DIOXINES

Dernière mise à jour : 24/04/2006

RESPONSABLE DU PROGRAMME

A. PICHARD : annick.pichard@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

J. BUREAU - N. DELRUE – G. LACROIX - J.P. LEFEVRE - A.C. LE GALL - M.P. STRUB - S. TISSOT

DOCUMENTATION

C. GILLET

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.

DIOXINES

SOMMAIRE

1. GÉNÉRALITÉS 5
   1.1 Identification/caractérisation 5
   1.2 Principes de production 7
   1.3 Utilisations 8
   1.4 Principales sources d'exposition 8
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION 10
   2.1 Paramètres physico-chimiques 10
   2.2 Comportement 17
      2.2.1 Dans l'eau 17
      2.2.2 Dans les sols 17
      2.2.3 Dans l'air 17
   2.3 Persistance 18
      2.3.1 Dégradation abiotique 18
      2.3.2 Biodégradation 21
   2.4 Bio-accumulation et métabolisme 22
      2.4.1 Organismes aquatiques 22
      2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux 23
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES 24
   3.1 Devenir dans l'organisme 24
   3.2 Toxicologie aiguë 27
   3.3 Toxicologie chronique 29
      3.3.1 Effets systémiques 29
      3.3.2 Effets cancérigènes 33
      3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement 37

DIOXINES

3.4 Valeurs toxicologiques de référence 42
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS 44
3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA 46
4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES 49
4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë 49
4.1.1 Organismes aquatiques 50
4.1.2 Organismes terrestres 50
4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique 50
4.2.1 Organismes aquatiques 50
4.2.2 Organismes terrestres 50
5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES 50
5.1 Classification – Milieu de travail 50
5.2 Nomenclature Installations classées (IC) 51
5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail – France 51
5.4 Valeurs utilisées pour la population générale 51
5.4.1 Qualité des eaux de consommation 51
5.4.2 Qualité de l'air 52
5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques 53
5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). 53
Propositions de l'INERIS 53
6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT 53
6.1 Familles de substances 53
6.2 Principes généraux 53
6.2.1 Eau 54
6.2.2 Air 55
6.2.3 Sols 56
6.3 Principales méthodes 57
6.3.1 Présentation des méthodes 57
6.3.2 Autres méthodes 64

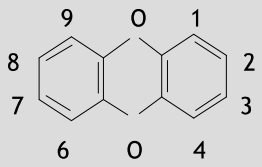
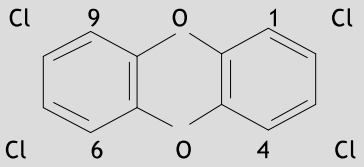
DIOXINES

6.3.3 Tableau de synthèse 65
7. BIBLIOGRAPHIE 65

DIOXINES

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
POLYCHLORODIBENZO-para-DIOXINES (PCDD) Forme générale :  				
2,3,7,8-TETRACHLORODIBENZO-para-DIOXINE (TCDD) $C_{12}H_4Cl_4O_2$  	1 746-01-6	217-122-7	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	Solide cristallisé sous forme d'aiguilles

DIOXINES

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
1,2,3,4-TETRACHLORODIBENZO-para-DIOXINE	30 746-58-8	Non disponible		
1,2,3,7-TETRACHLORODIBENZO-para-DIOXINE	Non disponible	Non disponible	Non disponible	
1,3,6,8-TETRACHLORODIBENZO-para-DIOXINE	33 423-92-6	Non disponibles	1,2,3,7,8-PeCDD	Solide
1,2,3,7,8-PENTACHLORODIBENZO-para-DIOXINE $C_{12}H_3Cl_5O_2$	40 321-76-4	Non disponibles	1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	
1,2,3,4,7,8-HEXACHLORODIBENZO-para-DIOXINE $C_{12}H_2Cl_6O_2$	39 227-28-6	Non disponibles	1,2,3,6,7,8-hexachlorodibenzodioxin	
1,2,3,6,7,8-HEXACHLORODIBENZO-para-DIOXINE	57 653-85-7	Non disponibles	Dibenzo(b,e)(1,4)dioxin,1,2,3,6,7,8-hexachloro- 1,2,3,6,7,8-HxCDD Dibenzo-p-dioxin,1,2,3,7,8,9-hexachloro-	
1,2,3,7,8,9-HEXACHLORODIBENZO-para-DIOXINE	19 408-74-3	Non disponibles	1,2,3,7,8,9-HxCDD 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	Solide

DIOXINES

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
1,2,3,4,6,7,8-HEPTACHLORODIBENZO-para-DIOXINE $C_{12}HCl_7O_2$	35 822-46-9	Non disponible	1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodibenzo(b,e)(1,4)dioxin	
1,2,3,4,6,7,8,9-OCTACHLORODIBENZO-para-DIOXINE $C_{12}Cl_8O_2$	3 268-87-9	Non disponible	1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodibenzodioxin Octachloro-para-dibenzodioxin OCDD	

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

1.2 Principes de production

Comme les polychlorodibenzofuranes, les polychlorodibenzo-para-dioxines sont produites involontairement au cours de la plupart des processus de combustions naturelles et industrielles et en particulier de procédés faisant intervenir de fortes températures (incinération, métallurgie…).

Elles sont également formées lors de la synthèse chimique de dérivés aromatiques chlorés ainsi qu'au cours de processus biologiques et de réactions photochimiques naturels.

Les dioxines sont produites majoritairement sur les cendres d'incinération lors du refroidissement des fumées. Ces cendres apportent les éléments essentiels à cette synthèse (nommée synthèse de *"novo"*) qui est fortement dépendante de la présence de chlore

inorganique. L'acide chlorhydrique et les dérivés métallochlorés comme le chlorure de cuivre en sont les principales sources (INSERM, 2000).

Il est cependant possible de synthétiser des dioxines à partir de molécules organiques telles que les composés aromatiques chlorés comme le chlorobenzène ou chlorés et hydroxylés comme le chlorophénol. Les polychlorodibenzo-para-dioxines se forment dans ce cas selon une réaction de condensation/cyclisation des précurseurs monocycliques (réaction d'Ullmann) (INSERM 2000). Par exemple, pour les besoins de la recherche, la 2,3,7,8-TCDD est généralement synthétisée par condensation de 2,4,5-trichlorophénol en milieu basique à haute température (ATSDR, 1998). Ils sont toujours accompagnés de PCD furanes.

1.3 Utilisations

1.4 Principales sources d'exposition

Les émissions de polychlorodibenzo-dioxines (PCDDs) résultent principalement d'activités industrielles, notamment de procédés faisant intervenir de fortes températures tels que l'incinération de déchets (ménagers, industriels ou médicaux), la production de chaleur, les procédés métallurgiques, notamment ceux concernant les métaux ferreux et non ferreux, la réactivation du charbon actif.

A une échelle beaucoup plus petite, les combustions naturelles (feux de forêts, activité volcanique) constituent aussi des sources d'exposition.

Les PCDDs sont également présents dans les échappements des moteurs à explosion.

L'industrie du chlore et de ses dérivés (chlorophénols, chlorobenzène, polychlorodiphényls, pesticides chlorés) est aussi responsable de la présence de PCDDs dans l'environnement. Il en est de même de l'industrie de la pâte à papier associée au blanchiement utilisant du chlore, de l'industrie textile liée à l'utilisation de coton traité au pentachlorophénol et du traitement des eaux usées.

La présence de PCDDs est aussi observée dans les foyers, la fumée et les suies des cheminées résidentielles.

La combustion du tabac produit également des PCDDs résultant soit de la combustion des additifs, soit d'une contamination du tabac.

Des PCDDs sont d'autre part produits accidentellement lors d'incendies.

La plupart des PCDDs issues de combustions sont dispersées dans l'air, associées aux particules libérées lors de ces combustions.

La contamination des eaux résulte du dépôt de ces particules atmosphériques, des rejets industriels, des débordements d'égouts, des pesticides à base de chlorophénol et du lessivage par les précipitations des décharges contaminées.

DIOXINES

L'utilisation de pesticides et les décharges industrielles contaminées sont responsables d'une part de la contamination des sols. Le dépôt de particules atmosphériques constituerait cependant la source de pollution prédominante.

Concentrations ubiquitaires

Milieu	Concentration en PCDD/PCDF (1)
Air	< 0,1 pg/m^3 (2)
Eau	Non disponible
Sol	0,02 à 1 pg TEQ/g de sol (3) (4)
Sédiments	< 20 pg TEQ/g de sédiment (3)(5)

(1) Les concentrations indiquées prennent en compte à la fois les polychlorodibenzodioxines et les polychlorodibenzofuranes.
(2) Valeur estimée sur la base de données fournies par INSERM (2000) concernant des zones rurales situées en Angleterre et en Allemagne pour la période de 1991 à 1996.
(3) TEQ : "équivalent toxique", voir définition au chapitre 3 "DONNEES TOXICOLOGIQUES".
(4) Valeur fournie par INSERM (2000) pour des zones rurales françaises en 1999. A titre de comparaison, dans des zones urbaines et des zones industrielles, les concentrations étaient comprises respectivement entre 0,2 et 17 pg TEQ/g et entre 20 et 60 pg TEQ/g.
(5) Valeur estimée sur la base de données fournies par INSERM (2000) concernant des sédiments de rivières allemandes pour la période de 1989 à 1996.

