

DIOXINES ET FURANES

1 IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

- DIOXINES**

Substance chimique	Polychlorodibenzo-para-dioxines (PCDD)
Structure moléculaire	

Autres dénominations/synonymes	Numéro CAS	Formule moléculaire
2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxine (TCDD)		
2,3,7,8- tetrachloro(b,e)(1,4) dioxin 2,3,7,8- tetrachloro-1,4-dioxin Dibenzo(b,e)(1,4)dioxin,2,3,7,8-tetrachloro- Dibenzo-p-dioxin,2,3,7,8-tetrachloro- 2,3,7,8-TCDD	1746-01-6	C ₁₂ H ₄ Cl ₄ O ₂
1,2,3,4-tetrachlorodibenzo-para-dioxine		
1,2,3,4-TCDD 1,2,3,4-tetrachloro-dibenzo(b,e)(1,4)dioxan 1,2,3,4-tetrachlorodibenzo-p-dioxin 1,2,3,4-tétrachlorodibenzo-p-dioxine Dibenzo(b,e)(1,4)dioxin, 1,2,3,4-tetrachloro- Dibenzo-p-dioxin, 1,2,3,4-tetrachloro-	30746-58-8	C ₁₂ H ₄ Cl ₄ O ₂
1,2,3,7-tetrachlorodibenzo-para-dioxine		
1,2,3,7-TCDD 1,2,3,7-tetrachlorodibenzo-p-dioxin 1,2,3,7-tetrachlorodibenzo-para-dioxin 1,2,3,7-tetrachlorodibenzodioxin Dibenzo-p-dioxin, 1,2,3,7-tetrachloro-	Non disponible	C ₁₂ H ₄ Cl ₄ O ₂
1,3,6,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxine		
1,3,6,8-TCDD 1,3,6,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin 1,3,6,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin 1,3,6,8-tetrachlorodibenzodioxin Dibenzo(b,e)(1,4)dioxin, 1,3,6,8-tetrachloro- Dibenzo-p-dioxin, 1,3,6,8-tetrachloro-	33423-92-6	C ₁₂ H ₄ Cl ₄ O ₂

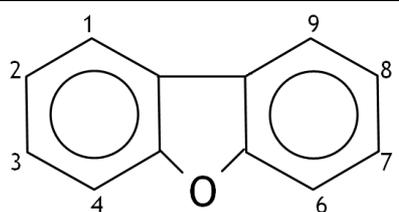
DIOXINES ET FURANES

1,2,3,7,8-pentachlorodibenzo-para-dioxine		
1,2,3,7,8-PeCDD 1,2,3,7,8-penta polychlorinated dibenzo-p-dioxin 1,2,3,7,8-pentachlorodibenzo-p-dioxin 1,2,3,7,8-pentachlorodibenzodioxin Dibenzo-p-dioxin, 1,2,3,7,8-pentachloro-	40321-76-4	C ₁₂ H ₃ Cl ₅ O ₂
1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzo-para-dioxine		
1,2,3,4,7,8-HxCDD 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzo(b,e)(1,4)dioxin 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzodioxin D 66 Dibenzo-p-dioxin, 1,2,3,4,7,8-hexachloro- Hexachlorodibenzo-p-dioxin	39227-28-6	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O ₂
1,2,3,6,7,8-hexachlorodibenzo-para-dioxine		
1,2,3,6,7,8-HxCDD 1,2,3,6,7,8-hexa polychlorinated dibenzo-p-dioxin 1,2,3,6,7,8-hexachlorodibenzo-p-dioxin 1,2,3,6,7,8-hexachlorodibenzodioxin 1,2,3,6,7,8-hxcdd Dibenzo(b,e)(1,4)dioxin 1,2,3,6,7,8-hexachloro- Dibenzo-p-dioxin	57653-85-7	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O ₂
1,2,3,7,8,9-hexachlorodibenzo-para-dioxine		
1,2,3,7,8,9-HxCDD 1,2,3,7,8,9-hexachlorodibenzo(b,e)(1,4)dioxin 1,2,3,7,8,9-hexachlorodibenzo-p-dioxin D 70 Dibenzo-p-dioxin, 1,2,3,7,8,9-hexachloro-	19408-74-3	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O ₂
1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzo-para-dioxine		
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD 1,2,3,4,6,7,8-hepta polychlorinated dibenzo-p-dioxin 1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzo-p-dioxin 1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzodioxin Dibenzo(b,e)(1,4)dioxin, 1,2,3,4,6,7,8-heptachloro- Dibenzo-p-dioxin, 1,2,3,4,6,7,8-heptachloro- Heptachlorodibenzo-p-dioxin	35822-46-9	C ₁₂ HCl ₇ O ₂

DIOXINES ET FURANES

1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodibenzo-para-dioxine		
1,2,3,4,6,7,8,9-OCDD 1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodibenzo(b,e)(1,4)dioxin 1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodibenzo1,4dioxin 1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodibenzodioxin Dibenzo(b,e)(1,4)dioxin, octachloro- Dibenzo-p-dioxin, 1,2,3,4,6,7,8,9-octachloro- Dibenzo-p-dioxin, octachloro- Octa polychlorinated dibenzo-p-dioxin Octachloro-1,2,3,4,6,7,8,9 dibenzo(b,e)dioxine Octachloro-para-dibenzodioxin Octachlorodibenzo(b,e) dioxine-1,4 Octachlorodibenzo(b,e)(1,4)dioxin Octachlorodibenzo-4-dioxin Octachlorodibenzo-p-dioxin Octachlorodibenzo-p-dioxine Octachlorodibenzodioxin	3268-87-9	C ₁₂ Cl ₈ O ₂

• FURANES

Substance chimique	Polychlorodibenzofuranes (PCDF)
Structure moléculaire	

Autres dénominations/synonymes	Numéro CAS	Formule moléculaire
Dibenzofurane		
Diphenylene oxide	132-64-9	C ₁₂ H ₈ O
2,8-dichlorodibenzofurane		
2,8-DCDF	5409-83-6	C ₁₂ H ₆ Cl ₂ O
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofurane		
2,3,7,8-TCDF F83 TCDF 2,3,7,8-tetra-CDF	51207-31-9	C ₁₂ H ₄ Cl ₄ O
2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofurane		
2,3,4,7,8-PeCDF F114 2,3,4,7,8-PnCDF	57117-31-4	C ₁₂ H ₃ Cl ₅ O

DIOXINES ET FURANES

Autres dénominations/synonymes	Numéro CAS	Formule moléculaire
2,3,4,7,8-Penta-CDF		
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzofurane		
F94 1,2,3,7,8-PeCDF 1,2,3,7,8-PnCDF 1,2,3,7,8-Penta-CDF	57117-41-6	C ₁₂ H ₃ Cl ₅ O
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzofurane		
1,2,3,4,7,8-HxCDF F118 1,2,3,4,7,8-Hexa-CDF	70648-26-9	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzofurane		
F121 1,2,3,6,7,8-HxCDF 1,2,3,6,7,8-Hexa-CDF	57117-44-9	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzofurane		
F124 1,2,3,7,8,9-HxCDF 1,2,3,7,8,9-hexa-CDF	72918-21-9	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O
2,3,4,6,7,8- Hexachlorodibenzofurane		
2,3,4,6,7,8-HxCDF F130	60851-34-5	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O
1,2,3,4,6,7,9- Heptachlorodibenzofurane		
1,2,3,4,6,7,9-HpCDF	58200-70-7	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O
2,3,4,6,7,8- Hexachlorodibenzofurane		
2,3,4,6,7,8-HxCDF	60851-34-5	C ₁₂ H ₂ Cl ₆ O
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzofurane		
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF F131 1,2,3,4,6,7,8-hepta-CDF	67562-39-4	C ₁₂ HCl ₇ O
1,2,3,4,7,8,9-Heptachlorodibenzofurane		
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF F134 1,2,3,4,7,8,9-heptaCDF	55673-89-7	C ₁₂ HCl ₇ O
Octachlorodibenzofurane		
OCDF F135 octa-CDF perchlorodibenzofurane	39001-02-0	C ₁₂ Cl ₈ O

2 VTR RETENUES

2.1 Dibenzodioxines polychlorées et dibenzofuranes polychlorés

Type d'effet	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
Effets à seuil	Inhalation (chronique)	-	REL = $4 \cdot 10^{-5}$ $\mu\text{g TEQ} \cdot \text{m}^{-3}$	OEHHA, 2000a

2.2 Dibenzodioxines polychlorées et dibenzofuranes polychlorés et PCB dioxine-like

Type d'effet	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
Effets à seuil	Orale (chronique)	-	TWI = $2 \cdot 10^{-6}$ $\mu\text{g TEQ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{semaine}^{-1}$	EFSA, 2018

2.3 2,3,7,8-TCDD (1746-01-6)

Type d'effet	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
Effets à seuil	Orale (aiguë)	30	MRL = $2 \cdot 10^{-4}$ $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	ATSDR, 1998
Effets à seuil	Orale (sub-chronique)	30	MRL = $2 \cdot 10^{-5}$ $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	ATSDR, 1998

2.4 2,3,4,7,8-PECDF (57117-31-4)

Type d'effet	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
Effets à seuil	Orale (aiguë)	3 000	MRL = $1 \cdot 10^{-3}$ $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	ATSDR, 1994
Effets à seuil	Orale (sub-chronique)	3 000	MRL = $3 \cdot 10^{-5}$ $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	ATSDR, 1994

3 PRINCIPALES ÉTUDES

Le paragraphe rapporte les études sur lesquelles s'appuient les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR).

3.1 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine

3.1.1 Effets à seuil

Inhalation

Baccarelli et al., 2008

Type d'étude : étude épidémiologique transversale réalisée sur des données recueillies entre 1994 et 2005.

Lieu : individus exposés via l'environnement suite à l'accident de Seveso de 1976.

Nombre de personnes étudiées : Etude principale : 1 014 enfants nés de 1 772 mères en âge de procréer dans les zones les plus contaminées (zones A et B) et 1 772 femmes d'âge correspondant de la zone non contaminée environnante (zone de référence). Etude de biomarqueurs : 51 couples mère-enfant pour qui des mesures récentes de dioxines plasmatiques maternelles étaient disponibles.

Voie d'exposition : exposition via l'environnement par voie orale, exposition *in utero* de la descendance, et par inhalation durant l'accident

Niveaux d'exposition / formes chimiques : concentrations de 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine mesurée dans le sol après l'accident de Seveso : 15,5-580,4 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (zone A), 1,7-4,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (zone B) et 0,9-1,4 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (zone de référence).

Groupe témoin : 1 772 femmes en âge de procréer de la zone non contaminée environnante (zone de référence).

Symptômes observés : augmentation des concentrations de thyroïdostimuline sanguine (TSH) chez les nouveau-nés indiquant une potentielle dérégulation du métabolisme des hormones thyroïdiennes.

Méthode développée dans l'étude : Dosage de la thyroïdostimuline sanguine (TSH) chez les nouveau-nés 72 heures après la naissance. Une analyse multivariée a été effectuée afin de réaliser un ajustement par le sexe, le poids à la naissance, le rang de naissance, l'âge maternel, le lieu de naissance et le type d'accouchement.

Résultat de l'étude : La valeur moyenne de TSH chez les nouveau-nés issus de mères exposées dans la zone de référence était de 0,98 $\mu\text{U.mL}^{-1}$ (n = 533), 1,35 $\mu\text{U.mL}^{-1}$ dans la zone B (n = 425), et 1,66 $\mu\text{U.mL}^{-1}$ en zone A (n = 56). La proportion d'enfants avec des valeurs de TSH < 5 $\mu\text{U.mL}^{-1}$ était de 2,8 % dans la zone de référence, de 4,9 % dans la zone B, et de 16,1 % dans la zone A. Les valeurs de TSH ont été corrélées avec les concentrations plasmatiques maternelles de 2,3,7,8-TCDD et les concentrations plasmatiques maternelles de composés dioxine-like chez les 51 couples mère-enfant étudiés.

Un LOAEL (ajusté par la concentration sérique en lipides) de 235 ppt correspondant à un niveau de TSH de 5 $\mu\text{U.mL}^{-1}$ a été déterminé.

Qualité de l'étude : 1, la population étudiée est bien caractérisée et le protocole satisfaisant, cette étude est de bonne qualité.

Mocarelli et al., 2008

Type d'étude : Etude de cohorte.

Lieu : individus exposés via l'environnement suite à l'accident de Seveso de 1976.

Nombre de personnes étudiées : 135 hommes exposés à différents âges (1-9 ans (71 individus), 10-17 ans (44 individus) et 18-26 ans (20 individus)) lors de l'accident

Voie d'exposition : exposition via l'environnement par voie orale, exposition *in utero* de la descendance, et par inhalation durant l'accident

Niveaux d'exposition / formes chimiques : concentration sérique moyenne en TCDD : 210 ppt (hommes exposés de 1-9 ans, âge moyen de 6,2 années), 164 ppt (hommes exposés de 10-17 ans, âge moyen de 13,2 années) et 123 ppt (hommes exposés de 18-26 ans, âge moyen de 21,5 années).

Groupe témoin : 184 hommes non exposés d'âge comparable aux individus exposés

Symptômes observés : réduction de la motilité et de la concentration de spermatozoïdes, réduction d'œstradiol et une augmentation d'hormone folliculo-stimulante

Méthode développée dans l'étude : Les concentrations sériques de 2,3,7,8-TCDD ont été mesurées dans l'année suivant l'accident. La qualité du sperme ainsi que les concentrations sériques d'hormones ont été analysées 22 ans après l'accident.

Résultat de l'étude : Les 71 hommes exposés lors de leur enfance de 1 à 9 ans ont présenté une réduction de la concentration de spermatozoïdes (53,6 vs 72,5 millions.mL⁻¹); de la motilité des spermatozoïdes (33,2% contre 40,8%); du nombre total de spermatozoïdes mobiles (44,2 vs 77,5.10⁶); des concentrations en œstradiol (76,2 vs 95,9 pmol.L⁻¹) et une augmentation de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) (3,58 vs 2,98 UI.L⁻¹). Les hommes exposés lors de leur enfance de 10 à 17 ans ont montré une augmentation du nombre total de spermatozoïdes (272 vs 191,9.10⁶), du nombre de spermatozoïdes mobiles (105 vs à 64,9.10⁶), de la FSH (4,1 vs 3,2 UI.L⁻¹), et une réduction des concentrations en œstradiol (74,4 vs 92,9 pmol.L⁻¹). Aucun effet n'a été observé chez les 20 hommes exposés à la 2,3,7,8-TCDD (concentration médiane de 123 ppt) à l'âge adulte (âge moyen de 21,5 ans).

L'exposition à la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine lors de l'enfance réduit la motilité et la concentration de spermatozoïdes. L'exposition quelle que soit la période induit une réduction permanente d'œstradiol et une augmentation d'hormone folliculo-stimulante (FSH). Ces effets sont permanents et se produisent à des concentrations de TCDD < 68 ppt (ajusté par la concentration sérique en lipides) soit un apport quotidien par voie orale de 0,02 ng.kg⁻¹.j⁻¹ (estimation basée sur la concentration sérique en TCDD). Un LOAEL de 0,02 ng.kg⁻¹.j⁻¹ a donc été déterminé pour ces effets.

Qualité de l'étude : 1, la population étudiée est bien caractérisée et le protocole satisfaisant, cette étude est de bonne qualité.

Mínguez-Alarcón et al., 2017

Type d'étude : Etude de cohorte

Lieu : individus exposés en Russie

Nombre de personnes étudiées : initialement 516 hommes de 8 à 9 ans (en 2003-2005), dont 133 hommes suivis pendant 10 ans (258 hommes exclus et 124 hommes perdus de vue). Les critères d'exclusion sont les suivants : individus trop jeunes pour la collecte de sperme (59), absence d'informations sur les concentrations sanguines en organochlorés (4), convocations pour la collecte de sperme restées sans réponse (144), maladie chronique (3) et retrait volontaire (49).

