a mortality study. *Occup Environ Med* 1998, **55** : 126-31

POCCHIARI F, SILVANO V, ZAMPIERI A, ZAMPIERI A. Human health effects from accidental release of tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (2,3,7,8-TCDD) at Seveso, Italy. *Ann NY Acad Sci* 1979, **77** : 311-320

REGGIANI G. Acute human exposure to 2,3,7,8-TCDD in Seveso, Italy. *J Toxicol Environ Health* 1980, **6** : 27-43

RIER SE, MARTIN DC, BOWMAN RE, DMOWSKI WP, BECKER JL. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1993, **21** : 433-441

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

ROGAN WJ, GLADEN BC, GUO YL, HSU CC. Sex ratio after exposure to dioxin-like chemicals in Taiwan. *Lancet* 1999, **353** : 206-207

STEENLAND K, PIACITELLI L, DEDDENS J, FINGERHUT M, ING CHANG L. Cancer, heart disease and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *J Natl Cancer Inst* 1999, **91** : 779-786

SUSKIND RR, HERTZBERG VS. Human health effects of 2,4,5-T and its toxic contaminants. *JAMA* 1984, **251** : 2372-2380

VENA J, BOFFETTA P, BECHER H, BENN T, BUENO-DE-MESQUITA HB et coll. Exposure to dioxin and non-neoplastic mortality in the expanded IARC international cohort study of phenoxy herbicide and chlorophenol production workers and sprayers. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 645-53

ZOBBER A, MESSERER P, OTT MG. BASF studies : Epidemiological and clinical investigations on dioxin-exposed chemical workers. *Teratog Carcinog Mutagen* 1997, **17** : 249-256