DIOXINES

2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

2.1 Paramètres physico-chimiques

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)			
2,3,7,8-TCDD 1,2,3,4-TCDD 1,2,3,7-TCDD 1,3,6,8-TCDD	1 ppm = 13,39 g/m^3 1 mg/m^3 = 0,075 ppm		
1,2,3,7,8-PeCDD	1 ppm = 14,81 g/m^3 1 mg/m^3 = 0,067 ppm		
1,2,3,4,7,8-HxCDD 1,2,3,6,7,8-HxCDD 1,2,3,7,8,9-HxCDD	1 ppm = 16,25 mg/m^3 1 mg/m^3 = 0,062 ppm		
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	1 ppm = 17,68 mg/m^3 1 mg/m^3 = 0,057 ppm		
OCDD	1 ppm = 19,12 mg/m^3 1 mg/m^3 = 0,052 ppm		
Seuil olfactif (ppm)	Non disponible		

DIOXINES

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Masse molaire (g/mole)			
2,3,7,8-TCDD	322		HSDB (2002) ; INSERM (2000) ; OMS IPCS (1989) ; Verschueren (2001)
1,2,3,4-TCDD 1,2,3,7-TCDD 1,3,6,8-TCDD	322		
1,2,3,7,8-PeCDD	356,4	356,4-356,5	ATSDR (1998) ; INSERM (2000) ; OMS IPCS (1989)
1,2,3,4,7,8-HxCDD 1,2,3,6,7,8-HxCDD 1,2,3,7,8,9-HxCDD	390,9		
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	425,3		ATSDR (1998) ; INSERM (2000)
OCDD	≅460	459,8-460,76	
Point d'ébullition (°C) (à pression normale)			
2,3,7,8-TCDD	446,5		ATSDR (1998)
1,2,3,4-TCDD 1,2,3,7-TCDD 1,3,6,8-TCDD 1,2,3,7,8-PeCDD 1,2,3,4,7,8-HxCDD 1,2,3,6,7,8-HxCDD 1,2,3,7,8,9-HxCDD	non disponible		

DIOXINES

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	507,2		ATSDR (1998)
OCDD		485-510	ATSDR (1998)
Pression de vapeur (Pa)			
2,3,7,8-TCDD	$1,5.10^{-7}$ à 25 °C	1.10^{-7}- 2.10^{-7}	ATSDR (1998) ; HSDB (2002) ; INSERM (2000)
1,2,3,4-TCDD	$6,4.10^{-6}$ à 25 °C		ATSDR (1998)
1,2,3,7-TCDD	1.10^{-6} à 25 °C		ATSDR (1998)
1,3,6,8-TCDD	(1)		
1,2,3,7,8-PeCDD	$5,8.10^{-8}$ à 25 °C		INSERM (2000)
1,2,3,4,7,8-HxCDD	$5,1.10^{-9}$ à 25 °C		ATSDR (1998) ; INSERM (2000)
1,2,3,6,7,8-HxCDD	$4,8.10^{-9}$ à 25 °C		INSERM (2000)
1,2,3,7,8,9-HxCDD	$6,5.10^{-9}$ à 25 °C		INSERM (2000)
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	$7,5.10^{-10}$ à 25 °C		ATSDR (1998) ; INSERM (2000)
OCDD	(2)	$1,1.10^{-10}$-$2,2.10^{-10}$ à 25 °C	ATSDR (1998) ; INSERM (2000)
Densité -vapeur : (par rapport à l'air)			

DIOXINES

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
2,3,7,8-TCDD	Non disponible		
1,2,3,4-TCDD			
1,2,3,7-TCDD	11,11		
1,3,6,8-TCDD			
1,2,3,7,8-PeCDD	12,30		
1,2,3,4,7,8-HxCDD 1,2,3,6,7,8-HxCDD 1,2,3,7,8,9-HxCDD	13,49		
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	14,68		
OCDD	15,87		
-solide :			
2,3,7,8-TCDD	d^{25}_4: 1,827		ATSDR (1998)
1,2,3,4-TCDD 1,2,3,7-TCDD 1,3,6,8-TCDD 1,2,3,7,8-PeCDD 1,2,3,4,7,8-HxCDD 1,2,3,6,7,8-HxCDD 1,2,3,7,8,9-HxCDD 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD OCDD	Non disponible		
Tension superficielle (N/m)	Non disponible		
Viscosité dynamique (Pa.s)	Non disponible		

DIOXINES

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Solubilité dans l'eau (mg/L)			
2,3,7,8-TCDD	2.10^{-5} (3)	$7,9.10^{-6}$ - $3,2.10^{-4}$	ATSDR (1998) ; HSDB (2002) ; INSERM (2000) ; OMS IPCS (1989)
1,2,3,4-TCDD	$5,5.10^{-4}$ à 25 °C (4)	$4,7.10^{-4}$ - $6,3.10^{-4}$	
1,2,3,7-TCDD	$4,2.10^{-4}$ à 25 °C		ATSDR (1998)
1,3,6,8-TCDD	$3,2.10^{-4}$ à 25 °C		
1,2,3,7,8-PeCDD	Non disponible		
1,2,3,4,7,8-HxCDD	4,4.10-6 à 20 °C		ATSDR (1998) ; INSERM (2000) ; OMS IPCS (1989)
1,2,3,6,7,8-HxCDD 1,2,3,7,8,9-HxCDD	Non disponible		
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	$2,4.10^{-6}$ à 20 °C		ATSDR (1998) ; INSERM (2000) ; OMS IPCS (1989)
OCDD	4.10^{-7} à 20 °C $7,4.10^{-8}$ à 25 °C		
Log Kow			
2,3,7,8 TCDD		5,38 - 8,93	ASTDR (1998) ; Baker *et al.* (2000) ; Beck *et al.* (1996) ; Bintein et Devillers (1994) ; Blancato *et al.* (1994) ; INSERM (2000) ; Jackson *et al.* (1987) ; Mackay *et al.* (1992) ; Schaum (1984) ; Shiu *et al.* (1988)
1,2,3,4,7,8 HxCDD		7,8 - 10,4	(ASTDR (1998) ; Blancato *et al.* (1994) ; Govers et Krop (1998) ; INSERM (2000) ;

DIOXINES

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
			Mackay *et al.* (1992)
1,2,3,4,7,8,9 HpCDD		7,92 - 11,98	ASTDR (1998) ; Blancato *et al.* (1994); Govers et Krop (1998) ; OMS IPCS (1989) ; INSERM (2000) ; Mackay *et al.* (1992)
1,2,3,4,6,7,8,9 OCDD		8,78 - 13,37	ASTDR (1998) ; Beck *et al.* (1996) ; Blancato *et al.* (1994) ; HSDB (2002) ; OMS IPCS (1989) ; INSERM (2000) ; Mackay *et al.* (1992)
Koc (L/kg) 2,3,7,8 TCDD		$5,75\ 10^5$ - $2,45\ 10^7$	Beck *et al.* (1996) ; Blancato *et al.* (1994) ; Chiao *et al.* (1994) ; Walters *et al.* (1989)
Coefficient de partage sol-eau : Kd (L/kg) 2,3,7,8 TCDD		$9,55\ 10^5$ - $4,79\ 10^7$	Chiao *et al.* (1994) ; Govers et Krop (1998) ; Jackson *et al.* (1987)
Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (L/kg)	(5)		
Constante de Henry ($Pa.m^3/mol$) 2,3,7,8 TCDD		0,15 - 10,3	ASTDR (1998) ; Blancato *et al.* (1994) ; Govers et Krop (1998) ; INSERM (2000) ; Mackay *et al.* (1992) ; Podoll *et al.* (1986)
1,2,3,7,8 PCDD		0,26 - 1,5	(Vulykh et Shalatov (2001)
1,2,3,4,7,8 HxCDD		0,63 - 4,50	ASTDR (1998) ; Blancato *et al.* (1994) ; Govers et Krop (1998) ; INSERM (2000) ; Mackay *et al.* (1992)
1,2,3,6,7,8 HxCDD		0,20 - 2,6	OMS IPCS (1989) ; Vulykh et Shalatov (2001)

DIOXINES

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
1,2,3, 7,8,9 HxCDD		0,20 - 0,8	Vulykh et Shalatov (2001)
1,2,3,4,6,7,8 HpCDD		0,13 -1,3	ASTDR (1998) ; Blancato *et al.* (1994) ; Govers et Krop (1998) ; INSERM (2000) ; Mackay *et al.* (1992)
1,2,3,4,6,7,8,9 OCDD		0,5 - 1,3	Mackay *et al.* (1992) ; Vulykh et Shalatov (2001)
Coefficient de diffusion dans l'air (cm^2/s) 2,3,7,8 TCDD	3,6 (7)		Chiao *et al.* (1994)
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm^2/s) 2,3,7,8 TCDD	$4,4\ 10^{-4}$ (8)		Chiao *et al.* (1994)
Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m^2/j)			
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm/h)	1,4 (6)		US EPA (1992)

Choix des valeurs :

(1) Les valeurs citées par ATSDR (1998) sont trop dispersées pour permettre un choix (0,53 Pa à $7,1.10^{-7}$ Pa).
(2) Seules les valeurs $1,1.10^{-10}$ et $2,2.10^{-10}$ sont citées.
(3) Valeur citée le plus fréquemment.
(4) Moyenne de 2 valeurs.
(5) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante : Kd = foc x Koc (suivant l'hypothèse d'une adsorption sur la seule fraction organique du sol, du sédiment ou des matières en suspension, ce qui revient à négliger l'adsorption sur la fraction minérale et qui conduit à majorer le transfert du sol vers l'eau ou l'air). La valeur de foc est issue de mesures de terrain ou par défaut une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996), de 0,02 pour foc_sol, de 0,05 pour foc_sed, de 0,1 pour foc_mes.
(6) Aucune valeur expérimentale n'est disponible. Il est donc proposé, par défaut, la valeur de 1,4 cm/h, valeur calculée à partir du Kow du 2,3,7,8-TCDD rapportée dans le document de l'US EPA (1992) (log Kow = 6,80).
(7) Donné avec un coefficient de variation de 0,08 (écart-type divise par la moyenne arithmétique) qui décrit l'incertitude ou la variabilité associée avec ce paramètre.
(8) Donné avec un coefficient de variation de 0,25 (écart-type divisé par la moyenne arithmétique) qui décrit l'incertitude ou la variabilité associée avec ce paramètre.

DIOXINES

2.2 Comportement

2.2.1 Dans l'eau

Les dioxines atteignent les eaux douces suite aux dépôts atmosphériques, lors de l'érosion des sols ou suite à des rejets anthropiques. En raison de leur caractère hydrophobe, les dioxines se retrouvent essentiellement sur les particules en suspension et dans les sédiments ou associées à la matière organique dissoute. Les concentrations de dioxines libres dissoutes dans l'eau sont très faibles. Les eaux de surfaces perdent leur charge en dioxines par sédimentation des particules (le sédiment est considéré comme le milieu où les dioxines peuvent être définitivement emprisonnées), par volatilisation (processus limité par les faibles concentrations de dioxines dissoutes) ou par photodégradation, un processus dont l'efficacité diminue lorsque la profondeur augmente.

2.2.2 Dans les sols

Les dioxines se fixent aux particules du sol et ne sont pas ou peu lessivées vers les couches profondes du sol, même lorsque la pluviosité est importante. Après l'explosion de Seveso en Italie, on ne trouvait à des profondeurs supérieures à 8 cm que le dixième des quantités trouvées dans les 8 premiers centimètres du sol. Les faibles quantités qui sont lessivées sont sans doute associées aux particules colloïdales et organiques du sol. Les dioxines peuvent aussi être transportées vers les rivières par les processus physiques d'érosion (Delzell *et al.*, 1994 ; HSDB 2002 ; Reischl *et al.*, 1989 ; Sacchi *et al.*, 1986).

Les dioxines présentes à la surface du sol peuvent être éliminées par volatilisation ou être photodégradées, ce qui représente des processus d'élimination importants pendant les chaudes journées d'été. Les vitesses de dégradation sont augmentées avec le taux d'humidité du sol, mais celles de volatilisation sont diminuées quand le sol est humide. Les dioxines peuvent aussi être éliminées du sol par biodégradation ou absorption par les plantes (Blancato *et al.*, 1994). Enfin, il est possible qu'avec le temps elles puissent former des liens chimiques irréversibles avec la matière organique du sol de telle sorte que les méthodes analytiques utilisées actuellement ne soient pas à même de les détecter (McLachlan *et al.*, 1996).