Chaque individu a fait l'objet d'un examen médical, d'un prélèvement sanguin pour la mesure des concentrations en organochlorés et, avec sa mère ou son tuteur, a rempli des questionnaires sur sa santé, son mode de vie et son régime alimentaire. Des examens de suivi annuels ont été effectués.

Voie d'exposition : exposition via l'environnement

Niveaux d'exposition / formes chimiques : concentration sérique moyenne en TCDD en début d'étude : 2,9 pg.g⁻¹ de lipides (0,4-12,1) ; concentration sérique moyenne en PCDD-TEQ de 8,7 pg TEQ.g⁻¹ de lipides (1-36).

Groupe témoin : non

Symptômes observés : diminution de la concentration en spermatozoïdes, du nombre total de spermatozoïdes et du nombre total de spermatozoïdes mobiles

Méthode développée dans l'étude : A l'âge de 18-19 ans, 256 échantillons de sperme (1 à 2 échantillons par individus) ont été collectés chez 133 hommes. Ils ont ensuite été analysés pour en déterminer le volume, la concentration en spermatozoïdes et leur mobilité. Des modèles mixtes linéaires non ajustés et ajustés (IMC, consommation de tabac et d'alcool, saison de collecte des échantillons de sperme, durée d'abstinence) ont été utilisés pour examiner les associations entre les concentrations de dioxines, furanes, polychlorobiphényles (PCB), d'équivalents toxiques correspondants (TEQ) et les paramètres de sperme.

Résultat de l'étude : Les quartiles supérieurs des TEQ de TCDD et de PCDD sont associés à une diminution de la concentration en spermatozoïdes, du nombre total de spermatozoïdes et du nombre total de spermatozoïdes mobiles ($p \leq 0,05$). Le quartile le plus élevé des concentrations sériques en TCDD est associé à une diminution respective de 40% (18-66), 29% (3-64) et 30% (2-70) de la concentration en spermatozoïdes, du nombre total de spermatozoïdes et du nombre total de spermatozoïdes mobiles par rapport au quartile le plus bas. Des associations similaires ont été observées pour les TEQ PCDD (39%, 36% et 40% respectivement). Les concentrations sériques élevées en PCDD/F-TEQ sont également associées à une diminution de ces paramètres mais n'est statistiquement significative que pour la concentration en spermatozoïdes (36%, quartile supérieur vs inférieur).

En revanche, aucune association entre les paramètres du sperme n'a été mise en évidence avec les concentrations sériques en PCB, furanes et TEQ totaux.

Il a été noté que les individus ont été exposés à des pesticides organochlorés également susceptibles d'induire des effets sur le développement pubertaire. Des analyses ont donc été réalisées sur un sous-groupe de 138 individus : concentrations sériques en hexachlorobenzène, hexacyclohexane, dichlorodiphényldichloroéthylène. Les auteurs rapportent que les associations démontrées entre les concentrations sériques en TCDD et les effets sur le sperme n'étaient pas affectées par un ajustement supplémentaire aux concentrations sériques en pesticides organochlorés.

Qualité de l'étude : 2, la population étudiée n'est pas suffisamment caractérisée et les facteurs de confusion insuffisamment maîtrisés.

Voie orale

Kociba et al., 1978

Espèce étudiée : rats Sprague-Dawley.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 50 animaux/sexe/lot.

Voie d'exposition : voie orale via l'alimentation.

Substance - forme chimique : 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine (pureté de 99 %).

Temps et fréquence d'exposition : exposition via l'alimentation pendant 2 ans.

Doses d'exposition / formes chimiques : 1 - 10 ou 100 ng.kg⁻¹.j⁻¹.

Lot témoin : oui (85 males et 86 femelles).

Protocole : Plusieurs paramètres ont été suivis lors de l'étude : consommation alimentaire, analyses sanguines (hématies, leucocytes, thrombocytes, réticulocytes, plaquettes, hémoglobine, urée, transaminase glutamique pyruvique, bilirubine, cholestérol, triglycérides, alcaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, protéines totales, albumine, globuline) et analyses urinaires (créatinine, coproporphyrine, uroporphyrine et acide delta-aminolévulinique). L'ensemble des rats euthanasiés à la fin de l'étude et ceux morts avant la fin de l'étude sont soumis à une autopsie complète et à un examen macroscopique. Les tissus représentatifs de tous les grands systèmes d'organes ont été conservés pour analyse histopathologique et les organes principaux ont été pesés.

Résultats / effets observés : À la dose de 100 ng.kg⁻¹.j⁻¹, divers effets ont été notés : une augmentation de la mortalité, un amaigrissement, une augmentation de l'excrétion des porphyrines et de l'acide delta aminolévulinique urinaires et une augmentation de l'activité sérique d'enzymes hépatiques (γ-GT, phosphatase alcaline...). Des altérations histopathologiques ont également été mises en évidence au niveau du foie, des tissus lymphoïdes, pulmonaires et vasculaires. Une augmentation significative de l'incidence des carcinomes des cellules squameuses de la langue, des cornets nasaux et du palais est observée chez les deux sexes ainsi que des carcinomes des cellules squameuses du poumon, et des nodules hyperplasiques hépatiques chez les femelles.

A 10 ng.kg⁻¹.j⁻¹, les effets pulmonaires étaient moindres, mais des lésions hépatiques sont observées. Une augmentation significative de l'incidence des nodules hyperplasiques hépatiques est constatée chez les femelles.

La dose de 1 ng.kg⁻¹.j⁻¹ n'a pas induit d'effet toxique décelable, ni aucune augmentation significative de l'incidence des tumeurs.

Dose critique : un NOAEL de 1 ng.kg⁻¹.j⁻¹ et un LOAEL de 10 ng.kg⁻¹.j⁻¹ sont établis pour les effets hépatiques et pulmonaires.

Qualité de l'étude : 2, étude de qualité satisfaisante présentant quelques limites notamment un manque d'information en ce qui concerne la consommation alimentaire des rats exposés.

Burleson et al., 1996

Espèce étudiée : souris B₆C₃F₁.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 18 femelles/lot.

Voie d'exposition : voie orale par gavage (dans de l'huile de maïs).

Substance - forme chimique : 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine (pureté de 99 %).

Temps et fréquence d'exposition : exposition unique.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0 - 0,001 - 0,005 – 0,01 – 0,05 ou 0,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$.

Lot témoin : oui (18 femelles).

Protocole : Des souris femelles B₆C₃F₁ ont été exposées à une dose unique de 2,3,7,8-TCDD (0 - 0,001 - 0,005 – 0,01 – 0,05 ou 0,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) puis, au 7^e jour post-exposition, la résistance à l'infection par le virus *Influenza A* a été testée. Les animaux ont été observés pendant 21 jours suite à l'infection par le virus *Influenza A*. Le poids corporel et le poids du thymus et des poumons ont été enregistrés à la fin de l'étude.

Résultats / effets observés : Les animaux ont présenté une augmentation significative de la mortalité pour les doses de 0,01 - 0,05 et 0,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ par rapport aux souris non exposées. L'exposition à la 2,3,7,8-TCDD induit donc une diminution de la résistance aux agents infectieux.

Dose critique : Un NOAEL de 0,005 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ a été défini pour les effets sur le système immunitaire.

Qualité de l'étude : 2, étude de bonne qualité bien que les souris mâles n'aient pas été exposées ce qui ne permet pas d'identifier le sexe le plus sensible.

DeCaprio et al., 1986

Espèce étudiée : cobayes Hartley.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 10 animaux/sexe/lot.

Voie d'exposition : voie orale via l'alimentation.

Substance - forme chimique : 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine

Temps et fréquence d'exposition : Exposition via l'alimentation pendant 90 jours.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0,0001 - 0,0007 - 0,005 - 0,028 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Lot témoin : oui (10 animaux/sexe).

Protocole : Les animaux ont été observés quotidiennement et autopsiés à la fin de l'étude. La consommation alimentaire et le poids corporel ont été déterminés chaque semaine. Les analyses suivantes ont été réalisées : aspartate aminotransférase (AST), alanine aminotransférase (ALT), γ -glutamyl transférase (γ -GT), phosphatase alcaline, érythrocytes, hémocrite et leucocytes. Après autopsie, les principaux organes ont été pesés et des analyses histopathologiques ont été réalisées.

Résultats / effets observés : Les animaux exposés à 0,005 et 0,028 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ont présenté une perte de poids importante et une hypertrophie hépatique. Chez les mâles, une augmentation des triglycérides, une atrophie et une diminution du poids du thymus ont également été constatées, et chez les femelles des hypertrophies hépatiques ont été observées.

Les animaux exposés à la plus forte dose ont montré une forte mortalité, l'exposition a donc été arrêtée au 46^{ème} jour pour les mâles et au 60^{ème} jour pour les femelles.

Dose critique : Un NOAEL de 0,0007 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été défini pour les effets immunotoxiques (diminution du poids du thymus).

Qualité de l'étude : 2, étude de qualité satisfaisante, toutefois aucune information sur la pureté de la substance n'est mentionnée.

Schantz et al., 1992

Espèce étudiée : singes rhésus.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 3 animaux/sexe/lot.

Voie d'exposition : voie orale via l'alimentation.

Substance - forme chimique : 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine.

Temps et fréquence d'exposition : exposition via l'alimentation pendant $16,2 \pm 0,4$ mois.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0 – 5 ou 25 ppt (concentration dans l'alimentation).

Lot témoin : oui (3 mâles et 4 femelles).

Protocole : Après 7 mois d'exposition, les femelles ont été accouplées avec des mâles non exposés. Les mères ont été exposés à la 2,3,7,8-TCDD via l'alimentation pendant toute la période d'accouplement, de gestation et de lactation. A l'âge de $8,6 \pm 0,3$ mois, les singes ont été placés par groupe de 4 et les informations concernant la socialisation de ces derniers ont été relevées. Des tests comportementaux ont également été réalisés.

Résultats / effets observés : Une modification des comportements sociaux (épisodes de jeu, déplacements) a été observée chez la progéniture des singes exposés à 5 ppt ainsi que des déficits cognitifs tels que des troubles de l'apprentissage, des inversions de couleurs et des désorientations spatiales. La dose totale ingérée sur 16,2 mois (492 jours) était de $56,6 \pm 5$ ng.kg⁻¹ pour le lot exposé à 5 ppt soit une dose journalière de $1,2 \cdot 10^{-4}$ µg.kg⁻¹.j⁻¹.

Dose critique : Un LOAEL de $1,2 \cdot 10^{-4}$ µg.kg⁻¹.j⁻¹ a été défini pour l'altération des comportements sociaux.

Qualité de l'étude : 2, étude de qualité satisfaisante, toutefois, le nombre d'animaux par lot est relativement faible et la pureté de la substance est inconnue.

Gehrs et al., 1997

Espèce étudiée : rats F344 issus de mères exposées au 14^{ème} jour de gestation.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 6 animaux/sexe/lot.

Voie d'exposition : voie orale par gavage dans de l'huile de maïs.

Substance - forme chimique : 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine (pureté > 98 %).

Temps et fréquence d'exposition : exposition unique au 14^{ème} jour de gestation.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0 – 1 – 3 µg.kg⁻¹.

Lot témoin : oui.

Protocole : Des rats femelles gestantes ont été exposés par gavage au 14^{ème} jour de gestation. La fonction immunitaire de la progéniture a été évaluée 14 à 17 semaines après la naissance. Les portées des mères exposées à 0 ou 1 µg.kg⁻¹ ont été réparties en 4 lots : un lot témoin, un lot qui a été exposé par voie placentaire, un lot qui a été exposé par la lactation et un lot qui a été exposé par voie placentaire et via la lactation.

Résultats / effets observés : A la dose de 3 µg.kg⁻¹, une augmentation du poids de la rate, une diminution du poids du thymus et une diminution du pourcentage de cellules CD3+/CD4-CD8-spléniques sont observées chez les deux sexes ainsi qu'une dépression de l'hypersensibilité de type retardée en réponse à l'albumine de sérum de bovin. A la dose de 1 µg.kg⁻¹, une augmentation du poids du foie et une diminution des pourcentages des cellules CD3+/CD4-CD8- dans le thymus ont été constatées ainsi qu'une dépression de l'hypersensibilité de type retardée en réponse à l'albumine de sérum de bovin qui est d'autant plus marquée chez les rats exposés par voie placentaire et par la

lactation. Ces résultats suggèrent que les effets immunotoxiques suite à l'exposition périnatale de 2,3,7,8-TCDD chez les rats persistent à l'âge adulte.

Dose critique : Un LOAEL de $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ peut être défini pour les effets immunotoxiques.

Qualité de l'étude : 2, étude de qualité satisfaisante, toutefois, le nombre d'animaux par lot est relativement faible.

Gehrs et Smailowicz, 1998

Espèce étudiée : rats F344 issus de mères exposées au 14^{ème} jour de gestation.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 5-8 animaux/sexe/lot.

Voie d'exposition : voie orale par gavage.

Substance - forme chimique : 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine (pureté > 98 %).

Temps et fréquence d'exposition : exposition unique au 14^{ème} jour de gestation.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0 – 0,1 – 0,3 - $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$.

Lot témoin : oui (5-8 animaux/sexe).

Protocole : la persistance de la suppression de l'hypersensibilité de type retardé a été déterminée en mesurant la réponse d'hypersensibilité de type retardé à l'albumine de sérum de bovin chez la descendance de rats exposés au 14^{ème} jour de gestation ainsi que chez les témoins, à l'âge de 4, 8, 12 et 19 mois.

Résultats / effets observés : Une suppression significative de l'hypersensibilité de type retardé a été observée à l'âge de 14 mois chez la descendance de rates exposées au 14^{ème} jour de gestation. Chez les mâles, la suppression a été observée à partir d'une dose maternelle de $0,1 \mu\text{g.kg}^{-1}$, tandis qu'une dose maternelle de $0,3 \mu\text{g.kg}^{-1}$ était nécessaire chez les femelles. Les deux sexes étaient plus sensibles à la suppression à l'âge de 14 mois qu'à 4 mois.

Dose critique : Un LOAEL de $0,1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ peut être défini pour les effets immunotoxiques.

Qualité de l'étude : 2, étude de qualité satisfaisante, toutefois, le nombre d'animaux par lot est relativement faible et aucune information sur le véhicule utilisé n'est donnée.

Gray et al., 1997a

Espèce étudiée : rats mâles Long Evans issus de mères exposées au 14^{ème} jour de gestation.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 10-11 animaux/lot.

Voie d'exposition : voie orale par gavage (dans de l'huile de maïs).

Substance - forme chimique : 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine.

Temps et fréquence d'exposition : exposition unique au 15^{ème} jour de gestation.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0 - 0,05 - 0,2 ou $0,8 \mu\text{g.kg}^{-1}$.

Lot témoin : oui (10 animaux).

Protocole : La présente étude fournit des données de dose-réponse pour les effets sur la reproduction suite à l'exposition de rates au 15^{ème} jour de gestation, en mettant l'accent sur les effets au niveau des testicules, de l'épididyme et du nombre de spermatozoïdes. Après la naissance, la croissance, la viabilité et les étapes du développement ont été suivies chez la progéniture mâle. Peu de temps après la puberté (à l'âge de 49 et 63 jours) et à l'âge de 15 mois, les descendants mâles ont été autopsiés.

Résultats / effets observés : La croissance et la viabilité de la descendance ont été réduites lorsque les mères ont été exposées à des doses de 0,80 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, et un retard de la puberté a été constaté pour les doses de 0,20 et 0,80 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. Une réduction transitoire du poids de la prostate et des vésicules séminales a également été observée, tandis que les réserves de sperme de l'épididyme et la taille du gland du pénis ont été réduites de façon permanente. Le nombre de spermatozoïdes éjaculés a été réduit (45% pour la dose de 0,8 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ et de 25% pour la dose de 0,05 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ et 0,2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$).

Dose critique : Un LOAEL de 0,05 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ peut être défini pour les effets reprotoxiques.

Qualité de l'étude : 2, étude de qualité satisfaisante, en revanche la pureté de la substance est inconnue.

Gray et al., 1997b

Espèce étudiée : rats femelles Long Evans issues de mères exposées au 15^{ème} jour de gestation.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 8 animaux/lot.