En l'absence d'applications spécifiques telles que la dispersion de boues contaminées, l'atmosphère est la principale source de dioxines pour les sols. Les dépôts se font essentiellement sous forme de dépôts humides : 85 % des congénères les plus chlorés (7 ou 8 chlores) et 60 % des TCDD arrivent au sol au sein de particules humides. Les dépôts secs représentent approximativement 15 % des dépôts de tous les congénères avec 4 chlores ou plus, et les deux tiers de ces dépôts secs sont associés à des grosses particules (> 2,9 µm) (Schröder *et al.*, 1997).

2.2.3 Dans l'air

Dans l'atmosphère, les dioxines se retrouvent essentiellement associées aux particules plutôt que sous forme gazeuse à cause de leur faible pression de vapeur et leur fort K_{ow}. Les dioxines

faiblement chlorées (congénères tétra et penta chlorés) se retrouvent à l'état gazeux en plus forte proportion que les dioxines fortement chlorées (congénères hexa à octa chlorés), qui se retrouvent associés aux particules. La partition air/particule est d'autant plus en faveur de l'air que la température augmente (Bard, 2001 ; Delzell *et al.*, 1994).

Il a été montré que les concentrations de dioxines dans l'air variaient en fonction de la trajectoire de la masse d'air à laquelle elles étaient associées, ce qui implique que les dioxines peuvent être transportées sur de longues distances. Les dioxines quittent l'atmosphère lorsqu'elles se déposent, sous forme de gaz ou de particules sèches ou humides, sur le sol ou à la surface des plantes (HSDB, 2002).

2.3 Persistance

2.3.1 Dégradation abiotique

La photodégradation des dioxines semble être la seule réaction chimique qui conduise à l'élimination des dioxines dans l'environnement. La déchloration par photolyse et la photooxydation en présence de radicaux hydroxyles, d'ozone et de PAN (peroxy acetyl nitrate) sont deux types de réactions possibles. Ces réactions, leurs vitesses, leurs produits sont encore mal caractérisés.

Toutefois, de façon générale, il semble que (US EPA, 2000a,b) :

- Les vitesses de photodégradation des dioxines augmentent quand le nombre d'atomes de chlore de la molécule diminue,
- La réaction avec les radicaux hydroxyles est le mécanisme de photooxydation dominant dans l'atmosphère,
- La photolyse est plus rapide en phase gazeuse que sur les particules ou dans l'eau,
- La présence de composés organiques dans l'eau ou dans les particules peut faciliter ou inhiber la photolyse.
- Les produits de la photolyse sont des dioxines moins chlorées que les composés parents et :
  - En phase gazeuse, en films adsorbés sur les particules ou à la surface du sol, les premiers atomes de chlore éliminés par photolyse sont ceux placés en position *péri* (1, 4, 6 et 9). Dans certains cas, cela peut conduire à une augmentation de la toxicité du milieu puisque par exemple la 2,3,7,8-TCDD qui peut en être un produit de dégradation, est 10 000 fois plus toxique que l'OCDD (INSERM, 2000).
  - En solution, ce sont les atomes de chlore en positions latérales (2, 3, 7, 8) qui ont tendance à être éliminés les premiers (INSERM, 2000).

L'hydrolyse ne semble pas être un processus de dégradation important dans l'environnement.

DIOXINES

Demi-vie de la 2,3,7,8-TCDD dans le sol :

Conditions expérimentales	Demi-vie de la 2,3,7,8-TCDD	Référence
Photodégradation à la surface d'un sol	10 min	(Freeman et Schroy, 1986) [1]
Volatilisation et photodécomposition sur un sol	3 jours	(Di Domenico *et al.*, 1982) [2]
Volatilisation à partir d'un sol	7-24 jours	(Nash et Beall, 1980) [2]
Application de TCDD pendant 350 jours - sur sable limoneux - sur limon argilo sableux	 - 394 jours - 708 jours	(Kearney *et al.*, 1972 ; Kearney *et al.*, 1973) [2]
Mesures dans le sol autour de Seveso	9,1 ans	(Cerlesi *et al.*, 1989) [2]
Echantillonage sur 32 sites autour de l'usine de Seveso	365 jours	(Di Domenico *et al.*, 1980a,b) [2]
Sol contaminé autour d'une base aérienne militaire en Californie. Essentiellement par photolyse [5]	10 à 12 ans	(Young, 1983) [2] [3]
Dans un sol relativement sec (Climat de l'Utah) Dans un sol plus humide et chaud (Climat de la Floride)	330 jours 190 jours	(IARC, 1977) [4]
A la surface des sols	<1 an à 3 ans	(HSDB, 2002)
A l'intérieur des sols	jusqu'à 12 ans	(HSDB, 2002)
A différentes profondeurs dans un sol (la demi-vie augmente avec la profondeur)	10 à 100 ans	(Nauman et Schaum, 1987) [2]

[1] cité par Facchetti et al. (1987), [2] citées par California-EPA (1996), [3] cité par Delzell et al. (1994), [4] cité par HSDB (2002).

Demi-vie de la 2,3,7,8-TCDD dans l'eau :

Conditions expérimentales	Demi-vie de la 2,3,7,8-TCDD	Référence
Lac	> 1,5 ans	(HSDB, 2002)
Eau de surface	1,15 - 1,62 ans	(Howard *et al.*, 1991)
Photolyse en milieu aquatique	27 - 81 heures	(Howard *et al.*, 1991)
Photodégradation en surface et en laboratoire avec une illumination de 24 heures par jour	Printemps : 1,2 jours Eté : 0,8 jours Automne : 2,2 jours Hive r: 5,4 jours	(Mill *et al.*, 1982)
Photolyse à la surface de l'eau à une	Printemps : 1,1 jours - 27 heures	(Podoll *et al.*, 1986) [1]

DIOXINES

Conditions expérimentales	Demi-vie de la 2,3,7,8-TCDD	Référence
latitude de 40°N	Eté : 0,8 jours - 21 heures Automne : 2,1 jours - 51 heures Hiver : 4,9 jours -118 heures	
Volatilisation depuis la colonne d'eau d'un étang	46 jours ou > 50 ans si on considère les effets d'adsorption sur les sédiments	(HSDB, 2002)

(1) cité par HSDB (2002)

Demi-vie évaluées en laboratoire pour la photodégradation de trois dioxines autres que la 2,3,7,8-TCDD en milieu aqueux (Choudhry et Webster, 1989) :

Substance chimique	Printemps	Eté	Automne	Hiver
1,2,3,4,7,8 HxCDD	7,6 jours	6,3 jours	12 jours	22 jours
1,2,3,4,6,7,8 HpCDD	57 jours	47 jours	88 jours	156 jours
OCDD	21 jours	18 jours	31 jours	50 jours

Il est à remarquer que la demi-vie pour la 1,3,6,8-TCDD déterminée expérimentalement par Choudhry et Webster (1989) dans l'eau d'un étang est de 3,5 jours en été, alors que dans leur conditions expérimentales la demi-vie de cette dioxine est de 0,31 jours. Ceci montre l'influence de la matière organique présente dans les milieux naturels.

Demi-vie de la TCDD dans l'atmosphère :

Conditions expérimentales	Demi-vie de la 2,3,7,8-TCDD	Références
Réaction avec les radicaux hydroxyles en phase vapeur	8,3 jours	(Podoll *et al.*, 1986)(1)
Réaction aves radicaux hydroxyles	2,3,7,8-TCDD : 12 jours 1,2,3,7,8-PCDD : 18 jours 1,2,3,4,7,8-HxCDD : 42 jours 1,2,3,6,7,8-HxCDD : 28 jours 1,2,3,7,8,9-HxCDD : 28 jours 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD : 64 jours 1,2,3,4,6,7,8,9-OCDD : 162 jours	(Atkinson, 1991)(2)

(1) cité par HSDB (2002), (2) cité par US EPA (2000).

DIOXINES

Il reste encore beaucoup d'incertitudes sur les demi-vies des dioxines dans les différents compartiments de l'environnement car les processus de dégradation restent mal compris et les mesures dépendent des conditions expérimentales. Dans le but de modéliser le comportement de ces composés dans les quatre grands compartiments de l'environmment, Sinkkonen et Paasivirta (2000) ont proposé les valeurs données. Elles sont en général plus fortes que celles présentées plus haut. Ces valeurs ont été reprises par Shatalov *et al.* (2002) qui les ont utilisées pour modéliser les émissions de dioxines en Europe.

Des demi-vies pour les dioxines dans différents compartiments de l'environnement ont été proposées par Sinkkonen et Paasivirta (2000) afin de modéliser leur comportement autour de la Baltique. Ces valeurs sont calculées pour une température annuelle moyenne de 7°C.

En l'absence d'information spécifique, ces auteurs ont choisi de donner des valeurs pour le sol égales aux valeurs dans le sédiment. Noter les unités de temps différentes pour les demi-vies dans l'air (jours) et dans l'eau, le sol et les sédiments (années).

Substance Chimique	Air (Jours)	Eau (Années)	Sédiment et sol (Années)
2,3,7,8 TCDD	8,3	0,5	100
1,2,3,7,8 PCDD	15	0,8	110
1,2,3,4,7,8 HxCDD	31	1,7	270
1,2,3,6,7,8 HxCDD	31	1,7	63
1,2,3,7,8,9 HxCDD	31	1,7	80
1,2,3,4,6,7,8 HpCDD	63	3	100
OCDD	165	9	150

2.3.2 Biodégradation

La biodégradation des dioxines est inégale d'un congénère à l'autre et dépend en grande partie du degré de substitution par les atomes de chlore.

En laboratoire, certaines études effectuées sur sédiments et eaux lacustres ont montré que la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine était résistante à l'attaque microbienne (Ward et Matsumura, 1978). D'autres travaux ont montré que sur une centaine de lignées microbiennes possédant par ailleurs la capacité de dégrader des pesticides persistants, seules 5 d'entre elles possédaient une certaine capacité à biodégrader la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine (Matsumura et Benezet, 1973).

Certains champignons ont également démontré cette faculté en laboratoire. Cependant, les taux de métabolisation restent faibles (2,23 % après 30 jours, 3,96 % après 60 jours). Cette capacité des champignons Phanerochètes est attribuée à une activité enzymatique

extracellulaire associée à la dégradation naturelle de la lignine (Bumpus *et al.*, 1986). Pour déterminer la persistance de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine, des sols limoneux et sableux ont été articifiellement enrichis en 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine aux concentrations de 1, 10 et 100 mg kg^{-1}. Des mesures ont été réalisées après incubation à 28°C pendant 20, 40, 80, 160 et 350 jours. Après 350 jours, 56 % de la 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxine était encore présente dans les sols limoneux et 63 % dans les sols sableux, démontrant ainsi une faible biodégradation dans les deux sols (Kearney *et al.*, 1971).