Voie d'exposition : voie orale par gavage (dans de l'huile de maïs).

Substance - forme chimique : 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine.

Temps et fréquence d'exposition : exposition unique au 15^{ème} jour de gestation.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0 - 0,05 - 0,2 ou 0,8 $\mu\text{g.kg}^{-1}$.

Lot témoin : oui (7 animaux).

Protocole : La présente étude fournit des données de dose-réponse pour les effets sur la reproduction suite à l'exposition de rates au 15^{ème} jour de gestation, en mettant l'accent sur les effets au niveau des ovaires, du col de l'utérus et des cornes utérines. Après la naissance, la croissance, la viabilité et les étapes du développement ont été suivies chez la progéniture femelle. Les descendants femelles ont été autopsiés à l'âge de 20 mois.

Résultats / effets observés : Chez les rats femelles, des retards de la maturation sexuelle (ouverture vaginale retardée et existence d'une corde fibreuse en travers de l'ouverture vaginale) sont constatés pour la dose de 0,8 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. Des altérations histopathologiques de l'appareil reproducteur sont observées pour toutes les doses.

Dose critique : Un LOAEL de 0,05 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ peut être défini pour les effets reprotoxiques.

Qualité de l'étude : 2, étude de qualité satisfaisante, en revanche la pureté de la substance est inconnue.

Rier et al., 1993

Espèce étudiée : singes rhésus femelles.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 7 animaux/lot.

Voie d'exposition : voie orale via l'alimentation.

Substance - forme chimique : 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine.

Temps et fréquence d'exposition : exposition via l'alimentation pendant 4 ans.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0 – 5 – 25 ppt (concentration dans l'alimentation) correspondant à des doses journalières de 0,00012 - 0,00064 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Lot témoin : oui (6 animaux).

Protocole : L'incidence de l'endométriase a été déterminée dans une colonie de singes rhésus exposés pour une période de quatre années. Dix années après l'exposition, l'endométriase a été diagnostiquée par laparoscopie chirurgicale et la gravité de la maladie a été évaluée.

Résultats / effets observés : L'incidence de l'endométriase est directement corrélée à l'exposition et de manière dose-dépendante : 3/7 animaux exposés à 5 ppt dioxine (43 %) et 5/7 animaux exposés à 25 ppt dioxine (71%) ont présentés une endométriase modérée à sévère.

Dose critique : Un LOAEL de 0,00012 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ peut être défini pour les effets reprotoxiques.

Qualité de l'étude : 2, étude de bonne qualité, en revanche la pureté de la substance est inconnue.

Schantz et Bowman, 1989

Espèce étudiée : singes rhésus femelles.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 3 animaux/sexe/lot (cohorte 1) ou 5 animaux (1 femelle et 4 mâles) (cohorte 2).

Voie d'exposition : voie orale via l'alimentation.

Substance - forme chimique : 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine.

Temps et fréquence d'exposition : exposition via l'alimentation pendant 16,2 \pm 0,4 mois (cohorte 1) ou 36,3 \pm 0,2 mois (cohorte 2).

Doses d'exposition / formes chimiques : 0 ou 5 ppt (concentration dans l'alimentation).

Lot témoin : oui (cohorte 1 : 3 mâles et 4 femelles / cohorte 2 : 2 mâles et 1 femelle).

Protocole : Chez les singes exposés pendant la période périnatale, deux capacités cognitives ont été étudiées à l'âge de 14 mois : l'apprentissage inversé de discrimination et l'alternance spatiale différée.

Résultats / effets observés : Des effets sur l'apprentissage inversé de discrimination ont été observés, en revanche, aucun effet sur l'alternance spatiale différée n'est constaté. Un retard d'apprentissage des inversions de forme est constaté. Les effets étaient positivement corrélés avec la concentration 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine dans la graisse corporelle.

Dose critique : Un LOAEL de 5 ppt a été défini pour les effets cognitifs.

Qualité de l'étude : 2, l'étude est d'assez bonne qualité, toutefois, le nombre d'animaux par lot est relativement faible et la pureté de la substance est inconnue.

Ohsako et al., 2001

Espèce étudiée : Rats holtzman.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 6 animaux/lot (femelles exposées), 10-12 animaux/lot (descendance).

Voie d'exposition : voie orale par gavage (dans de l'huile de maïs).

Substance - forme chimique : 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine (pureté 99,5 %).

Temps et fréquence d'exposition : exposition unique au 15^{ème} jour de gestation.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0 - 12,5 - 50 - 200 - 800 ng.kg^{-1} .

Lot témoin : oui (6 animaux (femelles), 12 animaux (descendance)).

Protocole : Les descendants mâles de mères exposées à une dose unique de 2,3,7,8-TCDD au 15^{ème} jour de gestation sont sacrifiés 49 ou 120 jours après la naissance.

Résultats / effets observés : Aucune modification sur le poids des testicules ou de l'épididyme et sur la production de spermatozoïdes n'est observée. En revanche, le poids de l'appareil uro-génital (y compris la prostate) a été significativement réduit chez la descendance des rats exposés aux doses de 200 et 800 ng.kg⁻¹ à 120 jours après la naissance. Une diminution significative de la distance ano-génitale chez la descendance des rats exposés à 50 ng.kg⁻¹ et plus à 120 jours après la naissance a été observée. Aucun effet sur les niveaux de testostérone ou de l'hormone lutéinisante n'est observé, ce qui suggère qu'une faible dose de 2,3,7,8-TCDD induit un effet plus important sur le développement des organes génitaux externes que sur le développement des organes génitaux internes. Aucun effet n'est constaté chez la descendance des rats femelles exposés à 12,5 ng.kg⁻¹.

Dose critique : un NOAEL de 12,5 ng.kg⁻¹.j⁻¹ et un LOAEL de 50 ng.kg⁻¹.j⁻¹ sont établis pour les effets reprotoxiques.

Qualité de l'étude : 2, étude de bonne qualité bien que le nombre de femelles initialement exposées soit relativement faible.

Murray et al., 1979

Espèce étudiée : rats Sprague-Dawley.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 16 mâles et 32 femelles (lots témoin et forte dose), 10 mâles et 20 femelles (doses intermédiaires).

Voie d'exposition : voie orale via l'alimentation.

Substance - forme chimique : 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine (pureté > 99 %).

Temps et fréquence d'exposition : exposition via l'alimentation pendant 90 jours avant accouplement.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0 - 0,001 - 0,01 - 0,1 µg.kg⁻¹.j⁻¹.

Lot témoin : oui (16 mâles et 32 femelles).

Protocole : cette étude de reproduction sur trois générations a été réalisée en exposant des rats (F0) pendant 90 jours avant accouplement. Les effets sur ces rats ainsi que les générations F1, F2 et F3 sont ensuite observés.

Résultats / effets observés : Une diminution significative de la fertilité et du taux de survie de la progéniture a été observée chez les rats de la génération F0 exposés à 0,1 µg.kg⁻¹.j⁻¹. Ces effets ont empêché la poursuite de l'étude chez les autres générations pour cette dose. Pour la dose de 0,01 µg.kg⁻¹.j⁻¹, la fertilité a été significativement diminuée chez la génération F1 et F2 mais pas chez la génération F0. D'autres effets tels qu'une diminution de la taille des portées, de la survie néonatale et de la croissance ont été constatés à cette dose chez les générations F1, F2 et F3. Parmi les rats exposés à 0,001 µg.kg⁻¹.j⁻¹, aucun effet n'a été observé quelle que soit la génération. Des effets sur la croissance, la taille des portées et la résorption des fœtus ont été observés à 0,1 µg.kg⁻¹.j⁻¹ ainsi qu'à 0,01 µg.kg⁻¹.j⁻¹ de 2,3,7,8-TCDD.kg⁻¹.j⁻¹ mais pas à 0,001 µg.kg⁻¹.j⁻¹.

Dose critique : un NOAEL de 0,001 µg.kg⁻¹.j⁻¹ et un LOAEL de 0,01 µg.kg⁻¹.j⁻¹ sont établis pour les effets reprotoxiques.

Qualité de l'étude : 1, protocole expérimental satisfaisant, étude de bonne qualité.

Voie sous-cutanée

Faqi et al., 1998

Espèce étudiée : rats Wistar.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 25 animaux/lot (femelles exposées), 20 animaux/lot (descendance).

Voie d'exposition : voie sous-cutanée.

Substance - forme chimique : 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine (pureté 97 %).

Temps et fréquence d'exposition : exposition unique d'une dose de charge deux semaines avant l'accouplement puis exposition hebdomadaire d'une dose d'entretien pendant l'accouplement, la gestation et l'allaitement.

Doses d'exposition / formes chimiques : 25 – 60 ou 300 ng.kg⁻¹ (dose de charge) et 5 -12 ou 60 ng.kg⁻¹ (dose d'entretien).

Lot témoin : oui (25 animaux (femelles), 20 animaux (descendance)).

Protocole : Après exposition des mères deux semaines avant l'accouplement puis pendant l'accouplement, la gestation et l'allaitement, les descendants mâles sont sacrifiés 70 (puberté) ou 170 (adultes) jours après la naissance. La concentration de 2,3,7,8-TCDD dans le foie et les graisses maternelles a été mesurée. Après la naissance, les étapes du développement chez les rats mâles ont été suivies. Au moment du sevrage, la concentration de 2,3,7,8-TCDD dans le foie et les testicules de la progéniture a été déterminée. Les effets sur la reproduction masculine ont été étudiés aux 70^{ème} et 170^{ème} jours après la naissance.

Résultats / effets observés : Une réduction significative du nombre de spermatozoïdes est observée pour toutes les doses chez les mâles sacrifiés 70 et 170 jours après la naissance ainsi qu'une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux chez les mâles adultes. Pour la plus forte dose, la concentration sérique en testostérone a été diminuée chez les mâles adultes et une atteinte des tubes séminifères a été constatée.

Dose critique : Un LOAEL de 25 ng.kg⁻¹ a été déterminé pour les effets sur le développement.

Qualité de l'étude : 1, étude de bonne qualité, protocole opératoire satisfaisant.

3.1.2 Effets sans seuil

Voie orale

NTP, 1982a

Espèce étudiée : souris mâles B₆C₃F₁.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 50 souris mâles/lot.

Voie d'exposition : voie orale par gavage (dans l'huile de maïs et acétone).

Substance - forme chimique : 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine (pureté de 99,4 %).

Temps et fréquence d'exposition : exposition bi-hebdomadaire pendant 104 semaines.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0 - 0,01 – 0,05 – 0,5 µg.kg⁻¹.semaine⁻¹.

Lot témoin : oui (75 souris mâles).

Protocole : les animaux sont observés deux fois par jour (signes cliniques et mortalité). Les poids corporels sont relevés toutes les deux semaines pendant les 12 premières semaines puis tous les

mois. Les animaux moribonds ou ceux atteignant 105 semaines sont euthanasiés et autopsiés. Les organes sont pesés et une analyse histopathologique a été réalisée.

Résultats / effets observés : L'incidence des carcinomes hépatocellulaires est augmentée de façon dose-dépendante et l'augmentation est statistiquement significative pour la plus forte dose (8/73 : 11% ; 9/49 : 18% ; 8/49 : 16% ; 17/50 : 34%).

Dose critique : l'augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires est statistiquement significative pour la dose de $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{semaine}^{-1}$ (toutefois, une tendance à une augmentation dose-dépendante est constatée).

Qualité de l'étude : 1, protocole expérimental satisfaisant, rapport d'étude très détaillé, étude de bonne qualité.

3.2 2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofurane

Effets à seuil

Voie orale

Moore et al., 1979

Espèce étudiée : cobayes mâles Hartley.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 6 mâles/lot.

Voie d'exposition : voie orale par gavage (dans de l'huile de maïs).

Substance - forme chimique : 2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofurane (pureté de 98 %).

Temps et fréquence d'exposition : exposition unique.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0 - 1 - 3 - 10 ou 30 $\mu\text{g.kg}^{-1}$.

Lot témoin : oui (9 mâles).

Protocole : Les animaux ont été observés pendant 56 jours après exposition. Après autopsie, les principaux organes (œsophage, trachée, cœur, foie, poumon, estomac, intestin, rate, thymus, reins, vessie, testicules, cerveau, thyroïde, pancréas, moelle osseuse...) ont été prélevés pour analyse histopathologique. Les analyses suivantes ont été réalisées : hématocrite, hémoglobine, leucocytes, plaquettes, érythrocytes et protéines sériques totales. Ces analyses ont été effectuées deux fois avant l'exposition ; le jour de l'exposition et aux jours 7, 14 et 28 après exposition.

Résultats / effets observés : Des effets au niveau du thymus ont été observés à la dose de 3 $\mu\text{g.kg}^{-1}$: modifications histologiques, diminution du poids, atrophie et une hypoplasie lymphoïde.

Dose critique : Un LOAEL de 3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été défini pour les effets immunologiques (hypoplasie lymphoïde au niveau du thymus).

Qualité de l'étude : 2, étude de bonne qualité bien que les cobayes femelles n'aient pas été exposées ce qui ne permet pas d'identifier une différence liée au sexe.

Poiger et al., 1989

Espèce étudiée : rats Sprague-Dawley.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 6 animaux/sexe/lot.

Voie d'exposition : voie orale via l'alimentation.

Substance - forme chimique : 2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofurane (pureté de 99 %)

Temps et fréquence d'exposition : exposition via l'alimentation pendant 13 semaines.

Doses d'exposition / formes chimiques : 2 – 20 ou 200 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ (concentration dans l'alimentation).

Lot témoin : oui (6 animaux/sexe).

Protocole : protocole identique à celui de l'étude de Pluess *et al.*, 1988a.

Résultats / effets observés : Les 6 femelles et un rat mâle exposés à la forte dose sont morts ou ont été euthanasiés avant la fin de l'étude. La consommation alimentaire a diminué de manière dose-dépendante chez les rats exposés. Les ratios poids corporel/poids du foie ont été modifiés de manière significative pour toutes les doses. Le poids du thymus était significativement diminué chez tous les animaux, sauf les mâles exposés à la faible dose. Les poids des reins, de la rate et du cœur étaient significativement diminué chez les rats exposés à la forte dose. Généralement, dans cette étude les rats femelles semblent plus sensibles que les mâles.

Dose critique : Un LOAEL de 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ (correspondant à une exposition de 0,1 $\text{pg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) a été défini pour les effets hépatiques.

Qualité de l'étude : 2, étude de qualité satisfaisante, toutefois, le nombre d'animaux par lot est relativement faible.

3.3 Mélange de TCDD, PeCDF, HxCDD et PeCDD

Effets à seuil

Voie orale

Pluess et al., 1988a

Espèce étudiée : rats Sprague-Dawley.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 6 animaux/sexe/lot.

Voie d'exposition : voie orale via l'alimentation.

Substance - forme chimique : mélange de 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD), 2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofurane (PeCDF), 1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzo-p-dioxine (HxCDD) et 1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzo-p-dioxin (PeCDD) (pureté de 99 %).

Temps et fréquence d'exposition : exposition via l'alimentation pendant 13 semaines.

Doses d'exposition / formes chimiques : mélange à fortes doses : 0,2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ TCDD/2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ PeCDF/1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ HxCDD/1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ PeCDD ou mélange à faibles doses : 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ TCDD/20 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ PeCDF/10 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ HxCDD/10 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ PeCDD (concentration dans l'alimentation)

Lot témoin : oui (6 animaux/sexe).

Protocole : La consommation alimentaire a été déterminée à la fin de chaque semaine et le poids corporel, deux fois par semaine. Les analyses suivantes ont été réalisées : leucocytes, érythrocytes, réticulocytes, thrombocytes, hémoglobine, hématocrite, bilirubine, triglycérides, urée, cholestérol, phosphatase alcaline et alanine aminotransférase. L'autopsie a été réalisée à la fin de l'étude et les organes suivants ont été prélevés : foie, thymus, rate, reins, cœur, testicules, poumons, utérus, ovaires, glandes surrénales, ganglions lymphatiques, thyroïde et glandes parathyroïdes.

Résultats / effets observés : L'exposition des rats à fortes doses induit une réduction du nombre de thrombocytes et influence le poids corporel et le poids du thymus, de la rate, et du foie chez les deux sexes et une diminution significative du poids du cœur chez les femelles.

Le poids du thymus était significativement plus faible chez tous les animaux. Les poids corporels sont également en baisse. Une augmentation légère, mais statistiquement significative du cholestérol a été mesurée chez les femelles exposées au mélange à fortes doses. L'examen pathologique a montré une réduction drastique de la taille du thymus chez les rats des deux sexes exposés au mélange à fortes doses, et un début d'atrophie du thymus, principalement du cortex a été observée chez les femelles. Enfin, au niveau hépatique, des vacuolisations avec l'augmentation de la teneur en lipides ont été observées chez les rats exposés au mélange à fortes doses ainsi qu'une nécrose des hépatocytes et une légère hyperplasie des cellules de Kupffer. Ces modifications ont été moins prononcées pour le mélange à faibles doses.

Dose critique : Les effets hépatiques ont été retenus comme effets critiques. Toutefois, il s'agit ici d'un mélange, une dose critique ne peut être établie (excepté en utilisant les facteurs d'équivalent toxique).

Qualité de l'étude : 3, le nombre d'animaux par lot est relativement faible.

3.4 Mélange d'hexachlorodibenzo-p-dioxines

Effets sans seuil

Voie orale

NTP, 1980a

Espèce étudiée : rats Osborne-Mendel et souris B₆C₃F₁.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 50 animaux/espèce/sexes/lot.

Voie d'exposition : voie orale par gavage (dans l'huile de maïs et acétone).

Substance - forme chimique : mélange d'hexachlorodibenzo-p-dioxines (1,2,3,6,7,8- et 1,2,3,7,8,9-hexachlorodibenzo-p-dioxine ; 30/70).

Temps et fréquence d'exposition : exposition bi-hebdomadaire pendant 104 semaines.

Doses d'exposition / formes chimiques : 0 - 1,25 - 2,5 - 5 µg.kg⁻¹.semaine⁻¹ (rats et souris mâles) et 0 - 2,5 - 5 - 10 µg.kg⁻¹.semaine⁻¹ (souris femelles)

Lot témoin : oui (75 animaux/espèce/sexes).

Protocole : les animaux sont observés deux fois par jour (signes cliniques et mortalité). Les poids corporels sont relevés toutes les deux semaines pendant les 12 premières semaines puis tous les mois. Les animaux moribonds ou ceux atteignant 105 semaines sont euthanasiés et autopsiés. Les organes sont pesés et une analyse histopathologique a été réalisée.

Résultats / effets observés : Une augmentation significative dose-dépendante de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires et des nodules néoplasiques a été observée chez les rats femelles. Chez les souris, une augmentation dose dépendante de l'incidence des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires est observée mais n'est significative que chez les mâles pour la plus forte dose. L'incidence des carcinomes hépatocellulaires et des nodules néoplasiques est de 0/74 (0%) ; 0/49 (0%) ; 1/50 (2 %) ; 4/48 (8%) chez les rats mâles et de 5/75 (7%) ; 10/50 (20%) ; 12/50 (24%) ; 30/50 (60%) chez les rats femelles. L'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires est de 15/73 (21%) ; 14/50 (28%) ; 14/49 (29 %) ; 24/48 (50%) chez les souris mâles et de 3/73 (4%) ; 4/48 (8%) ; 6/47 (13%) ; 10/47 (21%) chez les souris femelles

Dose critique : une augmentation significative des carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les rats mâles exposés à 5 µg.kg⁻¹.semaine⁻¹, les rats femelles exposées à 2,5 et 5 µg.kg⁻¹.semaine⁻¹, les souris mâles exposés à 5 µg.kg⁻¹.semaine⁻¹, et les souris femelles exposées à 10 µg.kg⁻¹.semaine⁻¹ (toutefois, une tendance à une augmentation dose-dépendante est constatée).

Qualité de l'étude : 2, protocole expérimental satisfaisant, rapport d'étude très détaillé, étude de bonne qualité. En revanche, l'étude est réalisée sur un mélange de composés, ce qui ne permet pas d'attribuer la toxicité observée à un composé donné.

4 CLASSIFICATION

Les classifications du CLP, de l'IARC et l'US EPA sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

	Classement Cancérogène Mutagène Reprotoxique	Source
Cancérogenèse	CIRC/IARC : La dibenzo-para-dioxine est classée cancérogène de catégorie 3. La 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxine est classée cancérogène de catégorie 1. US EPA : Le mélange d'hexachlorodibenzo-p-dioxine (1,2,3,6,7,8-HxCDD and 1,2,3,7,8,9-HxCDD) est classé cancérogène de catégorie B2.	1997 2012 1991
Mutagenèse	Non classé	-
Toxicité pour la reproduction	Non classé	-

Les substances citées dans ce document, excepté celles citées dans le tableau ci-dessus, n'ont pas fait l'objet d'un examen par l'Union Européenne, l'US EPA et le CIRC afin de déterminer la classification du caractère cancérogène, mutagène et reprotoxique.

L'OMS a conclu en 2001 que la cancérogénicité du 2,3,7,8-TCDD n'était pas liée à des effets mutagènes ou à des liaisons à l'ADN et que les effets cancérogènes étaient observés pour des doses plus importantes que pour d'autres effets toxiques. Elle a considéré que le mécanisme de cancérogenèse impliquant le récepteur Ah (arylhydrocarbon receptor) suggérait l'existence d'un seuil d'effet pour la cancérogénicité. Par conséquent, l'OMS a conclu que l'établissement d'une VTR à seuil fondée sur les effets non cancérogènes permettait également de protéger la population des effets cancérogènes (OMS, 2001). Dans la circulaire du 11 juin 1998, la Direction Générale de la Santé considérait également que les dioxines n'étaient pas génotoxiques et que le mécanisme de cancérogenèse présentait l'existence d'un seuil d'effet (DGS, 1998).

Ainsi, bien que le mode d'action cancérogène des dioxines ne soit pas clairement établi, en l'absence d'effets génotoxiques, l'INERIS propose de considérer un mécanisme à seuil.

5 NOTION DE TEF ET TEQ

Parmi les PCDD et les PCDF, les congénères chlorés ayant au moins des atomes de chlore en position 2,3,7,8, c'est-à-dire les congénères co-planaires, sont les plus toxiques. Le potentiel toxique de ces congénères peut être exprimé en référence au composé ayant la plus forte toxicité par l'intermédiaire du concept d'équivalent toxique (TEF, toxic equivalent factor). Le TEF a été développé à partir de 1977 pour donner une valeur toxicologique à un mélange de composés chimiquement proches et ayant le même mécanisme d'action, c'est à dire actifs sur le même récepteur, dans le cas des dioxines le récepteur Ah. A partir des résultats *in vitro* modulés par des données *in vivo*, à chaque congénère est attribué un coefficient de toxicité (TEF), estimé en comparant l'activité du composé considéré à celle du congénère le plus toxique, la 2,3,7,8-TCDD (Van den Berg *et al.*, 1998).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le Programme International sur la Sécurité Chimique (OMS IPCS, 1989) ont initié un programme attribuant des TEF aux différents composés. Le TEF est réévalué par l'OMS en fonction de l'évolution des connaissances. La dernière réévaluation date de 2005 (Van den Berg *et al.*, 2006).

Les PCDD et les PCDF sont produits sous forme de mélanges complexes de congénères. Aussi, les valeurs rapportées pour exprimer la toxicité d'un mélange de congénères de PCDD/F sont généralement exprimées en équivalent toxique (TEQ) (INSERM, 2000).

Cet indice international de toxicité est obtenu en sommant les concentrations de chaque congénère, pondérées par leur TEF respectif, soit :

$$C_x \text{ I-TEQ} = \text{Somme } (C_i \cdot \text{I-TEF}_i)$$

C_x I-TEQ : concentration du mélange x en équivalents toxiques internationaux

C_i : concentration du congénère i

I-TEF_i : facteur international d'équivalence toxique du congénère i

L'I-TEQ_{OTAN} est le résultat de la somme pondérée des TEF pour 7 congénères de PCDD (sur 75) et 10 de PCDF (sur 135) et a été proposé par l'OTAN en 1988.

Dans la nomenclature de l'OMS, certains TEF ont été modifiés au vu de nouvelles données toxicologiques depuis 1998. Le I-TEQ_{OMS} est le résultat de la somme pondérée des TEF pour 7 congénères de PCDD, 10 congénères de PCDF et 12 congénères de PCB assimilés aux dioxines (dits PCB "dioxines-like").

Le tableau suivant présente les facteurs d'équivalence pour les PCDD et les PCDF pris en compte pour le calcul du TEQ par l'OTAN et l'OMS.

DIOXINES ET FURANES

Tableau 1 : Valeurs de facteurs d'équivalent toxique proposées par l'OTAN et l'OMS pour les mammifères, humains compris OTAN - CDSM, 1994 ; Van den Berg et al., 1998 ; Van den Berg et al., 2006

Congénères		I-TEFOTAN	I-TEFOMS (1998)	I-TEFOMS (2005)
PCDD	2,3,7,8-TCDD	1	1	1
	1,2,3,7,8 -PeCDD	0,5	1	1
	1,2,3,4,7,8-HxCDD	0,1	0,1	0,1
	1,2,3,6,7,8-HxCDD	0,1	0,1	0,1
	1,2,3,7,8,9-HxCDD	0,1	0,1	0,1
	1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0,01	0,01	0,01
	OCDD	0,001	0,0001	0,0003
PCDF	2,3,7,8-TCDF	0,1	0,1	0,1
	1,2,3,7,8 -PeCDF	0,05	0,05	0,03
	2,3,4,7,8 -PeCDF	0,5	0,5	0,3
	1,2,3,4,7,8-HxCDF	0,1	0,1	0,1
	1,2,3,6,7,8-HxCDF	0,1	0,1	0,1
	1,2,3,7,8,9-HxCDF	0,1	0,1	0,1
	2,3,4,6,7,8-HxCDF	0,1	0,1	0,1
	1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0,01	0,01	0,01
	1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0,01	0,01	0,01
	OCDF	0,001	0,0001	0,0003

L'INERIS propose de retenir les valeurs de TEF de l'OMS mises à jour en 2005 qui s'appuient sur de nouvelles études épidémiologiques et toxicologiques.

6 VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE ET CHOIX DE VTR

Substances chimiques (n°CAS)	Valeur de référence	Source, Année de révision
EFFETS A SEUIL		
<i>Inhalation (chronique)</i>		
Dibenzodioxines polychlorées et dibenzofuranes polychlorés	REL = 4.10^{-5} µg TEQ.m ⁻³	OEHHA, 2000a
<i>Orale (aigue)</i>		
2,3,7,8-TCDD (1746-01-6)	MRL = 2.10^{-4} µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 1998
2,3,4,7,8-PCDF (57117-31-4)	MRL = 1.10^{-3} µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 1994
<i>Orale (sub-chronique)</i>		
2,3,7,8-TCDD (1746-01-6)	MRL = 2.10^{-5} µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 1998
2,3,4,7,8-PCDF (57117-31-4)	MRL = 3.10^{-5} µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 1994
<i>Orale (chronique)</i>		
Dibenzodioxines polychlorées, dibenzofuranes polychlorés et PCBs dioxine-like	MRL = 1.10^{-6} µg TEQ.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 1998
	RfD = 7.10^{-7} µg TEQ.kg ⁻¹ .j ⁻¹	US EPA, 2012
	TWI = 14.10^{-6} µg TEQ.kg ⁻¹ .semaine ⁻¹	SCF, 2001
	TWI = 2.10^{-6} µg TEQ.kg ⁻¹ .semaine ⁻¹	EFSA, 2018
Dibenzodioxines polychlorées et composés dioxine like	DJA = 1 à 4.10^{-6} µg TEQ.kg ⁻¹ .j ⁻¹	OMS, 2000
	PTMI = 7.10^{-5} µg TEQ.kg ⁻¹ .mois ⁻¹	OMS, 2001
Dibenzodioxines polychlorées et dibenzofuranes polychlorés	DJA = 10^{-5} µg TEQ.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Santé Canada, 1996
	REL = 10^{-5} µg TEQ.kg ⁻¹ .j ⁻¹	OEHHA, 2000a
Dibenzodioxines polychlorées, dibenzofuranes polychlorés et PCBs coplanaires	pTDI = 2.10^{-6} µg TEQ.kg ⁻¹ .j ⁻¹	RIVM, 2009
EFFETS SANS SEUIL		
<i>Inhalation (chronique)</i>		
Mélange de 1,2,3,6,7,8- et 1,2,3,7,8,9-hexachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine	ERU _i = 1,3 (µg.m ⁻³) ⁻¹	US EPA, 1991
2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine	ERU _i = 38 (µg.m ⁻³) ⁻¹	
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine	ERU _i = 38 (µg.m ⁻³) ⁻¹	OEHHA, 2009
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine	ERU _i = 3,8 (µg.m ⁻³) ⁻¹	

DIOXINES ET FURANES

Substances chimiques (n°CAS)	Valeur de référence	Source, Année de révision
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine	ERU _i = 3,8 (µg.m ⁻³) ⁻¹	OEHHA, 2009
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine	ERU _i = 3,8 (µg.m ⁻³) ⁻¹	
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine	ERU _i = 0,38 (µg.m ⁻³) ⁻¹	
1,2,3,4,5,6,7,8-Octachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine	ERU _i = 1,1.10 ⁻² (µg.m ⁻³) ⁻¹	
2,3,7,8-Tétrachlorodibenzofurane	ERU _i = 3,8 (µg.m ⁻³) ⁻¹	
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzofurane	ERU _i = 1,1 (µg.m ⁻³) ⁻¹	
2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofurane	ERU _i = 11,4 (µg.m ⁻³) ⁻¹	
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzofurane	ERU _i = 3,8 (µg.m ⁻³) ⁻¹	
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzofurane	ERU _i = 3,8 (µg.m ⁻³) ⁻¹	
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzofurane	ERU _i = 3,8 (µg.m ⁻³) ⁻¹	
2,3,4,6,7,8-Hexachlorodibenzofurane	ERU _i = 3,8 (µg.m ⁻³) ⁻¹	
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzofurane	ERU _i = 0,38 (µg.m ⁻³) ⁻¹	
1,2,3,4,7,8,9-Heptachlorodibenzofurane	ERU _i = 0,38 (µg.m ⁻³) ⁻¹	
1,2,3,4,5,6,7,8-Octachlorodibenzofurane	ERU _i = 1,1.10 ⁻² (µg.m ⁻³) ⁻¹	
Orale (chronique)		
2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine	ERU _o = 1,3.10 ⁵ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	OEHHA, 2009
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine	ERU _o = 1,3.10 ⁵ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine	ERU _o = 1,3.10 ⁴ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine	ERU _o = 1,3.10 ⁴ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine	ERU _o = 1,3.10 ⁴ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine	ERU _o = 1,3.10 ³ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	
1,2,3,4,5,6,7,8-Octachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine	ERU _o = 39 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	
2,3,7,8-Tétrachlorodibenzofurane	ERU _o = 1,3.10 ⁴ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	OEHHA, 2009
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzofurane	ERU _o = 3.9.10 ³ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	
2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofurane	ERU _o = 3.9.10 ⁴ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzofurane	ERU _o = 1,3.10 ⁴ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzofurane	ERU _o = 1,3.10 ⁴ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzofurane	ERU _o = 1,3.10 ⁴ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	
2,3,4,6,7,8-Hexachlorodibenzofurane	ERU _o = 1,3.10 ⁴ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzofurane	ERU _o = 1,3.10 ³ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	
1,2,3,4,7,8,9-Heptachlorodibenzofurane	ERU _o = 1,3.10 ³ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	
1,2,3,4,5,6,7,8-Octachlorodibenzofurane	ERU _o = 39 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	

6.1 VTR à seuil : justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

6.1.1 Inhalation

Exposition chronique

Dibenzodioxines polychlorées et dibenzofuranes polychlorés

➤ OEHHA

L'OEHHA propose un REL de 4.10^{-5} $\mu\text{g TEQ.m}^{-3}$ pour une exposition chronique aux dibenzodioxines polychlorées et dibenzofuranes polychlorés par inhalation (OEHHA, 2000a).