D'autres congénères de dioxines sont davantage résistants à la biodégradation. Ainsi, des expériences menées en laboratoire sur des sols sablo-limoneux enrichis artificiellement en 1,2,3,7,8-pentachlorodibenzo-*p*-dioxine et en octachlorodibenzo-*p*-dioxine ont montré qu'à pH 8,1, ces deux substances étaient encore présentes en totalité après 15 mois d'incubation (Orazio *et al.*, 1992). Des expériences comparables menées sur des sédiments et les eaux lacustres ont abouti aux mêmes conclusions (Ward et Matsumura, 1978).

Le Syracuse Research Corporation (SRC), en se basant sur leur analogie structurale, avance que l'hexachlorodibenzo-*p*-dioxine a probablement le même type de comportement vis-à-vis de la biodégradation.

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

Des expériences de bioconcentration de l'octachlorodibenzo-*p*-dioxine utilisant un système de circulation d'eau en continu ont été menées sur le mené tête de boule et la truite arc en ciel. Des BCF de 22 300 et 8 500 ont été obtenus pour ces deux espèces respectivement (Muir *et al.*,1985; 1986).

Sur une période de 64 jours en aquarium, des BCF mesurés pour l'octachlorodibenzo-*p*-dioxine ont été calculés à 45,5 (Muir *et al.*, 1986). L'accumulation des isomères tétra-substitués semble être d'un ordre de grandeur supérieur à celui des octo-substitués.

La distribution des dioxines dans les différents tissus des animaux exposés varie selon le taux de lipides qu'ils contiennent. Ainsi des BCF de 708 et 7 762 ont été calculés chez *Poecilia reticulata* selon qu'ils sont exprimés par rapport à la masse sèche ou au contenu lipidique. Chez cette espèce, la métabolisation de l'octachlorodibenzo-*p*-dioxine est relativement active, et pourrait être attribuée à l'hydroxylation régulée par le système enzymatique hépatique à fonction mixte (Gobas et Schrap, 1990).

Pour la 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxine, des facteurs moyens de bioconcentration de 29 200 (poids sec) ont été mesurés chez *Ictalurus (poisson chat)* après une exposition de 28 jours (Adams et Blaine, 1986) : la demi-vie post-exposition était de 14,5 jours. Chez la truite arc en ciel, des BCF de 1 585 à 3 311 ont été déterminés en laboratoire après exposition en

système ouvert (Muir *et al.*, 1985). Selon le schéma de classification établi par Franke *et al.* (1994), les valeurs de BCF de 1 000 pour les poissons laissent supposer un potentiel très élevé de bioconcentration chez les espèces aquatiques.

D'autres organismes aquatiques ont également été exposés à des concentrations de 0,05 et 1 330 ng L^{-1} ; les BCF mesurés à l'issue de ces expériences sont les suivants (IARC, 1977).

- BCF = 20 000 à 26 000 chez les escargots, les poissons *Gambusia* et la daphnie (*Daphnia magna*)
- BCF = 4 000 à 9 000 chez la lentille d'eau (*Lemna minor*), les algues et les poissons (*Fundulus*)

Chez ces organismes, l'état d'équilibre semblait avoir été atteint après 7 à 14 jours d'exposition.

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

Il existe deux sources possibles de dioxines pour les végétaux (le sol et l'atmosphère) et quatre processus de transfert possibles :

- La pénétration par les racines et le transport vers les parties aériennes de la plante,
- L'absorption de dioxines sous forme gazeuse présentes dans l'atmosphère environnant la plante,
- L'absorption de dioxines déposées avec des particules sèches,
- L'absorption des dioxines présentes dans les particules humides.

La cuticule cireuse qui couvre les feuilles a une forte affinité pour les molécules lipophiles. Dans la partie aérienne de la plante, c'est à son niveau que se fait l'absorption des dioxines déposées sous formes gazeuse et particulaire.

Un sol fortement contaminé peut être une source locale de dioxines lorsque ces substances se volatilisent ou lorsqu'elles sont remises en suspension dans l'air associées à des particules. En milieu extérieur, ce sont toutefois les apports atmosphériques qui, en général, dominent.

Bien que les premiers résultats expérimentaux aient donné lieu à des controverses, il est maintenant généralement admis que les plantes ne peuvent pas transporter les dioxines de leurs racines vers leur feuillage ou leurs fruits, sauf peut être les courgettes et les courges, bien que les travaux d'Engwall et Hjelm (2000) ne confirment pas les observations de Hülster *et al.* (1994). La contamination des légumes par le sol est donc limitée à la contamination de leurs racines (Ryan *et al.*, 1988), et en particulier de la peau de ces racines comme il a été démontré pour les carottes (Cocucci *et al.*, 1978 ; Müller *et al.*, 1994). Les travaux de Hülster *et al.* (1994) suggèrent que le contact d'un fruit avec le sol n'induit pas une contamination du fruit. Le processus d'assimilation des dioxines par les plantes le plus important est l'adsorption de dioxines à partir de l'atmosphère et, puisque le transport dans les tissus n'est pas un

DIOXINES

processus efficace, les dépôts atmosphériques (gazeux, particules sèches ou humides) contaminent essentiellement la surface des feuilles et la peau des fruits. L'importance de cette contamination dépend de la concentration en lipides des parties aériennes des plantes, de la rugosité des feuilles et de leur position sur la plante (McCrady, 1994 ; Meneses *et al.*, 2002). Le lavage des légumes tels que les salades, l'écossage des petits pois et l'épluchage des fruits permet de diminuer considérablement la quantité de dioxines dans l'alimentation de l'homme.

Aucune étude reportée dans la littérature scientifique n'a permis de calculer des BCF représentatifs des conditions de croissance des légumes dans des champs ou des potagers. Puisque l'adsorption se fait essentiellement par les feuilles à partir des dépôts atmosphériques, le calcul de BCF sol : plante ne permet d'obtenir aucune information utile.

Les résultats de plusieurs études suggèrent que la biodisponibilité des dioxines pour les plantes est une fonction de la nature et de la quantité de matière organique dans le sol. Celle-ci aurait tendance à fixer les dioxines dans le sol (Engwall et Hjelm, 2000 ; Hülster *et al.*, 1994 ; Sacchi *et al.*, 1986).

3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (IARC, 1997 ; ATSDR, 1998 ; RIVM, 2001). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

3.1 Devenir dans l'organisme

Les dioxines ont un comportement similaire dans les organismes animaux et humains. Chez l'homme, les données concernent à peu près exclusivement la 2,3,7,8-TCDD. Les différences toxicocinétiques entre dioxines et entre espèces semblent provenir surtout de variabilités relatives à l'affinité pour les graisses, la vitesse de métabolisation, la solubilité dans le véhicule d'administration ou l'adsorption sur des matrices environnementales.

La métabolisation de la 2,3,7,8-TCDD passe par des réactions d'oxydation et de déchloration. Le principal métabolite obtenu est la 2-hydroxy-3,7,8-trichlorodibenzo-*p*-dioxine ou 2-hydroxy-3,7,8-TrCDD (INSERM, 2000).

Études chez l'homme

L'absorption des dioxines dépend de la voie d'exposition. La principale source d'exposition humaine est l'alimentation (90 %). Chez l'adulte ou l'enfant, environ 90 % des doses ingérées sont absorbées. A travers la peau, la 2,3,7,8-TCDD est faiblement absorbée. Des expositions

DIOXINES

par inhalation n'ont pas été rapportées, mais il est probable que l'absorption soit complète dans ce cas (INSERM, 2000).

La distribution se fait en fonction de la teneur en graisse des différents tissus et de leur concentration en cytochromes P450, auxquels les dioxines se fixent d'autant mieux qu'elles sont plus chlorées. Dans l'espèce humaine, la métabolisation de la 2,3,7,8-TCDD par les CYP n'est sans doute pas importante aux concentrations habituellement rencontrées et c'est la teneur en lipides des tissus qui détermine sa répartition (INSERM, 2000).

Le métabolisme conduit à la substitution de chlore par des groupements OH et à la formation de dichlorocatéchol pour la 2,3,7,8-TCDD.

Les métabolites sont éliminés dans la bile. L'analyse toxicocinétique des données humaines indique que la demi-vie d'élimination est d'environ 8,5 ans pour les cohortes professionnelles et de 15,5 ans pour la population générale (Van der Molen, 1996 et 1998). Cette demi-vie varie fortement entre individus : ainsi, on a relevé des demi-vies d'élimination de la 2,3,7,8-TCDD allant de 2 ans (chez l'enfant) à au moins 30 ans (chez l'adulte âgé).

La demi-vie dépend donc fortement de l'âge mais aussi d'autres facteurs individuels, probablement liés à l'alimentation (indépendamment de l'ingestion de dioxines), à l'adiposité et à la variabilité du métabolisme d'un individu à un autre (INSERM, 2000).

La lactation constitue la voie majeure d'élimination, ainsi, durant la lactation, le stock de 2,3,7,8-TCDD des mères diminue mais celui-ci est transféré à l'enfant (INSERM, 2000).

Études chez l'animal

Chez les animaux, l'absorption après ingestion varie entre 40 % (poissons) et 90 % (mammifères). Les autres voies d'administration sont efficaces (intraveineuse, intrapéritonéale, pulmonaire…), sauf la voie intramusculaire. L'âge ne semble pas affecter l'absorption intestinale de la 2,3,7,8-TCDD chez le rat (INSERM, 2000).

Chez l'animal, et en particulier le rat, il y a accumulation du produit dans le foie lors de l'administration de fortes doses de 2,3,7,8-TCDD. Cet effet dépend de l'espèce et est non linéaire lorsqu'une induction enzymatique de CYP se produit. A part cet effet, dont l'importance toxicologique est discutée, la distribution est fonction de la teneur des tissus en lipides, comme chez l'humain. Chez les bovins recevant une alimentation contaminée par 24 pg de 2,3,7,8-TCDD/g de matière sèche, des taux de 95 pg TEQ/g sont observés dans le tissu adipeux, alors que la 2,3,7,8-TCDD n'était pas détectable (< 2 pg TEQ/g) dans le muscle contenant pourtant 2 % de matières grasses (Roeder *et al.*, 1998).

Comme chez l'homme, le métabolisme conduit à la substitution de chlore par des groupements OH et les métabolites sont éliminés dans la bile.

La demi-vie de la 2,3,7,8-TCDD dans l'organisme animal est plus courte que chez l'humain (10-30 jours chez la souris et le rat ; 100-130 jours chez la truite ou la perche ; 1 an chez le singe). Les animaux accumulent par conséquent moins de 2,3,7,8-TCDD que l'humain à

DIOXINES

exposition égale (INSERM, 2000). Chez la vache laitière, les demi-vies d'élimination globales sont comprises entre 30 et 60 jours. Elles sont nettement plus élevées (de l'ordre de plusieurs centaines de jours) chez les bovins à viande. Chez la vache laitière, le mécanisme essentiel d'élimination est l'excrétion dans le lait (McLachlan, 1997).