Cette valeur est basée sur la REL établie par l'OEHHA pour une exposition chronique par voie orale. La valeur de 10^{-8} $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été déterminée par l'OEHHA pour une exposition chronique par voie orale à partir de l'étude de Kociba *et al.* (1978). Pour le calcul de la valeur par inhalation, une extrapolation voie à voie a été effectuée, en utilisant un facteur de 3 500 $\mu\text{g.m}^{-3}$ par $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Calcul : 10^{-8} $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ x 3 500 $\mu\text{g.m}^{-3}$ = $3,5.10^{-5}$ $\mu\text{g.m}^{-3}$ (arrondi à 4.10^{-5})

➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique aux dibenzodioxines polychlorées et dibenzofuranes polychlorés par inhalation la VTR chronique de 4.10^{-5} $\mu\text{g.m}^{-3}$ de l'OEHHA.

Seul l'OEHHA propose une valeur pour une exposition par inhalation aux dibenzodioxines polychlorées et dibenzofuranes polychlorés. Cette valeur est basée sur le REL pour une exposition chronique par voie orale à laquelle un facteur d'extrapolation de 3 500 $\mu\text{g.m}^{-3}$ par $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ est appliqué. Ce facteur n'est pas spécifique aux PCDD/F, il s'agit d'un facteur par défaut (OEHHA, 2000b). D'autre part, la valeur de l'OEHHA pour une exposition par voie orale discutée ci-dessous est relativement ancienne et ne prend donc pas en compte les nouvelles données disponibles. Toutefois, ne disposant pas d'autre valeur pour une exposition par inhalation, dans le cadre de l'évaluation des risques afin de disposer d'une valeur pour une exposition par inhalation, il est proposé de retenir la valeur de l'OEHHA par défaut.

Indice de confiance : par défaut

6.1.2 Voie orale

6.1.2.1 Exposition aiguë

6.1.2.1.1 2,3,7,8-TCDD

➤ ATSDR

L'ATSDR propose un MRL de 2.10^{-4} $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition aiguë à la 2,3,7,8-TCDD par voie orale (ATSDR, 1998).

Cette valeur a été établie en se basant sur une étude d'immunotoxicité/immunosuppression chez la souris. La résistance à l'infection, par le virus *Influenza A*, a été testée chez des souris B₆C₃F₁ exposées par gavage à une dose unique de 0 - 0,001 - 0,005 - 0,01 - 0,05 - 0,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ de 2,3,7,8-TCDD dans l'huile de maïs (Burlinson *et al.*, 1996). Une augmentation significative de la mortalité a été observée pour les doses de 0,01 - 0,05 et 0,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ par rapport aux souris non exposées. L'exposition à la 2,3,7,8-TCDD induit donc une diminution de la résistance aux agents infectieux. Un NOAEL de 0,005 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ a été défini pour les effets sur le système immunitaire. Un facteur de conversion de 0,7 a été utilisé pour ajuster la différence de biodisponibilité de la 2,3,7,8-TCDD administrée par gavage dans un solvant huileux, plus élevée que dans l'alimentation.

Facteurs d'incertitude : un facteur global de 30 a été appliqué : un facteur 3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme (car l'ATSDR considère que la sensibilité de la 2,3,7,8-TCDD chez l'homme et chez l'animal est du même ordre de grandeur), et un facteur 10 pour la variabilité humaine.

Calcul : $0,005 \mu\text{g.kg}^{-1} \times 1/30 \times 1/0,7 = 2,38.10^{-4} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi à 2.10^{-4})

➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir pour une exposition aiguë à la 2,3,7,8-TCDD par voie orale la VTR aiguë de $2.10^{-4} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de l'ATSDR.

Ce choix est basé sur la seule valeur disponible, proposée par l'ATSDR (1998), à partir d'une étude d'immunotoxicité chez la souris exposée à une dose unique de 2,3,7,8-TCDD. L'étude sur laquelle s'appuie cette valeur est une étude de bonne qualité, avec un lot témoin et quatre doses testées (Burlison *et al.*, 1996). Le NOAEL est ajusté d'un facteur de 0,7 pour la différence de biodisponibilité de la 2,3,7,8 TCDD dans le vecteur de gavage par rapport à l'alimentation : NOAEL_{ADJ} de $7,1.10^{-3} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Il est déterminé en l'absence d'effet immunotoxique (effet sensible et courant lors de l'intoxication par les dioxines). Un facteur d'incertitude de 30 est appliqué (3 pour la variation inter-espèce et 10 pour la variation intra-espèce). Ce facteur est cohérent avec les différences de sensibilité observées au sein d'une même espèce et entre l'homme et l'animal. Cette valeur est donc de bonne qualité et retenue par l'INERIS.

Indice de confiance : élevé

6.1.2.1.2 2,3,4,7,8-PCDF

➤ ATSDR

L'ATSDR propose un MRL de $1.10^{-3} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition aiguë à la 2,3,4,7,8-PCDF par voie orale (ATSDR, 1994).

Cette valeur a été établie en se basant sur une étude d'immunotoxicité chez le cobaye mâle exposé par gavage à une dose unique de 0 - 1 - 3 - 10 - 30 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ de 2,3,4,7,8-PCDF en solution dans l'huile de maïs (Moore *et al.*, 1979). Les animaux ont été observés pendant 30 jours après exposition. Des effets au niveau du thymus ont été constatés chez les cobayes exposés à la dose de 3 $\mu\text{g.kg}^{-1}$: modifications histologiques, diminution du poids, atrophie et une hypoplasie lymphoïde. Un LOAEL de 3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été défini pour les effets immunologiques (hypoplasie lymphoïde au niveau du thymus).

Facteurs d'incertitude : un facteur global de 3 000 a été appliqué, mais n'est pas détaillé.

Calcul : $3 \mu\text{g.kg}^{-1} \times 1/3 000 = 0,001 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir pour une exposition aiguë à la 2,3,4,7,8-PeCDF par voie orale la VTR aiguë de $1.10^{-3} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de l'ATSDR.

Ce choix est basé sur la seule valeur disponible, proposée par l'ATSDR (1994), à partir d'une étude d'immunotoxicité chez le cobaye âgé de 3 à 4 semaines exposé à une dose unique de 2,3,4,7,8-PeCDF (Moore et al., 1979). L'effet critique retenu est une hypoplasie lymphoïde au niveau du thymus et un LOAEL est déterminé pour cet effet. L'étude est de bonne qualité, et plusieurs études chez le rongeur rapportent des effets sur le thymus suite à une exposition aiguë.

Un facteur d'incertitude de 3 000 est appliqué mais il n'est pas détaillé.

L'étude clé est de bonne qualité, l'effet critique est pertinent mais l'exposition n'a été réalisée qu'à une seule dose ne permettant pas l'établissement d'une dose réponse. Le facteur d'incertitude élevé n'est pas expliqué par l'ATSDR. Toutefois, ne disposant pas de valeur pour une exposition aiguë à la 2,3,4,7,8-PeCDF par voie orale, l'INERIS propose de retenir cette valeur par défaut.

Indice de confiance : par défaut

6.1.2.2 Exposition sub-chronique

6.1.2.2.1 2,3,7,8-TCDD

➤ ATSDR

L'ATSDR propose un MRL de $2.10^{-5} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition subchronique à la 2,3,7,8-TCDD par voie orale (ATSDR, 1998).

Cette valeur a été établie en se basant sur une étude de toxicité sub-chronique (90 jours) chez des cobayes exposés, par l'alimentation, à des doses de 0,0001 - 0,0007 - 0,005 ou 0,028 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de 2,3,7,8-TCDD (DeCaprio et al., 1986). Les animaux exposés à 0,005 et 0,028 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ présentent une perte de poids importante et une hypertrophie hépatique. Les mâles présentent également une atrophie et une diminution du poids du thymus ainsi qu'une augmentation sérique des triglycérides, alors que les femelles présentent des anomalies hépatocellulaires et une diminution des taux sériques d'alanine aminotransférase. Un NOAEL de 0,0007 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été défini pour les effets immunotoxiques (diminution du poids du thymus).

Facteurs d'incertitude : un facteur global de 30 a été appliqué : un facteur 3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme (car l'ATSDR considère que la sensibilité de la 2,3,7,8-TCDD chez l'homme et chez l'animal est du même ordre de grandeur) et un facteur 10 pour la variabilité humaine.

Calcul : $0,0007 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/30 = 2,33.10^{-5} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi à $2.10^{-5} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)

➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique à la 2,3,7,8-TCDD par voie orale la VTR sub-chronique de $2.10^{-5} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de l'ATSDR.

Ce choix est basé sur la seule valeur disponible, proposée par l'ATSDR (1998). L'étude retenue est une étude d'immunotoxicité de 90 jours réalisée chez le cobaye sevré comprenant un groupe témoin (DeCaprio et al., 1986). L'effet critique retenu est la diminution du poids du thymus et un NOAEL a été déterminé. L'étude est de bonne qualité et plusieurs études chez le rongeur rapportent des effets sur le thymus suite à une exposition sub-chronique. D'autre part, les données de toxicité aiguë montrent que l'atrophie du thymus est l'effet le plus sensible chez les cobayes (INSERM, 2000).

Un facteur d'incertitude de 30 est appliqué (3 pour la variation inter-espèce et 10 pour la variation intra-espèce). Ce facteur est cohérent avec les différences de sensibilité observées au sein d'une même espèce et entre l'homme et l'animal.

Cette valeur est donc construite à partir d'une étude de bonne qualité et l'effet critique retenu est pertinent, cette valeur est donc retenue par l'INERIS.

Indice de confiance : élevé

6.1.2.2.2 2,3,4,7,8-PeCDF

➤ ATSDR

L'ATSDR propose un MRL de $3.10^{-5} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition sub-chronique au 2,3,4,7,8-PeCDF par voie orale (ATSDR, 1994).

Cette valeur a été établie en se basant sur une étude chez le rat exposé *via* l'alimentation à des doses de 0 – 0,1 – 1 – 10 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de 2,3,4,7,8-PeCDF pendant 13 semaines (Pluess *et al.*, 1988a ; Poiger *et al.*, 1989). Des effets hépatiques ont été constatés chez les rats tels que : une induction des enzymes microsomales, une augmentation des taux d'enzymes sériques et du poids du foie, une augmentation de la bilirubine sérique, une diminution des triglycérides sériques et une hyperplasie de l'épithélium des canaux biliaires. Un LOAEL de $0,1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ est retenu pour les effets hépatiques (augmentation de la bilirubine sérique et diminution des triglycérides sériques).

Facteurs d'incertitude : un facteur global de 3 000 a été appliqué, mais n'est pas détaillé.

Calcul : $0,1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/3\ 000 = 3,3.10^{-5} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi à $3.10^{-5} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique au 2,3,4,7,8-PeCDF par voie orale la VTR sub-chronique de $3.10^{-5} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de l'ATSDR.

Ce choix est basé sur la seule valeur disponible, proposée par l'ATSDR (1994), à partir d'une étude chez le rat exposé par l'alimentation à la 2,3,4,7,8-PeCDF pendant 13 semaines (Pluess *et al.*, 1988a ; Poiger *et al.*, 1989). Un LOAEL a été retenu pour les effets hépatiques (augmentation de la bilirubine sérique et diminution des triglycérides sériques).

Un facteur d'incertitude de 3 000 est appliqué mais il n'est pas détaillé.

L'étude clé est de bonne qualité, l'effet critique est pertinent au vu des effets observés chez l'homme mais en revanche, le facteur d'incertitude élevé n'est pas expliqué par l'ATSDR et aucun NOAEL n'a pu être déterminé. Toutefois, ne disposant pas de valeur pour une exposition subchronique à la 2,3,4,7,8-PeCDF par voie orale, l'INERIS propose de retenir cette valeur par défaut.

Indice de confiance : par défaut

6.1.2.3 Exposition chronique

Dibenzodioxines polychlorées, aux dibenzofuranes polychlorés et aux PCB dioxine-like

➤ ATSDR

L'ATSDR propose un MRL de $1.10^{-6} \mu\text{g TEQ.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale aux dibenzodioxines polychlorées, aux dibenzofuranes polychlorés et aux PCB dioxine-like (ATSDR, 1998).

Cette valeur a été établie en se basant sur une étude de toxicité sur la reproduction chez des singes rhésus femelles, sur une durée de $16,2 \pm 0,4$ mois (Schantz *et al.*, 1992). Les singes étaient nourris avec une alimentation contenant des doses de 0 - 5 ou 25 ppt de 2,3,7,8-TCDD. Après 7 mois d'exposition, les femelles ont été accouplées avec des mâles non exposés. Les singes ont été exposés à la 2,3,7,8-TCDD *via* l'alimentation pendant toute la période d'accouplement, de gestation et de lactation. Une modification des comportements sociaux (épisodes de jeu, déplacements) a été observée chez la progéniture des singes exposés à 5 ppt. Les auteurs ont estimé que la dose totale ingérée sur 16,2 mois (492 jours) était de $56,6 \pm 5 \text{ ng.kg}^{-1}$ pour le lot exposé à 5 ppt. La dose journalière est donc :

$59,6 \text{ ng.kg}^{-1} / 492 \text{ jours} = 0,12 \text{ ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} = 1,2.10^{-4} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Un LOAEL de $1,2.10^{-4} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été défini pour l'altération des comportements sociaux.

Facteurs d'incertitude : un facteur global de 90 a été appliqué : un facteur 3 pour l'utilisation d'un LOAEL et non d'un NOAEL, un facteur 3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme (car l'ATSDR considère que la sensibilité de la 2,3,7,8-TCDD chez l'homme et chez l'animal est du même ordre de grandeur) et un facteur 10 pour la variabilité humaine.

Calcul : $1,2 \cdot 10^{-4} \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1} \times 1/90 = 1,33 \cdot 10^{-6} \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (arrondi à $1 \cdot 10^{-6}$)

➤ US EPA

L'US EPA propose une RfD de $7 \cdot 10^{-7} \mu\text{g TEQ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale aux dibenzodioxines polychlorées, aux dibenzofuranes polychlorés et aux PCB dioxine-like (US EPA, 2012).

Cette valeur a été établie en se basant sur deux études épidémiologiques dans lesquelles les individus ont été exposés à la 2,3,7,8-TCDD suite à l'accident industriel de SEVESO en 1976 (Baccarelli *et al.*, 2008 ; Mocarelli *et al.*, 2008).

Baccarelli *et al.*, (2008) ont rapporté une augmentation des niveaux de thyroïdostimuline (TSH) chez les nouveau-nés exposés à la 2,3,7,8-TCDD *in utero*. Cette étude a été réalisée sur une cohorte de 1 014 nouveau-nés et 1 772 femmes en âge de procréer et exploite de nouvelles données recueillies entre 1994 et 2005. Les concentrations sériques en 2,3,7,8-TCDD et les niveaux de TSH chez les nouveau-nés ont été analysés à l'aide d'un modèle de régression linéaire multivarié ajusté sur le sexe, le poids de naissance et l'âge des mères. Ce modèle a ainsi permis de définir un LOAEL (ajusté par la concentration sérique en lipides) de 235 ppt correspondant à un niveau de TSH chez les nouveau-nés de $5 \mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$. Selon l'OMS, la concentration de $5 \mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ est un indicateur de carence en iode et source de troubles thyroïdiens chez les nouveau-nés (OMS, 1994). La dose d'exposition journalière a été estimée à l'aide d'un modèle PBPK (Emond *et al.*, 2005) et un LOAEL de $0,02 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ a été déterminé.