Mécanisme de toxicité

Le mécanisme d'action des dioxines repose principalement sur leur interaction avec un récepteur cytosolique Ah (AhR, arylhydrocarbon receptor), qui, à l'état de repos, forme un complexe avec la protéine de choc thermique Hsp90 et d'autres protéines chaperons (p23, AIP (AhR intercating protein), ARA9 (Ah receptor associated protein, ...).

Ce complexe se dissocie lors de la liaison du récepteur avec la molécule de dioxine ; le nouveau complexe migre alors dans le noyau pour dimériser une protéine d'Arnt (Ah receptor nuclear translocator) et pouvoir se fixer au niveau de certaines séquences de l'ADN regroupées sous le nom de "éléments de réponses aux xénobiotiques". Via un promoteur, cet ensemble modulera la transcription de nombreux gènes dont ceux qui affectent la production des cytochomes P450. Cette induction des cytochromes P450 est un des mécanismes de la toxicité des dioxines les plus étudiés et peu contestés.

Elle s'accompagne du déclenchement d'un stress oxydant. Les dioxines induisent l'expression des gènes codant pour les enzymes de phase I et II. L'équilibre entre ces enzymes influe notablement sur la détoxication des xénobiotiques.

Par ailleurs, les CYP450 induits par la dioxine métabolisent l'oestradiol. Selon les types de CYP, c'est un composé inactif ou un composé réactif (électrophile donc potentiellement génotoxique) qui est formé.

Le AhR est aussi impliqué dans des modifications de la transduction et transmission du signal intra-cellulaire (augmentation de la disponibilités de protéines kinases par exemple). Les effets de la 2,3,7,8-TCDD, en particulier cutanés et hépatiques, semblent passer par ce type de mécanisme.

Les propriétés cancérogènes de la dioxine résultent plus de sa capacité à stimuler la prolifération cellulaire hépatique que de son effet inducteur enzymatique. Cependant, un métabolisme accru des oestrogènes endogènes par le CYP1A2 et le CYP1B1 conduisant à la formation de dérivés catéchols pourraient également contribuer à l'effet cancérogène.

Néanmoins, il existe des souches de rats sensibles et résistantes à la 2,3,7,8-TCDD, qui ont des récepteurs d'affinités comparables. De même, dans des souches de rats, de hamsters ou de cobayes pour un récepteur Ah d'affinité comparable, la DL_{50} varie d'un facteur 5 000. Ces observations suggèrent que d'autres phénomènes importants sont impliqués dans le mécanisme d'action toxique des dioxines (INSERM, 2000).

DIOXINES

3.2 Toxicologie aiguë

Études chez l'homme

Plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées chez l'homme après un relargage accidentel à partir d'unités de production industrielles :

- Cohorte de l'accident industriel en Allemagne : dans l'accident survenu en 1953 dans l'unité de production BASF de trichlorophénol (TCP), à Ludwigshafen (Allemagne), le nombre total d'employés ayant été impliqués directement dans la production ou dans les activités subséquentes de nettoyage, de réparation ou de maintenance a été évalué à 243 hommes et 4 femmes (Zober *et al.*, 1990 ; Ott et Zober, 1996).
- Cohorte Seveso : la population de Seveso a été exposée à la suite de l'accident de l'usine Icmesa à Seveso en 1976.

La chloracné est l'effet dermatologique le plus largement reconnu de l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD. La chloracné a été notée chez plusieurs travailleurs dans tous les accidents industriels rapportés dans les installations de production de TCP. Elle a également été rapportée chez 193 (0,6 %) sujets exposés durant l'accident de Seveso (Bertazzi *et al.*, 1998), la plupart étant des enfants. La chloracné a persisté quelques années après l'exposition chez quelques travailleurs, dans des usines allemandes et américaines, mais chez les résidents de Seveso, elle a disparu après cessation de l'exposition.

Bien que la chloracné soit associée à des niveaux élevés d'exposition à la 2,3,7,8-TCDD, il n'existe pas de correspondance directe entre exposition et survenue d'une chloracné (INSERM, 2000).

D'autres effets dermatologiques ont été décrits chez les sujets exposés à la 2,3,7,8-TCDD : irritation oculaire, conjonctivite, blépharite, kystes palpébraux, hyperpigmentation et hirsutisme. Ces observations sont cependant rapportées moins souvent que la chloracné (INSERM, 2000).

Une augmentation du volume du foie a été rapportée chez 5 des 22 résidents de Seveso ayant une chloracné sévère (Reggiani, 1980). Des taux augmentés de gamma glutamyl transférase (γGT) ont été observés chez les enfants de Seveso peu après l'accident, mais ces niveaux ont diminué durant les 5 années qui ont suivi (Mocarelli *et al.*, 1986). Des taux augmentés d'acide D-glucarique ont été retrouvés chez les enfants et les adultes de Seveso en 1976 (Ideo *et al.*, 1985). En 1981, ces taux étaient normaux.

Les manifestations dermatologiques (chloracné) et hépatiques (élévation transitoire des taux sériques d'enzymes hépatiques) sont aujourd'hui les seules preuves d'une association entre l'exposition aux dioxines et l'apparition d'effets (INSERM, 2000).

Études chez l'animal

La toxicité de la 2,3,7,8-TCDD a été démontrée expérimentalement sur de nombreuses espèces animales. Les doses létales n'entraînent pas la mort immédiatement après le traitement ; elle survient quelques jours ou quelques semaines plus tard (INSERM, 2000).

DIOXINES

L'administration d'une dose unique ou un traitement pendant une courte période provoque des réponses comparables. Les doses létales 50 (DL_{50}) ont été estimées chez plusieurs espèces animales (voir tableau ci-dessous) :

Doses létales 50 (DL_{50}) après administration orale de 2,3,7,8-TCDD chez les différentes espèces (d'après IARC, 1997)

Espèce/souche (sexe)	DL_{50} (µg/kg)
Cobaye Hartley (M)	0,6 - 2,0
Poulet NR	< 25
Singe rhésus (F)	70
Rat Sherman, Spartan (M)	22
(F)	13 - 43
Rat Sprague-Dawley (M)	43
Rat Fisher Harlan (M)	340
Souris C57BL/6 (M)	181
Souris DBA2/2J (M)	2 570
Souris B6D2F1 (M)	296
Lapin/New Zeland	115
Hamster syrien (M et F)	1 157 - 5 051

M : mâle, F : femelle

Ces valeurs montrent que la toxicité aiguë varie fortement en fonction de l'espèce, de la souche et du sexe. Elle varie aussi en fonction de l'âge et de la voie d'administration (INSERM, 2000).

La résistance à la toxicité aiguë de la 2,3,7,8-TCDD a été associée au contenu en lipides des différents organismes (Geyer *et al.*, 1990).

À doses élevées, la 2,3,7,8-TCDD provoque une réduction du poids et des tissus adipeux (Peterson *et al.*, 1984) et musculaires (Max et Silbergeld, 1987). Cette importante perte de poids entraîne la mort des animaux dans un tableau de marasme (syndrôme de dépérissement), lié, semble-t-il, à une altération de la prise alimentaire. Le foie est la première cible chez les rongeurs et les lapins, mais, chez le cobaye, l'atrophie du thymus et des tissus lymphatiques semble être un marqueur plus sensible (INSERM, 2000).

Organes cibles

Peau : Les lésions cutanées qu'on observe chez l'homme sont reproduites chez le singe mais pas chez les rongeurs (INSERM, 2000).

Foie : L'altération des fonctions hépatiques semble être la cause de la mort chez la plupart des rongeurs. Chez le rat, la 2,3,7,8-TCDD induit une nécrose hépatique associée à une

sclérose portale avec apparition d'hépatocytes géants, multinucléés ; elle provoque également l'apparition d'une stéatose et une réaction inflammatoire. Ces différentes lésions structurales sont associées à la libération d'enzymes cytosoliques, un déficit en vitamine A, une hyperlipidémie, une porphyrie, une diminution de l'albumine sérique et une augmentation des triglycérides sériques (Hudson *et al.*, 1985).

Autres effets : Après administration de 2,3,7,8-TCDD, on observe les altérations suivantes : hémorragies dans divers organes, atrophie testiculaire, réduction des poids de la prostate et de l'utérus, augmentation du poids de la thyroïde, inhibition de l'hématopoïèse dans la moelle osseuse.

Selon les espèces, on constate également des signes de toxicité provoqués par la 2,3,7,8-TCDD au niveau des muqueuses gastrique et intestinale, du système nerveux (neuropathie impliquant les nerfs périphériques, troubles de la cognition et de la reconnaissance) et du cœur. Comme chez l'homme, on observe également chez le singe des signes d'endométriose (INSERM, 2000).

Toxicité cellulaire : Au niveau cellulaire, on a observé une altération de l'activité de prolifération et de l'état de différenciation des cellules épithéliales (par exemple des kératinocytes) (INSERM, 2000).

Immunotoxicité

L'involution thymique est l'une des caractéristiques de l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD. Elle apparaît à très faibles doses et est constamment retrouvée chez le rongeur. Plusieurs auteurs décrivent ce phénomène : ainsi, De Heer *et al.* (1994) l'ont observé à la suite d'une administration de 25 µg/kg en dose orale unique chez le rat Wistar ; ou encore Rice *et al.* (1995), après administration de 0,3 µg/kg en dose intrapéritonéale unique chez le rat Fischer 344.

La 2,3,7,8-TCDD provoque également une inhibition plus ou moins marquée de l'immunité humorale. Ainsi, Vecchi *et al.* (1980) ont montré qu'une dose intrapéritonéale unique de 1,2 µg/kg de 2,3,7,8-TCDD chez la souris C57B1/6 adulte provoquait une diminution significative des plages d'hémolyse (test *in vitro*), ce phénomène mettant en évidence un effet dépresseur de l'immunité humorale.

En ce qui concerne le rôle de la 2,3,7,8-TCDD sur l'immunité à médiation cellulaire et sur les défenses non spécifiques, les données expérimentales ou cliniques sont contradictoires et ne permettent donc pas de définir un profil immunotoxicologique net (INSERM, 2000).

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets systémiques

Études chez l'homme

Les principales études épidémiologiques réalisées chez l'homme dans le cadre d'une exposition chronique sont regroupées dans le tableau suivant :

DIOXINES

Cohorte	Caractéristiques	Exposition	Références
NIOSH	Etats-Unis, 12 usines 5172 hommes	Au cours de la synthèse de produits chimiques (principalement trichlorophénol, et acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique)	Fingerhut *et al.*, 1991 ; Steenland *et al.*, 1999
Allemande	Allemagne, 4 usines 2 479 travailleurs Cette cohorte n'inclut pas la cohorte de l'accident de BASF	Au cours de la production des phénoxy-herbicides et des chlorophénols	Becher *et al.*, 1996
IARC	Internationale, 10 pays, 20 cohortes 16 863 hommes et 1 527 femmes	Au cours de la production ou de la pulvérisation de phénoxy-herbicides et de chlorophénols	Saracci *et al.*, 1991
Hollandaise	Pays-Bas, 2 usines (*)	Au cours de la synthèse et la formulation de phénoxy-herbicides et de chlorophénols	Bueno de Mesquita *et al.*, 1993
US Air Force Ranch Hand	Etats-Unis, anciens combattants du Vietnam	Au cours de l'application de l'agent orange au Sud Vietnam durant la guerre du Vietnam	Ketchum *et al.*, 1999

(*) En plus de l'exposition chronique, une partie de cette cohorte a été soumise à une exposition accidentelle car un accident est survenu en 1963 dans l'une des usines, provoquant la libération de PCDD, incluant de la 2,3,7,8-TCDD

Effets dermatologiques : la chloracné est souvent observée en situation accidentelle mais des cas de chloracné ont également été rapportés parmi les travailleurs impliqués dans la production journalière de produits contaminés par la 2,3,7,8-TCDD (Suskind et Hertzberg, 1984), tels que les phénoxy-herbicides.

Effets hépatiques : une augmentation du volume du foie a été rapportée chez des travailleurs de deux usines de production de TCP aux États Unis et en Tchécoslovaquie. Cependant, aucun autre cas d'hépatomégalie n'a été observé dans d'autres études sur des populations de travailleurs.

Des taux élevés de γGT ont été observés de manière persistante chez des travailleurs impliqués dans la production de TCP et ce, dans diverses usines. Des taux significativement élevés ont été notés chez des pulvérisateurs de phénoxy-herbicides de la cohorte Ranch Hand (Roegner *et al.*, 1991), mais dans cette même cohorte, on n'a retrouvé aucune élévation du taux d'acide D-glucarique.

DIOXINES

Deux études ont examiné le métabolisme des porphyrines. Une étude chez des travailleurs impliqués dans la production de TCP (Bleiberg *et al.*, 1964) avait rapporté une porphyrie cutanée tardive chez 11 des 19 sujets ayant une chloracné. Cependant, dans l'étude américaine du NIOSH, aucune association entre exposition à la 2,3,7,8-TCDD et prévalence de la porphyrie cutanée tardive ne fut trouvée (Calvert *et al.*, 1994).

Effets neuropsychiques : Il existe de nombreux cas rapportés associant une exposition aiguë ou chronique à la 2,3,7,8-TCDD, à la présence de maux de tête, d'insomnie, de nervosité, d'irritabilité, de dépression, d'anxiété, de perte de libido, d'encéphalopathie. Certains rapports décrivent des symptômes persistants. Aucune association n'a été retrouvée entre exposition à la 2,3,7,8-TCDD et dépression dans l'étude du NIOSH (Roegner *et al.*, 1991 ; Alderfer *et al.*, 1992).

Fonction thyroïdienne : La seule étude révélant de façon significative une perturbation de la fonction thyroïdienne associée à une exposition aux dioxines est l'étude réalisée sur la cohorte de l'accident BASF, dans laquelle les taux de *thyroxin binding protein* (TBG) et de thyroxine (T4) étaient corrélés positivement avec les niveaux de 2,3,7,8-TCDD (Ott *et al.*, 1994). Toutes les autres études donnent des résultats non statistiquement significatifs.

Effets immunologiques : Une étude menée vingt ans après l'accident de Seveso met en évidence une diminution significative des taux plasmatiques d'immunoglobulines (seulement les IgG) chez les sujets exposés à la 2,3,7,8-TCDD. Cependant, en comparant ces données à celles de la littérature, les auteurs ont observé la rareté des arguments en faveur d'effets de la 2,3,7,8-TCDD sur l'immunité humorale et ils concluent à la nécessité d'études complémentaires (Baccarelli et *al.*, 2002).

Effets cardiovasculaires et taux en lipides sanguins : Un excès de mortalité par maladie coronarienne a été retrouvé dans plusieurs cohortes industrielles et dans la zone de Seveso. L'étude de la cohorte Ranch Hand a donné des résultats essentiellement négatifs avec un excès de risque seulement chez les personnels ayant eu une exposition à la 2,3,7,8-TCDD estimée la plus haute. Aucun excès de risque n'a été retrouvé dans une étude de morbidité cardiovasculaire dans une sous-population de la cohorte du NIOSH (Flesch-Janys *et al.*, 1995 ; Hooiveld *et al.*, 1998 ; Pesatori *et al.*, 1998 ; Vena *et al.*, 1998 ; Steenland *et al.*, 1999).

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

Seule la cohorte Ranch Hand donne un lien positif entre le niveau de 2,3,7,8-TCDD sérique et le cholestérol total (Roegner *et al.*, 1991).

Des taux moyens de glucose plus élevés ont été retrouvés chez les sujets exposés à la 2,3,7,8-TCDD par rapport aux non-exposés dans l'étude du NIOSH (Calvert *et al.*, 1999) et dans l'étude Ranch Hand (Henriksen *et al.*, 1997). Cependant, parmi les travailleurs américains impliqués dans la production de TCP (une partie de la cohorte du NIOSH), la prévalence du diabète n'était pas significativement différente entre les travailleurs et les sujets non exposés et il n'y avait pas de relation positive entre prévalence du diabète et concentration de 2,3,7,8-TCDD. Dans la cohorte Ranch Hand (Henriksen *et al.*, 1997), la prévalence du diabète et l'utilisation

DIOXINES

de traitements antidiabétiques par voie orale étaient augmentées chez les personnels exposés par rapport au groupe contrôle.

Mortalité par maladie coronarienne dans les cohortes de populations très exposées

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

**Standardized mortality ratio*

En conclusion

La toxicité de la 2,3,7,8-TCDD chez l'homme n'est actuellement avérée que pour les effets dermatologiques et l'augmentation transitoire des enzymes hépatiques mais on a de plus en plus d'indications en faveur d'une association entre l'exposition aux dioxines et les maladies cardiovasculaires (INSERM, 2000).

Études chez l'animal

L'administration d'une dose unique ou un traitement pendant une courte période provoque des réponses comparables (voir toxicité aiguë chez l'animal) (INSERM, 2000).

Concernant l'effet immunotoxique, on ne connaît pas l'impact d'une exposition prolongée à faibles doses chez l'animal de laboratoire (INSERM, 2000).

Une étude de toxicité chronique a été menée chez le rat. Des groupes de 50 mâles et 50 femelles ont été exposés à la 2,3,7,8-TCDD via l'alimentation à des doses de 1, 10 ou 100 ng/kg/j durant deux ans (Kociba *et al.*, 1978).

Un groupe constitué de 86 mâles et 86 femelles a servi de témoin. À la dose de 100 ng/kg/j, divers effets ont été notés (en excluant les effets cancérogènes), notamment une augmentation de la mortalité, un amaigrissement, une augmentation de l'excrétion des porphyrines et de l'acide delta aminolévulinique urinaires, 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 décelée dans le foie. À 10 ng/kg/j, les effets étaient moindres, avec toujours des lésions hépatiques et pulmonaires. La dose de 1 ng/kg/j n'a pas produit d'effets toxiques décelables.

DIOXINES

Une étude de cancérogénèse a consisté à administrer aux animaux des doses hebdomadaires de 7, 700 ou 7 000 ng/kg/j de 2,3,7,8-TCDD durant 1 an (Toth *et al.*, 1979). En dehors des effets cancérigènes, une dermatite et une amyloïdose dose-dépendantes ont été observées (témoins : 0 / 38 ; 7 ng/kg/j : 5 / 44 ; 700 ng/kg/j : 10/44 ; 7 000 ng/kg/j : 17/43).

Effets systémiques

Substance Chimique	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
2,3,7,8-TCDD	Inhalation	Non rapporté mais absorption pourrait être complète	Efficace (pas de données quantitatives)	Absence de données	Absence de données
	Ingestion	90 %	40 % : poissons 90 % : mammifères	Peau, foie	TGI*, glandes endocrines, SI**
	Cutanée	Faible	Non rapporté	Peau	Absence de données

TGI : tractus gastro-intestinal
**SI : Système immunitaire*

3.3.2 Effets cancérigènes

- **- Classification**

L'Union Européenne

ND (Non Déterminé). Les substances n'ont pas fait l'objet d'un examen par l'Union Européenne.

CIRC - IARC

- 2,3,7,8-TCDD : en groupe 1, cancérigène pour l'homme (1997).
- PCDF et PCDD autres que la 2,3,7,8-TCDD : groupe 3, non classable comme cancérogène pour l'homme (1997).

US EPA (IRIS)

La 2,3,7,8-TCDD était en classe A (substance cancérigène pour l'homme) mais elle n'est plus répertoriée dans IRIS (mars 2004). Elle est en cours de réévaluation par l'US EPA.

Les avis divergent quant à la classification de la 2,3,7,8-TCDD.

DIOXINES

Cole *et al.* (2003) réfutent en effet les trois points sur lesquels s'est basé le IARC pour réaliser son évaluation, c'est à dire des considérations mécanistiques (l'implication du récepteur Ah dans le mécanisme d'action de la TCDD ne prouvant pas, selon les auteurs, le caractère cancérogène de la substance), des preuves chez l'animal (or la généralisation de l'animal à l'homme est très limitée du fait de variations inter-espèces importantes) et des preuves chez l'homme (qui sont également limitées malgré le nombre d'études épidémiologiques menées).

- Par contre, Steenland *et al.* (2004) ont argumenté un point de vue diamétralement opposé. Ils s'appuient sur des données récentes qui tendent à montrer une augmentation de la mortalité par cancer pour les groupes les plus exposés aux dioxines. Ils se basent sur une meilleure définition des niveaux d'exposition dans les différents groupes, ce qui augmente la sensibilité des résultats.-

Études principales

Études chez l'homme

Cohortes/Références	Caractéristiques	Effectif
IARC* (Kogevinas *et al.*, 1997)	Internationale, 10 pays, 20 cohortes	13 831
NIOSH (Steenland *et al.*, 1999)	Etats-Unis, 12 usines	5 172
Allemande (Becher *et al.*, 1996)	Allemagne, 4 usines	2 479
Hollandaise (Hooiveld *et al.*, 1998)	Pays-Bas, 2 usines	549
BASF (Ott et Zober, 1996)	Allemagne, 1 usine	247

* 20 ans après la première exposition

Cohortes de populations industrielles fortement exposées

Des excès de risques faibles pour tous les cancers combinés ont été trouvés dans toutes ces études de cohortes industrielles. L'excès de risque était de l'ordre de 40 % vingt ans après la première exposition. Dans toutes les cohortes industrielles étudiées, le risque augmentait en fonction de l'exposition. Cependant, ce risque semble concerner tous les cancers, les études ne mettant pas en évidence un clair excès de risque pour un cancer particulier (INSERM, 2000).