L'étude de Mocarelli *et al.*, (2008) a été réalisée sur une cohorte de 135 hommes (enfants de 1 à 9 ans, adolescents de 10 à 17 ans adultes de 18 à 26 ans) exposés à la 2,3,7,8-TCDD suite à l'accident industriel de SEVESO de 1976. Chez les enfants exposés (71 individus), des effets significatifs sur la reproduction ont été observés à l'âge de 22-31 ans, tels qu'une diminution significative de la numération et de la mobilité des spermatozoïdes. Les concentrations sériques de 2,3,7,8-TCDD (ajustées par la concentration en lipides) ont été mesurées dans l'année suivant l'accident et la médiane du 1^{er} quartile est de 68 ppt. La dose d'exposition journalière a été estimée à l'aide d'un modèle PBPK (Emond *et al.*, 2005) et un LOAEL de $0,02 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ a été déterminé.

Facteurs d'incertitude : un facteur global de 30 a été appliqué. Un facteur de 10 pour l'utilisation d'un LOAEL et non d'un NOAEL et un facteur de 3 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de la population humaine.

Calcul : $0,02 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1} \times 1/30 = 0,00067 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1} = 6,7 \cdot 10^{-7} \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (arrondi à $7 \cdot 10^{-7} \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$)

Indice de confiance de l'US EPA : La confiance dans l'étude, la base de données et la RfC est élevée.

➤ OMS

L'OMS propose une DJA de $1 \cdot 10^{-6}$ à $4 \cdot 10^{-6} \mu\text{g TEQ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique aux dibenzodioxines polychlorées et aux composés dioxine-like par voie orale (OMS, 2000).

La réévaluation du risque pour la santé des dioxines a été réalisée en 1998 (van Leeuwen *et al.*, 2000a ; van Leeuwen et Younes, 2000b). Chez les rats et les singes, des expositions à des charges corporelles de 28 à $73 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1}$ entraînent l'apparition d'effets dose-dépendants tels que des effets développementaux, reprotoxiques ou sur le système immunitaire (voir tableau ci-dessous) (Gehrs *et al.*, 1997 ; Gehrs et Smailowicz, 1998 ; Gray *et al.*, 1997a ; Gray *et al.*, 1997b ; Rier *et al.*, 1993 ; Schantz et Bowman, 1989). En plus de ces effets, il est noté des changements biochimiques chez les animaux exposés à des charges corporelles de 3 à $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1}$, ces effets sont considérés comme étant des marqueurs précoces de l'apparition d'effets néfastes entraînés par une exposition aux dioxines (van Leeuwen *et al.*, 2000a).

Après extrapolation de l'animal à l'homme, l'OMS estime que les charges corporelles de 28 à 73 ng.kg⁻¹ correspondent à des doses journalières estimées chez l'homme de 14 à 37 pg.kg⁻¹.j⁻¹.

Tableau 2 : Effets développementaux, reprotoxiques ou sur le système immunitaire observés chez les rats et les singes ; Gehrs et al., 1997 ; Gehrs et Smailowicz, 1998 ; Gray et al., 1997a ; Gray et al., 1997b ; Rier et al., 1993 ; Schantz et Bowman, 1989

Effets observés	Charge corporelle chez l'animal (mère) (ng.kg ⁻¹)	Dose journalière estimée chez l'homme (ng.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	Référence
Rats (descendance)			
Diminution du nombre de spermatozoïdes	28	14	Gray et al., 1997a
Dépression du système immunitaire	50	25	Gehrs et al., 1997 ; Gehrs et Smailowicz, 1998
Augmentation des malformations génitales	73	37	Gray et al., 1997b
Singes			
Effets neurocomportementaux chez la descendance	42	21	Schantz et Bowman, 1989
Endométriose	42	21	Rier et al., 1993

Facteurs d'incertitude : un facteur de 10 est appliqué pour l'utilisation de LOAEL et non de NOAEL, pour prendre en compte les différences de sensibilités et de métabolismes entre l'homme et l'animal ainsi que les variabilités dans les demi-vies selon les congénères.

Calcul : 14 à 37 pg TEQ.kg⁻¹.j⁻¹ x 1/10 = 1,4 à 3,7 pg TEQ.kg⁻¹.j⁻¹ (arrondi à 1 à 4 pg TEQ.kg⁻¹.j⁻¹)

L'approche par les TEQ définie précédemment est retenue.

L'OMS JEFCA propose une PTMI de 7.10⁻⁵ µg TEQ.kg⁻¹.mois⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale aux dibenzodioxines polychlorées, aux dibenzofuranes polychlorés et aux composés dioxin-like (OMS, 2001).

Cette valeur est basée sur deux études de reproduction chez les rats (Faqi et al., 1998 ; Ohsako et al., 2001).

Dans l'étude de Faqi (1998), des rats femelles sont exposés par voie sous-cutanée à une dose de charge de 25 - 60 - 300 ng.kg⁻¹ de 2,3,7,8-TCDD deux semaines avant l'accouplement, puis à des doses hebdomadaires d'entretien de 5 - 12 - 60 ng.kg⁻¹ pendant l'accouplement, la gestation et l'allaitement (Faqi 1998). Les descendants mâles sont sacrifiés 70 (puberté) ou 170 (adultes) jours après la naissance. Une réduction significative du nombre de spermatozoïdes est observée pour toutes les doses chez les mâles sacrifiés 70 et 170 jours après la naissance ainsi qu'une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux chez les mâles adultes. Pour la plus forte dose, la concentration sérique en testostérone a été diminuée chez les mâles adultes et une atteinte des tubes séminifères a été constatée. Un LOAEL de 25 ng.kg⁻¹ a été déterminé pour les effets sur le développement.

Dans l'étude de Ohsako (2001), des rats femelles sont exposés par gavage à une dose unique de 0 - 12,5 - 50 - 200 - 800 ng.kg⁻¹ de 2,3,7,8-TCDD au 15^{ème} jour de gestation (Ohsako 2001). Les descendants mâles sont sacrifiés 49 ou 120 jours après la naissance. Une réduction significative du poids de l'appareil uro-génital a été observée chez la descendance des rats exposés aux doses de 200 et 800 ng.kg⁻¹ et sacrifiés 120 jours après la naissance. Une diminution significative de la distance ano-génitale chez la descendance des rats exposés à 50 ng.kg⁻¹ et plus et sacrifiés 120 jours après la naissance a été observée. Aucun effet n'est constaté chez la descendance des rats exposés à 12,5 ng.kg⁻¹, un NOAEL de 12,5 ng.kg⁻¹ a donc été déterminé.

A partir du NOAEL de l'étude de Ohsako (2001), un modèle linéaire et un modèle puissance sont utilisés pour estimer : la charge corporelle chez la mère suite à une exposition unique, la charge corporelle chez la mère suite à une exposition multiple, et la charge corporelle équivalente chez l'homme (EHMI). La même démarche est réalisée à partir du LOAEL de l'étude de Faqi (1998) (voir tableau ci-dessous).

Tableau 3 : Détermination des apports mensuels équivalents chez l'homme

	Modèle linéaire		Modèle puissance	
	Ohsako (2001)	Faqi (1998)	Ohsako (2001)	Faqi (1998)
Dose administrée (ng.kg ⁻¹)	12,5		12,5	
Charge corporelle chez la mère (ng.kg ⁻¹)	7,6	25	7,6	25
Charge corporelle chez la mère pour une exposition chronique (ng.kg ⁻¹)	13	25	19	39
Charge corporelle via l'alimentation (ng.kg ⁻¹)	3	3	3	3
Charge corporelle totale (ng.kg ⁻¹)	16	28	22	42
EHMI (pg.kg ⁻¹ .mois ⁻¹)	237	423	330	630

Les PCDD/F ayant des demi-vies très longues, l'OMS a considéré que la dose maximale tolérable serait exprimée sur une base mensuelle.

Facteurs d'incertitude :

Pour l'étude de Ohsako (2001), un facteur de 3,2 est appliqué pour tenir compte de la variabilité au sein de la population humaine (seule la composante toxico-cinétique est prise en compte car l'OMS estime qu'il n'y a pas de variabilité toxico-dynamique). L'application d'un facteur prenant en compte la variabilité inter-espèces n'a pas été jugé nécessaire par l'OMS car l'utilisation de modèles permettant d'estimer la charge corporelle chez l'homme prend déjà en compte cette variabilité.

Pour l'étude de Faqi (1998), un facteur 9,6 est appliqué. Un facteur de 3 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL (un facteur de 3 est jugé suffisant par l'OMS au vu des NOAEL établis dans d'autres études) et un facteur de 3,2 pour tenir compte de la variabilité au sein de la population humaine (seule la composante toxico-cinétique est prise en compte car l'OMS estime qu'il n'y a pas de variabilité toxico-dynamique). L'application d'un facteur prenant en compte la variabilité inter-espèces n'a pas été jugé nécessaire par l'OMS car l'utilisation de modèles permettant d'estimer la charge corporelle chez l'homme prend déjà en compte cette variabilité.

Calcul :

Etude de Ohsako (2001) :

- modèle linéaire : $237 \text{ pg.kg}^{-1}.\text{mois}^{-1} \times 1/3,2 = 74 \text{ pg.kg}^{-1}.\text{mois}^{-1}$

- modèle puissance : $330 \text{ pg.kg}^{-1}.\text{mois}^{-1} \times 1/3,2 = 103 \text{ pg.kg}^{-1}.\text{mois}^{-1}$

Etude de Faqi (1998) :

- modèle linéaire : $423 \text{ pg.kg}^{-1}.\text{mois}^{-1} \times 1/9,6 = 44 \text{ pg.kg}^{-1}.\text{mois}^{-1}$
- modèle puissance : $630 \text{ pg.kg}^{-1}.\text{mois}^{-1} \times 1/9,6 = 66 \text{ pg.kg}^{-1}.\text{mois}^{-1}$

Les PTMI issues de ces deux études et de ces deux modèles sont comprises entre 44 et 103 $\text{pg.kg}^{-1}.\text{mois}^{-1}$. L'OMS a choisi le point médian pour déterminer la dose provisoire mensuelle admissible (PTMI), soit une dose de $70.10^{-6} \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{mois}^{-1}$.

Cette valeur a été retenue par l'ANSES en 2009 dans son rapport d'expertise « Groupe scolaire des Bourdenières de la commune de Chenôve (21 300) : Elaboration de valeurs cibles et vérification de leur respect ».

➤ Santé Canada

Santé Canada propose une DJA de $10^{-5} \text{ }\mu\text{g TEQ.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique aux dibenzodioxines polychlorées et aux dibenzofuranes polychlorés par voie orale (Santé Canada, 1996).

Cette valeur a été établie en 1989 et est basée sur les résultats de deux études : une étude de cancérogénicité (Kociba *et al.*, 1978) et une étude de reproduction sur trois générations (Murray *et al.*, 1979).

Dans l'étude de Kociba (1978), des rats (50 animaux par sexe et par lot) sont exposés *via* l'alimentation à des doses de 0,001 - 0,01 - 0,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de 2,3,7,8-TCDD pendant 2 ans. Pour la plus forte dose, une augmentation significative de l'incidence des carcinomes des cellules squameuses de la langue, des cornets nasaux et du palet est observée chez les deux sexes ainsi que des carcinomes des cellules squameuses du poumon, des nodules hyperplasiques hépatiques chez les femelles. Pour la dose intermédiaire, une augmentation significative de l'incidence des nodules hyperplasiques hépatiques est constatée chez les femelles. Aucune augmentation significative des tumeurs ou aucun autre effet n'est observé à la dose de 0,001 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Santé Canada estime que les PCDD/F sont des cancérogènes non génotoxiques pour lesquelles, il existe un seuil d'effet de 0,001 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Dans l'étude de reproduction sur trois générations de Murray (1979), des rats sont exposés *via* l'alimentation à des doses de 0, 1, 10 et 100 $\text{pg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de 2,3,7,8-TCDD. Une diminution de la fertilité, de la survie et de la croissance est observée pour la dose intermédiaire et la plus forte dose. Aucun effet sur la reproduction n'est observé pour la dose de 1 $\text{pg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (0,001 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$).

Sur la base de ces deux études, un NOAEL de 0,001 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été déterminé.

Facteurs d'incertitude : un facteur global de 100 est appliqué pour tenir compte de la variabilité intra-espèce et de la gravité des effets potentiels. Santé Canada estime que les hommes sont moins sensibles aux PCDD/F que la plupart des animaux de laboratoire (et plus particulièrement les rats et les singes).

Calcul : $1 \text{ ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 10 \text{ pg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} = 10^{-5} \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

➤ RIVM

Le RIVM propose une pTDI de $2.10^{-6} \text{ }\mu\text{g TEQ.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale aux dibenzodioxines polychlorées, dibenzofuranes polychlorés et au PCB coplanaires (RIVM, 2009).

Cette valeur est celle recommandée par l'OMS en 2001 et par le Scientific Committee on Food¹ (SCF) en 2001. L'OMS établie en 2001 une PTMI de $70.10^{-6} \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{mois}^{-1}$, soit $2,3.10^{-6} \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi à $2.10^{-6} \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$). Le SCF établie une TWI de $14.10^{-6} \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{semaine}^{-1}$, soit $2.10^{-6} \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Indice de confiance du RIVM : la fiabilité de cette valeur est modérée.

¹ Comité scientifique de l'alimentation humaine de la Commission Européenne

➤ OEHHA

L'OEHHA propose un REL de $10^{-5} \mu\text{g TEQ.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique aux dibenzodioxines polychlorées et dibenzofuranes polychlorés par voie orale (OEHHA, 2000a).

Cette valeur est issue de l'étude de Kociba *et al.*, 1978 dans laquelle la toxicité chronique chez le rat (50 animaux par sexe et par lot) exposé à la 2,3,7,8-TCDD *via* l'alimentation à des doses de 1, 10 ou 100 $\text{ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pendant deux ans a été étudiée. A la dose de 100 $\text{ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, outre les effets cancérogènes, divers effets ont été notés, notamment une augmentation de la mortalité, un amaigrissement, une augmentation de l'excrétion des porphyrines et de l'acide delta aminolévulinique urinaires et une augmentation de l'activité sérique d'enzymes hépatiques (γ -GT, phosphatase alcaline...). Des changements histopathologiques ont été mis en évidence au niveau du foie, des tissus lymphoïdes, pulmonaires et vasculaires. Une prolifération du réticulum endoplasmique granuleux a été observée dans le foie. A 10 $\text{ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, les effets étaient moindres, avec toujours des lésions hépatiques et pulmonaires. La dose de 1 $\text{ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ n'a pas produit d'effets toxiques décelables et est donc considérée comme un NOAEL dans cette étude.

Facteurs d'incertitude : un facteur global de 100 est appliqué. Un facteur 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme (variabilité interspécifique) et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population (variabilité intraspécifique).

Calcul : $1 \text{ ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 10 \text{ pg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} = 10^{-8} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} = 10^{-5} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

➤ SCF

Le SCF propose une TWI² de $14.10^{-6} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{semaine}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale aux dibenzodioxines polychlorées, aux dibenzofuranes polychlorés et aux PCB dioxine-like (SCF, 2001).

Cette valeur est basée sur une étude de reproduction chez des rats femelles exposés par voie sous-cutanée à une dose de charge de 25 - 60 - 300 ng.kg^{-1} de 2,3,7,8-TCDD deux semaines avant l'accouplement, puis à des doses hebdomadaires d'entretien de 5 - 12 ou 60 ng.kg^{-1} pendant l'accouplement, la gestation et l'allaitement (Faqi *et al.*, 1998). Les descendants mâles sont sacrifiés 70 (puberté) ou 170 (adultes) jours après la naissance. Une réduction significative du nombre de spermatozoïdes est observée pour toutes les doses chez les mâles sacrifiés 70 et 170 jours après la naissance ainsi qu'une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux chez les mâles adultes. Pour la plus forte dose, la concentration sérique en testostérone a été diminuée chez les mâles adultes et une atteinte des tubes séminifères a été constatée. Un LOAEL de 25 ng.kg^{-1} a été déterminée pour les effets sur le développement. La charge corporelle équivalente au LOAEL est calculée en prenant en compte les doses hebdomadaires d'entretien, elle est de 39 ng.kg^{-1} (arrondi à 40 ng.kg^{-1}).