DIOXINES

L'évaluation de ces résultats doit être prudente étant donné que les risques globaux ne sont pas très élevés et que ces résultats proviennent de populations exposées en milieu industriel, c'est à dire de sujets soumis à des niveaux d'exposition 100 à 1 000 fois plus élevés que la population générale et similaires aux niveaux de 2,3,7,8-TCDD utilisés dans les études animales (INSERM, 2000).

Cohortes de populations exposées autour des sites industriels

La mortalité et l'incidence de cancers dans la population Seveso exposée à l'accident industriel ont été étudiées.

La zone contaminée fut subdivisée en trois zones d'exposition (A, B, R) en fonction des niveaux moyens de 2,3,7,8-TCDD mesurés dans les échantillons de sol. En 1976, les niveaux sériques de 2,3,7,8-TCDD chez 19 sujets de la zone A sélectionnés variaient de 828 ppt à 56 000 ppt. Les niveaux sériques de 2,3,7,8-TCDD ont été mesurés vingt ans après l'accident (Landi *et al.*, 1997) sur des résidents choisis au hasard dans la zone la plus contaminée (zone A, 7 sujets, moyenne géométrique = 53,2 ppt), dans la zone moins contaminée (zone B, 55 sujets, 11 ppt), et dans la zone non contaminée (zone non ABR, 59 sujets, 4,9 ppt). La population de 11 villes entourant la zone contaminée fut choisie comme référence. Dans la période 1976-1991, il y avait 750 sujets en zone A et 16 décès par cancer, 5 000 sujets en zone B et 152 décès par cancer et 30 000 sujets en zone R et 1 008 décès par cancer. La mortalité toutes causes confondues et la mortalité tous cancers confondus ne différaient pas significativement de celles attendues dans chacune des zones contaminées. Les résultats du suivi sur quinze ans de l'incidence de cancer et sur vingt ans de la mortalité ont été rapportés récemment (Bertazzi *et al.*, 1999). Il n'y avait globalement pas d'augmentation du risque de cancer, bien qu'une augmentation du risque de cancer ait été observée durant les cinq dernières années du suivi. Cependant, il n'est pas vraiment surprenant que les résultats soient négatifs avec un recul de 15 années seulement pour la génèse de cancers.

La mortalité et l'incidence de cancer des systèmes hématopoïétique et lymphatique étaient plus élevées en zones A et B (Risque relatif = 1,8 ; $p > 0,001$) dans les deux sexes. En zones A et B, la mortalité par cancer hépatobiliaire augmentait chez les femmes, alors que la mortalité par cancer pulmonaire et rectal augmentait chez les hommes.

L'exposition aux dioxines n'est pas seulement liée aux accidents industriels. L'émission de dioxines à partir d'incinérateurs municipaux de déchets solides est aussi une source d'exposition majeure aux dioxines.

Une étude réalisée par Floret *et al.* (2003) s'est intéressée à la distribution spatiale des lymphomes non-hodgkiniens, en France, autour d'un incinérateur de déchets solides émettant à un niveau particulièrement élevé (la 1ère mesure effectuée en 1997 indiquait un niveau de dioxine de 16,3 ng TEQ/m^3 alors que la valeur guide européenne est de 0,1 ng TEQ/m^3). Cette étude a mis en évidence une augmentation du risque de survenue de lymphomes non-hodgkiniens dans la zone autour de l'incinérateur, où l'exposition à la dioxine est la plus forte.

DIOXINES

Ces résultats sont en accord avec ceux de Bertazzi *et al.* (1999), cités ci-dessus. Cependant, d'autres études de la littérature mettent en évidence de façon beaucoup moins nette un éventuel impact des incinérateurs de déchets solides sur l'incidence des cancers (Deml *et al.*, 1996 ; Nessel *et al.*, 1991 ; Yoshida *et al.*, 2000).

Études chez l'animal

Sept études de cancérogénèse ont été publiées chez l'animal (tableau ci-dessous). Elles ont été réalisées chez des rongeurs (trois chez le rat, trois chez la souris et une chez le hamster), par traitement chronique (régime) ou à doses répétées (gavage, injections intrapéritonéales ou sous-cutanées), sur des durées allant de 60 semaines à 2 ans et, dans une majorité d'études (5/7), avec des nombres suffisants d'animaux.

Il est nécessaire de prendre en compte l'utilisation de faibles doses, imposée par la forte toxicité à long terme de la 2,3,7,8-TCDD, dont l'application à doses plus élevées se traduit par une létalité à plus ou moins long terme, excluant toute observation de cancérisation (INSERM, 2000).

Espèce	Lignée, sexe, N	Traitement (µg/kg)	Durée (S)	Organe	% de tumeurs	Référence
RAT	Sprague Dawley m et f	0,001 ; 0,01 ; 0,1 ; 1/j	105	Foie	f : 40 (adénome + carcinome) m : ≅ 0 (ns)	Kociba *et al.*, 1978
				Poumon	f : 14	
				Langue / palais	8	
	Osborne-Mendel m et f	0,01 ; 0,05 ; 0,5 ; 2/S	104	Foie	f : 25 témoins : 0 m : ≅ 0	NTP, 1982
				Thyroïde	m : 20 (adénome folliculaire)	
	Sprague Dawley m	1,75 ; 2,0 ; 1/S	60	Foie	0	Walker *et al.*, 2000
SOURIS	Swiss/H/Riop m	0,007 ; 0,7 ; 7,0 ; 1/S	52	Foie	47 md - 30 hd	Toth *et al.*, 1979
				Autres	0	
	B6C3F1 m et f	m : 0,01 ; 0,05 ; 0,5 ; 2S	104	Foie	m : 34	NTP, 1982
		f : 0,04 ; 0,2 ; 2,0 ; 2/S			f : 13	

DIOXINES

Espèce	Lignée, sexe, N	Traitement (µg/kg)	Durée (S)	Organe	% de tumeurs	Référence
				Thyroïde	f: 10 m : 0	
	C57B1 x C3H m et f	2,5 ; 5,0 ; 1/S	52	Foie	f : 22 hd (adénomes) m : 66 hd (carcinomes)	Della Porta *et al.*, 1987
HAMSTER	Syrien doré m	50 ; 100 ; (sc, ip) 1/M 2 à 6 doses au total	_	Peau	21 hd (carcinomes cutanés)	Rao *et al.*, 1988

m : mâles ; f : femelles ; S : semaine, M : mois ; dm : dose moyenne ; hd : haute dose ; sc : sous-cutané ; ip : intrapéritonéal

Ces études montrent que le foie est la principale cible de cancer, mais d'autres sites (thyroïde, poumons, cavité orale) peuvent être également concernés. L'incidence moyenne des tumeurs (adénomes et carcinomes) est proche de 50 % et fait apparaître une susceptibilité très marquée selon le sexe. Ainsi, les rats femelles présentent une sensibilité beaucoup plus marquée que les rats mâles à la cancérisation hépatique et, à l'inverse, les souris mâles présentent une sensibilité beaucoup plus marquée que les souris femelles à la cancérisation hépatique. Le fait que les expérimentations réalisées avec la 2,3,7,8-TCDD fassent ressortir une disparité de réponse sexuelle inverse de celle habituellement observée pour la cancérisation hépatique chez le rat comme chez la souris évoque un mode d'expression de l'activité cancérogène de la 2,3,7,8-TCDD ne répondant à aucun processus classique de l'induction tumorale par une substance chimique (INSERM, 2000).

Il convient de noter qu'à la dose de 0,001 µg/kg/j, il n'y a pas eu d'augmentation de la fréquence de nodules ou de tumeurs du foie chez les rats ou les souris (IARC, 1987).

Caractère génotoxique :

Les substances n'ont pas fait l'objet d'un examen par l'Union Européenne.

La 2,3,7,8-TCDD n'est pas mutagène et n'induit pas directement de lésions sur l'ADN, contrairement à la capacité commune des agents génotoxiques (INSERM, 2000).

3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement

Classification par l'Union Européenne : Les substances n'ont pas fait l'objet d'un examen par l'Union Européenne.

DIOXINES

Études chez l'homme

Fertilité

Les différentes études épidémiologiques dont on dispose tendent à conclure à une diminution de la fertilité.

- Masculine : anomalie du sperme chez des anciens combattants du Vietnam (DeStefano *et al.*, 1989), perturbation significative des taux de testostérone chez des ouvriers exposés professionnellement à la 2,3,7,8-TCDD (Sweeney *et al.*, 1997).
- Féminine : endométriose (Mayani *et al.*, 1997), augmentation des récepteurs Ah et des CYP1A2 dans les tissus d'endométriose *in vitro* (Bulun *et al.*, 2000)

Hormones de la reproduction : Des taux diminués de testostérone et augmentés de gonadotrophines ont été retrouvés chez des travailleurs de la cohorte du NIOSH, impliqués dans la production de TCP, et présentant des niveaux élevés de 2,3,7,8-TCDD (Egeland *et al.*, 1994). Cependant, aucune association n'a été retrouvée dans la cohorte Ranch Hand (Henriksen et Michalek, 1996).

Poids de naissance

Une étude cas-témoin a été réalisée à la suite de l'incident de Time Beach au Missouri en 1971 (plusieurs manèges pour chevaux et des routes en terre battue avaient été arrosés avec un mélange de 2,3,7,8-TCDD et d'huiles usagées). Cette étude comparait 402 naissances dans la région contaminée et 804 naissances d'un groupe témoin de mères non exposées. Une diminution du poids de naissance a été notée dans la région contaminée mais l'odd ratio relatif à cette étude n'est pas significatif (Odd Ratio : OR = 1,59 ; IC 95 % 0,98-2,81) (Stockbauer *et al.*, 1988).

D'autres études confirment ces résultats ; cependant on ne sait pas s'il s'agit d'une diminution de poids avec récupération ou, comme dans les cas d'alcoolémie fœtale, d'un retard de croissance sans récupération (INSERM, 2000).

Tératogenèse et fausse couche

L'induction d'un effet tératogène par les dioxines n'est pas formellement démontrée ; toutefois, il semble y avoir une tendance à une augmentation du nombre de cardiopathies congénitales (Correa-Vilalsenor *et al.*, 1991 ; Garry *et al.*, 1996) et de spina bifida (Erickson *et al.*, 1984 ; Centers for Disease Control, 1989 ; Wolfe *et al.*, 1995).

Il faut noter que les malformations congénitales ne semblent pas avoir augmenté après l'accident de Seveso en 1976. Mais cette observation doit être nuancée par le fait que les femmes ont, à l'époque, subi une forte pression pour avorter.