Le SCF détermine la charge corporelle estimée chez l'homme en multipliant la charge corporelle chez l'animal par un facteur de 0,0005 soit : $40 \text{ ng.kg}^{-1} \times 0,0005 = 20 \text{ pg.kg}^{-1}$.

Facteurs d'incertitude : un facteur d'incertitude de 9,6 (arrondi à 10) est appliqué. Un facteur de 3 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL (un facteur de 3 est jugé suffisant par le SCF au vu des NOAEL établis dans d'autres études) et un facteur de 3,2 pour tenir compte de la variabilité au sein de la population humaine (seul la composante toxico-cinétique est prise en compte car le SCF estime qu'il n'y a pas de variabilité toxico-dynamique). L'application d'un facteur prenant en compte la variabilité inter-espèces n'a pas été jugé nécessaire par le SCF car le facteur de 0,0005 permettant d'estimer la charge corporelle chez l'homme prend déjà en compte cette incertitude.

Calcul : $20 \text{ pg.kg}^{-1} \times 1/10 = 2 \text{ pg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ soit $2.10^{-6} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Le SCF a considéré que la dose maximale tolérable serait exprimée sur une base hebdomadaire, soit : $14.10^{-6} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{semaine}^{-1}$

➤ EFSA

² Tolerable weekly intake

L'EFSA propose une TWI de $2.10^{-6} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{semaine}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale aux dibenzodioxines polychlorées, aux dibenzofuranes polychlorés et aux PCB dioxine-like (EFSA, 2018).

Cette valeur est basée sur l'étude de Mínguez-Alarcón et al., 2017. Cette étude a été réalisée sur une cohorte initiale de 516 hommes (âgés de 8 à 9 ans au début de l'étude) dont 133 hommes suivis pendant 10 ans (383 hommes exclus ou perdus de vue) exposés via l'environnement aux dibenzodioxines polychlorées, dibenzofuranes polychlorés et PCBs dioxine-like (concentrations sériques moyennes en TCDD de $2,9 \text{ pg.g}^{-1}$ de lipides et en PCDD-TEQ de $8,7 \text{ pg TEQ.g}^{-1}$ de lipides). Ces 133 individus ont été suivis pendant 10 ans et des échantillons de sperme ont été recueillis chez 133 d'entre eux à l'âge de 18-19 ans. Les individus les plus exposés aux PCDD/F (quartiles supérieurs) ont montré une diminution significative de la concentration en spermatozoïdes (36 %). Un NOAEL de $7 \text{ pg PCDD/F-TEQ.g}^{-1}$ de lipides (correspondant à la concentration sérique médiane du premier quartile) a été retenue pour les effets sur la concentration en spermatozoïdes. Un modèle PBPK a ensuite été utilisé pour estimer les concentrations chez les enfants (Emond *et al.*, 2005 ; Emond *et al.*, 2017). Les simulations ont montré que suite à un allaitement de 12 mois puis une exposition similaire à la mère après l'allaitement, l'apport journalier devait être inférieur à $0,3 \text{ pg TEQ.kg}^{-1}$ afin de ne pas atteindre la concentration sérique de $7 \text{ pg PCDD/F-TEQ.g}^{-1}$ de lipides à 9 ans. Lorsqu'il est considéré que l'apport après allaitement est deux fois supérieur chez les enfants par rapport aux adultes, l'apport via l'allaitement doit être inférieur à $0,25 \text{ pg PCDD/F-TEQ.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

L'EFSA a considéré qu'il était préférable d'exprimer la dose maximale tolérable sur une base hebdomadaire en raison de la persistance de ce type de substances, soit : $1,75 \text{ pg PCDD/F-TEQ.kg}^{-1}.\text{semaine}^{-1}$ (arrondi à $2 \text{ pg PCDD/F-TEQ.kg}^{-1}.\text{semaine}^{-1}$ compte tenu de l'incertitude liée à l'estimation de la concentration sérique critique et de l'apport journalier correspondant).

Facteurs d'incertitude : le NOAEL étant obtenu sur un nombre important d'individus ($n=133$) et pour des analyses répétées (1 à 2 échantillons de sperme par individus), l'EFSA n'a pas jugé nécessaire d'ajouter des facteurs d'incertitudes.

➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique aux dibenzodioxines polychlorées, aux dibenzofuranes polychlorés et aux PCB dioxine-like par voie orale la VTR chronique de $2.10^{-6} \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{semaine}^{-1}$ de l'EFSA.

Cette analyse est liée à celle réalisée pour les dibenzodioxines polychlorées et/ou les dibenzofuranes polychlorés :

- Pour les PCB dioxine-like ceux retenus sont : AFSSA (2010), ATSDR (1998), US EPA (2012), OMS (2000, 2001), SCF (2001) et EFSA (2018), organismes qui développent une valeur pour les PCB-DL en lien avec celles pour les dibenzodioxines polychlorées et/ou les dibenzofuranes polychlorés,
- Pour les dibenzodioxines polychlorées et/ou les dibenzofuranes polychlorés ceux retenus sont ATSDR (1998), US EPA (2012), OMS (2000, 2001), Santé Canada (1989), RIVM (2009), OEHHA (2000), SCF (2001) et EFSA (2018), organismes qui développent une valeur pour les dibenzodioxines polychlorées et/ou les dibenzofuranes polychlorés en lien avec celles pour PCB-DL.

Ainsi les valeurs développées par Santé Canada et l'OEHHA ne sont pas affichées comme pouvant s'appliquer aux PCB-DL et celles développées par l'AFSSA sont pas affichées comme étant développées pour dibenzodioxines polychlorées et/ou les dibenzofuranes polychlorés.

In fine, ces différences ne modifient pas le choix de VTR.

Sept organismes proposent une VTR pour une exposition chronique par voie orale aux dibenzodioxines polychlorées et/ou aux dibenzofuranes polychlorés et/ou aux PCB dioxine-like : ATSDR (1998), US EPA (2012), OMS (2000, 2001), Santé Canada (1989), RIVM (2009), OEHHA (2000), SCF (2001) et EFSA (2018).

Les études choisies pour élaborer ces valeurs ont été réalisées chez le rat (OMS, Santé Canada, OEHHA, RIVM, SCF) ou le singe (ATSDR, OMS) exposés à la 2,3,7,8-TCDD, excepté l'US EPA qui se base sur deux études épidémiologiques et l'EFSA qui se base sur une étude de cohorte.

Les études choisies par Santé Canada et l'OEHHA, sont des études de bonne qualité mais relativement anciennes (Kociba *et al.*, 1978 ; Murray *et al.*, 1979).

Santé Canada se base sur deux études chez le rat : une étude de cancérogénicité (Kociba *et al.*, 1978) et une étude de reproduction sur trois générations (Murray *et al.*, 1979). Les effets critiques retenus sont les effets cancérogènes et les effets sur la reproduction. Santé Canada n'utilise pas de facteur d'incertitude inter-espèce car il considère que les hommes sont moins sensibles que les rats mais n'argumente pas sa décision.

L'OEHHA se base sur une étude de cancérogénicité chez le rat (Kociba *et al.*, 1978). Les effets critiques retenus sont les effets cancérogènes. Les facteurs d'incertitude appliqués par l'OEHHA sont adaptés.

Les valeurs proposées par l'OMS en 2000 et l'OMS JECFA en 2001 consistent en une revue exhaustive des données disponibles et sur la base d'un consortium international. Ces deux valeurs sont très proches mais elles ne sont pas exprimées dans les mêmes unités : en 2000, une DJA de $1.10^{-6} \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ à $4.10^{-6} \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ est déterminée, et en 2001, une PTMI de $7.10^{-5} \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{mois}^{-1}$, soit $2.10^{-6} \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ est déterminée. Bien qu'elle ait été retenue par l'ANSES en 2009³, la PTMI établie en 2001 est par définition une valeur provisoire, elle n'est donc pas prise en compte dans le choix de VTR.

Les études retenues par l'OMS (2000) pour l'élaboration de sa valeur sont des études réalisées chez le rat (Gray *et al.*, 1977a ; Gray *et al.*, 1977b ; Gehrs *et al.*, 1997 ; Gehrs et Smailowicz, 1998) et le singe (Schantz et Bowman, 1989 ; Rier *et al.*, 1993). Ces études sont de qualité satisfaisante. Les

³ ANSES (2009) - Groupe scolaire des Bourdenières de la commune de Chenôve (21 300) : Elaboration de valeurs cibles et vérification de leur respect. Rapport d'expertise collective.

effets critiques retenus sont les effets sur la reproduction et le développement ainsi que les effets sur le système immunitaire.

Le SCF a établi en 2001 une VTR basée sur les effets toxiques pour la reproduction qui est identique à la valeur provisoire de l'OMS JECFA de 2001 et qui se base sur la même étude chez le rat (Faqi *et al.*, 1998).

L'ATSDR propose une VTR basée sur une étude de reproduction chez le singe (Schantz *et al.*, 1992) dans laquelle les altérations des comportements sociaux ont été retenues comme effets critiques. Bien que cette étude soit de bonne qualité et que les facteurs d'incertitudes soient adaptés, la pertinence des effets observés peut être discutable.

Enfin, la valeur de l'OMS de 2001 et celle du SCF sont reprises par le RIVM en 2009. Toutefois, la valeur proposée par le RIVM est provisoire, cette nouvelle analyse conforte celles de l'OMS de 2001 et du SCF mais cette valeur ne peut pas être prise en compte dans le choix de VTR.

Contrairement à l'ensemble des valeurs présentées ci-dessus, l'US EPA a déterminé une RfD à partir d'études épidémiologiques dans lesquelles des effets sur la reproduction et le développement ont été retenus comme effets critiques (Baccarelli *et al.*, 2008 ; Mocarelli *et al.*, 2008). Les études sources sont de qualité satisfaisante et intègrent de récentes données épidémiologiques sur d'importantes cohortes. Les effets critiques identifiés sont pertinents et ont également été rapportés dans les études expérimentales, et le facteur d'incertitude global appliqué est adapté.

L'EFSA a déterminé une TWI à partir d'une étude de cohorte chez des jeunes enfants exposés en population générale, à ce titre est plus représentative que les études de la cohorte de Seveso. De plus, le modèle PBPK utilisé pour l'estimation de la TWI permet d'intégrer l'apport via l'allaitement ainsi que via l'alimentation au cours du développement de l'enfant. L'effet critique retenu porte sur l'altération de la qualité spermatique qui est un effet critique très protecteur par nature mais qui a été conforté par des études expérimentales de bonne qualité. La valeur de l'EFSA est basée sur des effets critiques survenant à des concentrations inférieures à celle retenues par l'US EPA, l'INERIS propose de retenir la valeur de l'EFSA.

Le système d'équivalent toxique retenu pour évaluer la toxicité d'un congénère de PCDD/F, de PCB dioxine-like ou d'un mélange à partir des facteurs d'équivalence toxique est celui proposé par l'OMS en 2005.

Indice de confiance : Faible malgré les points rapportés ci-dessus, compte tenu des limites méthodologiques de l'étude (risque de biais de sélection des participants à l'étude et effectif faible)

6.2 VTR sans seuil : justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence :

6.2.1 Inhalation

6.2.1.1 Exposition chronique

6.2.1.1.1 Mélange d'hexachlorodibenzo-p-dioxines

➤ US EPA

L'US EPA propose un ERU_i de 1,3 (µg.m⁻³)⁻¹ pour une exposition chronique à un mélange d'hexachlorodibenzo-p-dioxines par inhalation (US EPA, 1991).

A partir de l'excès de risque déterminé pour une exposition par voie orale, une extrapolation voie à voie a été réalisée pour déterminer un excès de risque par inhalation. Un facteur de conversion de 0,75 permet de prendre en compte la partie inhalable et le volume inhalé est estimé à 20 m³.j⁻¹ pour un adulte de 70 kg.

Calcul : 6,2 (µg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ x 0,75 x 20 m³.j⁻¹ x 1/70 kg = 1,3 (µg.m⁻³)⁻¹

6.2.1.1.2 Polychlorodibeno-p-dioxines et polychlorodibenzofuranes

➤ **OEHHA**

L'OEHHA propose un ERU_i (38 (µg.m⁻³.j⁻¹)) et un ERU_o (1,3.10⁵ (mg.kg⁻¹.j⁻¹)) pour les principaux polychlorodibeno-p-dioxines et polychlorodibenzofuranes (OEHHA, 2009).

Le "California Department of Health Services" a choisi l'espèce, le sexe et le site d'induction des tumeurs les plus sensibles à l'action de la 2,3,7,8-TCDD. Ces valeurs sont donc issues des données de cancer hépatique (adénomes et carcinomes) obtenues chez les souris mâles, exposées par gavage aux 2,3,7,8 TCDD, au cours de l'étude de cancérogénèse du NTP (NTP, 1982a). Cinquante souris mâles par lot reçoivent de la 2,3,7,8 TCDD dans un solvant huileux 2 fois par semaine pendant 104 semaines aux doses de 0,01 – 0,05 – 0,5 µg.kg⁻¹.semaine⁻¹ et 75 souris mâles servent de lot témoin. L'augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires est statistiquement significative pour la plus forte dose : 0,5 µg.kg⁻¹.semaine⁻¹. L'incidence des tumeurs est rapportée dans le tableau ci-dessous :

Dose (µg.kg ⁻¹ .semaine ⁻¹)	Incidence des tumeurs	
	Carcinome hépatocellulaire	Adénome ou carcinome hépatocellulaire
0	8/73	15/73
0,01	9/49	12/49
0,05	8/49	13/49
0,5	17/50	27/50

Tableau 4 : Incidence des tumeurs hépatiques chez des souris mâles exposées par voie orale à la 2,3,7,8-TCDD (NTP, 1982a)

Les données d'exposition expérimentales ont été converties en équivalent chez l'homme en utilisant des facteurs d'échelle appropriés et en postulant que l'absorption par voie orale et inhalation est équivalente, que le métabolisme et la pharmacocinétique sont identiques chez l'homme et l'animal et que la concentration en 2,3,7,8-TCDD dans l'air équivaut à la dose journalière par voie orale (voir tableau ci-dessous). Les doses totales hebdomadaires ont été moyennées sur la semaine entière pour obtenir les doses journalières d'exposition.

Tableau 5 : Conversion des doses expérimentales en concentration dans l'air pour une exposition équivalente chez l'homme (OEHHA, 2009)OEHHA, 2009OEHHA, 2009OEHHA, 2009OEHHA, 2009OEHHA, 2009(OEHHA, 2009)(OEHHA, 2009)

Espèce	Doses expérimentales (µg.kg ⁻¹ .semaine ⁻¹)	Doses calculées (µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	Concentration dans l'air pour une exposition équivalente chez l'homme (µg.m ⁻³)
Souris mâles	0,01	0,0014	0,93
	0,05	0,0071	4,6
	0,5	0,071	46

Les données ont été intégrées dans un modèle multi-étapes linéarisé pour aboutir au calcul d'un excès de risque cancérogène chez l'homme. L'excès de risque a été estimé à 1,3.10⁵ (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ par voie orale et à 38 (µg.m⁻³)⁻¹ par inhalation (application d'un facteur d'extrapolation de 3 500 µg.m⁻³ par mg.kg⁻¹.j⁻¹) pour la 2,3,7,8-TCDD. Les excès de risque pour les autres dioxines ont été calculés en appliquant des facteurs d'équivalence toxique (TEF) de l'OMS de 2005 (OEHHA, 2011).

6.2.2 Voie orale

6.2.2.1 Exposition chronique

Mélange d'hexachlorodibenzo-p-dioxines

➤ US EPA

L'US EPA propose un ERU_o de $6,2 \cdot 10^3$ (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ pour une exposition chronique à un mélange d'hexachlorodibenzo-p-dioxines par voie orale (US EPA, 1991).

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale de cancérogenèse chez des rats (Osborne-Mendel) et des souris (B₆C₃F₁) (50 animaux par sexe, par espèce et par dose) exposés par gavage à un mélange d'hexachlorodibenzo-p-dioxines (1,2,3,6,7,8- et 1,2,3,7,8,9-hexachlorodibenzo-p-dioxine ; 30/70) dans une solution huileuse à des doses de 0 - 1,25 - 2,5 - 5 µg.kg⁻¹.semaine⁻¹, 3 fois par semaine, pendant 104 semaines (NTP, 1980a). Dans cette étude, 75 rats et souris de chaque sexe servent de témoins et reçoivent uniquement le solvant. Une augmentation significative dose-dépendante de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires et des nodules néoplasiques a été observée chez les rats femelles. Chez les souris, une augmentation dose dépendante de l'incidence des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires est observée mais n'est significative que chez les mâles pour la plus forte dose. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Incidences des tumeurs hépatiques chez les souris mâles et les rats femelles exposées par voie orale à un mélange d'hexachlorodibenzo-p-dioxines (NTP, 1980a)

Dose (µg.kg ⁻¹ .semaine ⁻¹)	Dose équivalente chez l'homme (µg.kg ⁻¹ .semaine ⁻¹)	Incidence des tumeurs
Souris mâles		Adénomes et carcinomes hépatocellulaires
0	0	15/73
1,25	0,014	14/50
2,5	0,027	14/49
5	0,054	24/48
Rats femelles		Carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques
0	0	5/75
1,25	0,03	10/50
2,5	0,06	12/50
5	0,12	30/50

Ces données ont été intégrées dans un modèle multi-étapes linéarisé pour aboutir au calcul d'un excès de risque cancérigène chez l'homme. L'excès de risque a été estimé à $6,2 \cdot 10^3$ (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ pour une exposition par voie orale et à $0,18$ (µg.L⁻¹)⁻¹ pour une exposition via l'eau de boisson.

➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de ne pas retenir les valeurs établies pour des effets sans seuil.

L'OMS a conclu en 2001 que la cancérogénicité du 2,3,7,8-TCDD n'était pas liée à des effets mutagènes ou à des liaisons à l'ADN et que les effets cancérogènes étaient observés pour des doses plus importantes que pour d'autres effets toxiques. Elle a considéré que le mécanisme de cancérogenèse impliquant le récepteur Ah (arylhydrocarbon receptor) suggérerait l'existence d'un seuil d'effet pour la cancérogénicité. Par conséquent, l'OMS a conclu que l'établissement d'une VTR à seuil fondée sur les effets non cancérogènes permettait également de protéger la population des effets cancérogènes (OMS, 2001). Dans la circulaire du 11 juin 1998, la Direction Générale de la Santé a également considéré que les dioxines n'étaient pas génotoxiques et que le mécanisme de cancérogenèse présentait l'existence d'un seuil d'effet (DGS, 1998).

Ainsi, bien que le mode d'action cancérogène des dioxines ne soit pas clairement établi, en l'absence d'effets génotoxiques, l'INERIS propose de ne pas retenir les valeurs établies pour des effets sans seuil.

7 GLOSSAIRE

γ -GT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

ALAT : ALanine AminoTransférase

ASAT : ASpartate AminoTransférase

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

CIRC/IARC : Centre International de Recherche sur le Cancer/International Agency for Research on Cancer

CLP : Classification, Labelling, Packaging

DCDF : DiChloroDibenzoFurane

DGS : Direction Générale de la Santé

DJA : Dose Journalière Admissible

ERU_i : Excès de Risque Unitaire par inhalation

ERU_o : Excès de Risque Unitaire par voie orale

FSH : Hormone folliculo-stimulante

HpCDD : HexaChloroDibenzo-para-Dioxine

HpCDF : HeptaChloroDibenzoFurane

HxCDD : HexaChloroDibenzo-para-Dioxine

HxCDF : HexaChloroDibenzoFurane

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IPCS : International Programme on Chemical Safety

IRIS : Integrated Risk Information System

JECFA : Joint Expert Committee on Food Additives

LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level (Dose Minimale avec Effet Nocif Observé)

MRL : Minimal Risk Level

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (Dose Minimale sans Effet Nocif Observé)

NTP : National Toxicology Program

OCDD : OctaChloroDibenzo-para-Dioxine

OCDF : OctaChloroDibenzoFurane

OEHHA : Office of Environmental Health Hazard Assessment

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OTAN : Organisation du Traité de l'Atlantique Nord

PCB : PolyChloroBiphényles

PCDF : PolyChloroDibenzoFurane

PeCDD : PentaChloroDibenzo-para-Dioxine

PeCDF : PentaChloroDibenzoFurane

pTDI : Provisional Tolerable Daily Intake

PTMI : Provisional Tolerable Monthly Intake (dose provisoire mensuelle admissible)

REL : Reference Exposure Level

RfD : Reference Dose

RIVM : Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national pour la santé publique et l'environnement)

SCF : Scientific Committee on Food

TCDD : TetraChloroDibenzo-para-Dioxine

TCDF : TetraChloroDibenzoFurane

TEF : Toxic Equivalent Factor

TEQ : Toxic Equivalent Quantity

TSH : Thyréostimuline

TWI : Tolerable Weekly Intake

UI : Unité Internationale

US EPA : United States Environmental Protection Agency

VTR : Valeur Toxicologique de Référence

8 BIBLIOGRAPHIE

ATSDR (1994) - Toxicological Profiles for Chlorodibenzofurans. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

ATSDR (1998) - Toxicological Profiles for Chlorinated Dibenzo-*p*-dioxins (CDDs). Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

Baccarelli A., Giacomini S.M., Corbetta C., Landi M.T., Bonzini M., Consonni D., Grillo P., Patterson D.G., Pesatori A.C. and Bertazzi P.A. (2008) - Neonatal thyroid function in Seveso 25 years after maternal exposure to dioxin. *PLoS Med*, **5**, 7, e161.

Burleson G.R., Lebec H., Yang Y.G., Ibanes J.D., Pennington K.N. and Birnbaum L.S. (1996) - Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on influenza virus host resistance in mice. *Fundam Appl Toxicol*, **29**, 1, 40-47.

DeCaprio A.P., McMartin D.N., O-Keefe P.W., Rej R., Silkworth J.B. and Kaminsky L.S. (1986) - Subchronic oral toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in the guinea pig: comparisons with a PCB-containing transformer fluid pyrolysate. *Fundam Appl Toxicol*, **6**, 3, 454-463.

DGS (1998) - Circulaire DGS/VS 3/98 n° 98-333 du 11 juin 1998 relative aux recommandations du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section de l'alimentation et de la nutrition, sur la dioxine. Direction générale de la santé, Sous-direction de la veille sanitaire, Bureau des risques des milieux et de l'alimentation.

EFSA (2018) - Risk for animal and human health related to the presence of dioxins and dioxin-like PCBs in feed and food. *EFSA Journal*, **16**, 11, 5333.

Emond C., Michalek J.E., Birnbaum L.S. and DeVito M.J. (2005) - Comparison of the use of a physiologically based pharmacokinetic model and a classical pharmacokinetic model for dioxin exposure assessments. *Environ Health Perspect*, **113**, 12, 1666-1668.

Emond C., Ruiz P. and Mumtaz M. (2017) - Physiologically based pharmacokinetic toolkit to evaluate environmental exposures: Applications of the dioxin model to study real life exposures. *Toxicol Appl Pharmacol*, **315**, 70-79.

Faqi A.S., Dalsenter P.R., Merker H.J. and Chahoud I. (1998) - Reproductive toxicity and tissue concentrations of low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in male offspring rats exposed throughout pregnancy and lactation. *Toxicol Appl Pharmacol*, **150**, 2, 383-392.

Gehrs B.C., Riddle M.M., Williams W.C. and Smialowicz R.J. (1997) - Alterations in the developing immune system of the F344 rat after perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin: II. Effects on the pup and the adult. *Toxicology*, **122**, 3, 229-240.

Gehrs B.C. and Smialowicz R.J. (1998) - Persistent suppression of delayed-type hypersensitivity (DTH) in rats perinatally exposed to TCDD. *Toxicologist*, **42**, 1501.

Gray L.E., Ostby J.S. and Kelce W.R. (1997a) - A dose-response analysis of the reproductive effects of a single gestational dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in male Long Evans Hooded rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*, **146**, 1, 11-20.

Gray L.E., Wolf C., Mann P. and Ostby J.S. (1997b) - In utero exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin alters reproductive development of female Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*, **146**, 2, 237-244.

INSERM (2000) - Expertise collective - Dioxines dans l'environnement - Quels risques pour la santé, INSERM, vol 1, pp. 1-406.

Kociba R.J., Keyes D.G., Beyer J.E., Carreon R.M., Wade C.E., Dittenber D.A., Kalnins R.P., Frauson L.E., Park C.N., Barnard S.D., Hummel R.A. and Humiston C.G. (1978) - Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **46**, 2, 279-303.

Mocarelli P., Gerthoux P.M., Patterson D.G., Jr., Milani S., Limonta G., Bertona M., Signorini S., Tramacere P., Colombo L., Crespi C., Brambilla P., Sarto C., Carreri V., Sampson E.J., Turner W.E. and Needham L.L. (2008) - Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ Health Perspect*, **116**, 1, 70-77.

Moore J.A., McConnell E.E., Dalgard D.W. and Harris M.W. (1979) - Comparative toxicity of three halogenated dibenzofurans in guinea pigs, mice, and rhesus monkeys. *Ann N Y Acad Sci*, **320**, 151-163.

Murray F.J., Smith F.A., Nitschke K.D., Humiston C.G., Kociba R.J. and Schwetz B.A. (1979) - Three-generation reproduction study of rats given 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in the diet. *Toxicol Appl Pharmacol*, **50**, 2, 241-252.

Mínguez-Alarcón L., Sergejev O., Burns J.S., Williams P.L., Lee M.M., Korrick S.A., Smigulina L., Revich B. and Hauser R. (2017) - A longitudinal study of peripubertal serum organochlorine concentrations and semen parameters in young men: the Russian Children's Study. *Environmental Health Perspectives*, **125**, 460–466.

NTP (1980a) - Bioassay of a mixture of 1,2,3,6,7,8-hexachlorodibenzo-*p*-dioxin (CAS No. 57653-85-7) and 1,2,3,7,8,9-hexachlorodibenzo-*p*-dioxin (CAS No. 19408-74-3) (gavage study) for possible carcinogenicity. National Cancer Institute, US Department of Health and Human Services. Technical Report Series No. 198.

NTP (1982a) - Carcinogenesis bioassay of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (CAS No. 1746-01-6) in Osborne-Mendel Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Study). National Cancer Institute, US Department of Health and Human Services. Technical Report Series No. 209.

OEHHA (2000a) - Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=90.

OEHHA (2000b) - Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines. Part III. Technical Support Document for the Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels. Office of Environmental Health Hazard Assessment.

OEHHA (2009) - Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf.

OEHHA (2011) - Memorandum - Adoption of revised toxicity equivalency factors (TEF WHO-05) for PCDDs, PCDFs, and Dioxin-Like PCBs. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/dioxin_tef_013111.pdf.

Ohsako S., Miyabara Y., Nishimura N., Kurosawa S., Sakaue M., Ishimura R., Sato M., Takeda K., Aoki Y., Sone H., Tohyama C. and Yonemoto J. (2001) - Maternal exposure to a low dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) suppressed the development of reproductive organs of male rats: dose-dependent increase of mRNA levels of 5alpha-reductase type 2 in contrast to decrease of androgen receptor in the pubertal ventral prostate. *Toxicol Sci*, **60**, 1, 132-143.

OMS (1994) - Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. World Health Organization/ United Nations Children's Fund/ International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders.

OMS (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. Copenhagen. 2nd, pp. 102-121.

OMS (2001) - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Fifty-seventh meeting. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations.

OMS IPCS (1989) - Environmental Health Criteria n°88: polychlorinated dibenzo- para-dioxins and dibenzofurans. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

OTAN - CDSM (1994) - Pilot Study on Internal Information Exchange on Dioxins and Related Compounds. International Toxicity Equivalency Factor (I-TEF). Method of Risk Assessment for Complex Mixtures of Dioxins and Related Compounds. Organisation du Traité de l'Atlantique Nord et Comité sur les défis de la société moderne. Rapport no 176. 26 pp

Pluess N., Poiger H., Hohback C. and Schlatter C. (1988a) - Subchronic toxicity of some chlorinated dibenzofurans (PCDFs) and a mixture of PCDFs and chlorinated dibenzodioxins (PCDDs) in rats. *Chemosphere*, **17**, 973-984.

Poiger H., Pluess N. and Schlatter C. (1989) - Subchronic toxicity of some chlorinated dibenzofurans in rats. *Chemosphere*, **18**, 265-275.

Rier S.E., Martin D.C., Bowman R.E., Dmowski W.P. and Becker J.L. (1993) - Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol*, **21**, 4, 433-441.

RIVM (2009) - Re-evaluation of some human-toxicological Maximum Permissible Risk levels earlier evaluated in the period 1991-2001. RIVM, Rijnsinstituut voor volksgezondheid en milieu. Report 711701092/2009.

Santé Canada (1996) - Canadian Environmental Protection Act Priority Substances List, Health-Based Tolerable Daily Intakes/Concentrations and Tumourigenic Doses/Concentrations for Priority Substances. Santé Canada, Direction générale de la protection de la santé, Direction de l'hygi ne du milieu. www.hc-sc.gc.ca/francais/

SCF (2001) - Opinion of the Scientific Committee on Food on the Risk Assessment of Dioxins and Dioxin-like PCBs in Food. Scientific Committee on Food, European Commission.

Schantz S.L. and Bowman R.E. (1989) - Learning in monkeys exposed perinatally to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Neurotoxicol Teratol*, **11**, 1, 13-19.

Schantz S.L., Ferguson S.A. and Bowman R.E. (1992) - Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on behavior of monkeys in peer groups. *Neurotoxicol Teratol*, **14**, 6, 433-446.

US EPA (1991) - Health reassessment of Hexachlorodibenzo-p-dioxin (HxCDD), mixture of 1,2,3,6,7,8-HxCDD and 1,2,3,7,8,9-HxCDD (CASRN 57653-85-7 and 19408-74-3). U.S. Environmental Protection Agency.

US EPA (2012) - EPA's Reanalysis of Key Issues Related to Dioxin Toxicity and Response to NAS Comments, Volume 1.

US EPA (IRIS) (1991) - Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure - Hexachlorodibenzo-p-dioxin (HxCDD), mixture of 1,2,3,6,7,8-HxCDD and 1,2,3,7,8,9-HxCDD (CASRN 57653-85-7 and 19408-74-3). United States Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System. <http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>.

US EPA (IRIS) (2012) - Reference Dose (RfD) for chronic oral exposure - 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD); CASRN 1746-01-6. United States Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System. <http://www.epa.gov/iris/subst/1024.htm>.

Van den Berg M., Birnbaum L., Bosveld A.T., Brunstrom B., Cook P., Feeley M., Giesy J.P., Hanberg A., Hasegawa R., Kennedy S.W., Kubiak T., Larsen J.C., van Leeuwen F.X., Liem A.K., Nolt C., Peterson R.E., Poellinger L., Safe S., Schrenk D., Tillitt D., Tysklind M., Younes M.,

Waern F. and Zacharewski T. (1998) - Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ Health Perspect*, **106**, 12, 775-792.

Van den Berg M., Birnbaum L.S., Denison M., De Vito M., Farland W., Feeley M., Fiedler H., Hakansson H., Hanberg A., Haws L., Rose M., Safe S., Schrenk D., Tohyama C., Tritscher A., Tuomisto J., Tysklind M., Walker N. and Peterson R.E. (2006) - The 2005 World Health Organization Reevaluation of Human and Mammalian Toxic Equivalency Factors for Dioxins and Dioxin-Like Compounds. *Toxicol. Sci.*, **93**, 2, 223-241.

van Leeuwen F.X., Feeley M., Schrenk D., Larsen J.C., Farland W. and Younes M. (2000a) - Dioxins: WHO's tolerable daily intake (TDI) revisited. *Chemosphere*, **40**, 9-11, 1095-1101.

van Leeuwen F.X. and Younes M. (2000b) - Assessment of the health risk of dioxins : re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI). *Food Addit Contam*, **17**, 223-240.