Six cas de syndrome cryptophtalmique (malformation extrêmement rare dans laquelle les yeux sont normalement formés mais la peau du visage s'étend du front aux joues sans discontinuer) ont été rapportés au sud Vietnam dans les régions où a été utilisé l'agent orange

DIOXINES

(Coulon *et al.*, 1994). Au Vietnam, dans les régions où les forces américaines ont répandu de grandes quantités d'agent orange, un nombre plus important de cas de malformations que le nombre attendu serait observé : à la maternité de Hô Chi Minh Ville, plus de 2 % des nouveau-nés ont des malformations, pour la plupart létales (Pham, 1999).

En ce qui concerne les fausses couches, peu de données sont disponibles. À Seveso, on n'a pas pu mettre en évidence une augmentation du nombre des fausses couches.

Il semble donc que, chez l'homme, contrairement à l'expérimentation animale, les dioxines et autres dérivés se présentent plutôt comme ayant des effets inducteurs de malformations au stade tardif de l'embryogenèse (bec de lièvre, anomalies dentaires) mais pas comme des substances entraînant des fausses couches précoces (INSERM, 2000).

Sex-ratio

A la suite de l'accident de Seveso, il a été suggéré que des modifications importantes du sex-ratio pourraient être dues à l'intoxication par la dioxine. En effet, on a noté pour la région la plus exposée, dans les neufs mois qui ont suivi l'accident, 48 naissances de filles pour 26 de garçons (Mocarelli *et al.*, 1996). Dans un article plus récent (Mocarelli *et al.*, 2000), les auteurs comparent les sex-ratios observés en fonction des niveaux de 2,3,7,8-TCDD sanguins, de l'âge à l'exposition et du sexe des géniteurs, au sex-ratio attendu de 0,514. Pour l'ensemble de la population étudiée, le sex-ratio ne différait pas de la valeur attendue. Cependant, lorsque le père ou les deux parents avaient une concentration sanguine en 2,3,7,8-TCDD supérieure à 15 pg TEQ/g de matière grasse, le sex-ratio était significativement différent de celui attendu avec une tendance à donner naissance à plus de filles. Cette tendance dépend de la seule concentration sanguine en 2,3,7,8-TCDD paternelle et son ampleur est fonction de celle-ci. Par ailleurs, cet effet ne se manifeste que chez les sujets âgés de moins de 19 ans au moment de l'exposition et il perdure pour les conceptions survenant 15 ans après l'exposition. Ces données suggèrent donc que la modification du sex-ratio est le résultat de hauts niveaux d'imprégnation au moment de la puberté. Quant au mécanisme, les auteurs évoquent un rapport avec la durée de transit des spermatozoïdes dans l'épididyme, elle-même sous l'influence des hormones sexuelles.

Autres anomalies biologiques chez les enfants exposés

Alaluusua *et al.* (1996) mettent en évidence l'apparition d'anomalies dentaires au niveau des dents de lait, liée à une exposition durant la lactation. Cependant, ils concluent que la contamination de l'enfant par les dioxines *in utero* présente un risque réel, alors que la contamination par le lait serait tout à fait bénigne.

Les autres anomalies biologiques des enfants exposés concernent la thyroïde et la coagulation.

Pour la thyroïde, un nombre important de publications montre une augmentation de la TSH et/ou une diminution de la triiodothyronine (T3) et de la thyroxine (T4) en rapport avec une atteinte intra-utérine (Pluim *et al.*, 1993 ; Feeley, 1995 ; Longnecker *et al.*, 2000) ou durant

la lactation (Nagayama *et al.*, 1998). Il a été suggéré que les atteintes neuro-comportementales sont en fait directement en relation avec l'atteinte thyroïdienne (Hauser *et al.*, 1998).

Pluim *et al.* (1994) ont étudié 32 enfants dans une cohorte hollandaise et ils ont montré une forte corrélation inverse entre les taux de vitamine K et de 2,3,7,8-TCDD chez des enfants de 11 semaines.

Atteinte neuro-comportementale

Concernant l'atteinte neuro-comportementale, la plus grande partie de la littérature concerne les PCB dioxine-like et non les dioxines. Les effets neuro-comportementaux liés à l'allaitement maternel et aux taux de dioxines ne sont pas clairs. Globalement, les enfants nourris au sein ont de meilleures performances que les enfants nourris au biberon.

Toutefois, parmi les enfants allaités, ceux dont les mères ont les taux les plus élevés de dioxines ont de moins bonnes performances (Ilsen *et al.*, 1996).

Immunotératologie

Ce terme désigne les effets d'une exposition toxique *in utero* sur la réponse immunitaire postnatale.

Les seules données cliniques sont celles de Weisglas-Kuperus (1996). Elles ont montré que de jeunes enfants exposés *in utero*, puis nourris au sein, présentaient davantage d'anomalies des sous populations lymphocytaires que des témoins non exposés. En revanche, il n'y avait pas de différence au niveau de l'immunité humorale et de la fréquence des infections respiratoires et ORL.

Lactation

Les taux de dioxines dans le lait maternel ont été étudiés depuis plus de 30 ans et sont en diminution régulière depuis environ 15 ans. En France, l'étude récente sur les laits maternels (INVS/CAREPS, 2000) indique un taux moyen de 16,4 pg TEQ/g de matières grasses. Quels que soient les pays où les études ont été faites, les taux de dioxines des enfants nourris au sein sont deux fois plus élevés que ceux des enfants nourris au biberon et ces taux restent élevés bien au-delà de la puberté. Cependant, à l'heure actuelle, la recommandation est d'encourager l'allaitement maternel malgré les taux de dioxines et de PCB dioxine-like, en raison des bénéfices apportés.

Études chez l'animal

Beaucoup d'études ont été réalisées chez l'animal. Les effets ont été étudiés à des doses inférieures aux doses toxiques pour les animaux adultes, l'exposition des mères à des doses toxiques empêchant la survenue de grossesses menées à terme et l'observation de la descendance (Gray *et al.*, 1995).

DIOXINES

Il faut noter qu'une plus grande résistance des adultes à la toxicité de la 2,3,7,8-TCDD n'est pas associée linéairement à une plus grande résistance de leur descendance aux effets tératogènes de ce toxique (Huuskonen *et al.*, 1994 ; Chahoud *et al.*, 1999).

Les données expérimentales chez l'animal montrent une diminution de l'activité sexuelle lors de l'exposition aux dioxines (Murray *et al.*, 1979 ; Chung et Clemens, 1999).

Chez la rate et la souris femelle la 2,3,7,8-TCDD entraîne des modifications de l'axe hypothalamo-hypophysaire, responsables d'une réduction de la fertilité, sans observation de déficits génétiques chez les nouveau-nés (Chaffin *et al.*, 1996 ; Theobald et Peterson, 1997). Cet effet peut persister plusieurs générations chez le hamster (Wolf *et al.*, 1999). Des études, peu nombreuses sur le sujet, il ressort que le déroulement de la fécondation ne semble pas perturbé à la dose de 2 µg de 2,3,7,8-TCDD/kg (Wolf *et al.*, 1999). Chez les rongeurs mais aussi chez le grand singe, les dioxines ont été incriminées comme agent inducteur d'endométriose (Gibbons, 1993).

Chez le mâle, ni sa fertilité, ni la croissance de sa descendance ne sont altérées, bien qu'on observe une diminution du nombre de spermatozoïdes par éjaculat, ainsi que de leur volume et de leur fréquence (Gray *et al.*, 1995 ; Sommer *et al.*, 1996).

Des effets sur la fertilité, l'importance des portées, la résorption des fœtus et la physiologie ont été observés à 0,1 ainsi qu'à 0,01 µg de 2,3,7,8-TCDD/kg/j mais pas à 0,001 µg (Murray *et al.*, 1979).

En ce qui concerne la nidification, le pourcentage de perte fœtale précoce augmente avec la dose administrée à la mère. Il devient très important quand les doses administrées s'approchent des doses toxiques pour l'adulte de l'espèce considérée (McNulty, 1985). Le rôle des perturbations du contexte hormonal chez la mère comme cause de l'échec de la nidification semble être prépondérant (Rogan *et al.*, 1999), quoiqu'une toxicité vasculaire intraplacentaire ait aussi été décrite (Hurst *et al.*, 1998).

Concernant les effets anatomiques, il semble que les dioxines n'induisent pas une tératogénicité spécifique. Dans une étude de tératologie comparée entre les poissons, les oiseaux et les mammifères, on peut observer des lésions dépendant de l'espèces. Chez le poisson, on observe une forme de "maladie du sac bleu", se manifestant par un œdème du sac vitellin et péricardique, une ischémie et des malformations crâno-faciales. Chez les mammifères on trouve également quelques manifestations structurelles mais la toxicité porte essentiellement sur le développement. Certains auteurs parlent d'un syndrome de dysplasie ectodermique (Peterson *et al.*, 1993).

La 2,3,7,8-TCDD induit des malformations palatines chez les souris. Cependant, celles qui n'expriment pas le récepteur Ah ne sont pas sensibles à l'action tératogène de la 2,3,7,8-TCDD (Peters *et al.*, 1999). En effet, la liaison de la 2,3,7,8-TCDD avec le récepteur Ah lui confère la capacité de modifier l'expression de facteurs de croissance (EGF, TGF α et β) impliqués dans l'organogénèse animale.

DIOXINES

De la même manière, la 2,3,7,8-TCDD induit une hydronéphrose, consécutive à une prolifération anormale de l'épithélium urétéral, liée à des perturbations dans la production du facteur de croissance épithélial (Couture *et al.*, 1990 ; Abbot et Birnbaum, 1990 ; Peters *et al.*, 1999). La 2,3,7,8-TCDD est également responsable d'une atrophie thymique (Huuskonen *et al.*, 1994), d'effets sur les dents à différents degrés (de l'absence d'émail à une désorganisation très importante de tout le tissu dentaire, empêchant la formation de la dent (Alaluusua *et al.*, 1993) et de perturbations dans le développement de la morphologie sexuelle, du fait de son activité antioestrogénique. Ces déficits constatés à la naissance vont se maintenir et s'exprimer pendant et après la puberté.

De manière constante, les travaux de la littérature décrivent de petits poids chez les fœtus exposés à la 2,3,7,8-TCDD, ce fait étant relié négativement à la dose reçue par la mère.

Concernant le développement neurologique, certaines études ont montré des modifications des fonctions d'apprentissage chez le singe et le rat (Schantz *et al.*, 1986 ; Seo *et al.*, 1999 ; Thiel *et al.*, 1994).

3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est une relation entre une dose externe d'exposition à une substance et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

L'INERIS présente en première approche les VTR publiées par l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS. En seconde approche, les VTR publiées par d'autres organismes, notamment Santé Canada, le RIVM et l'OEHHA, peuvent être retenues pour la discussion si des valeurs existent.

Notion de TEF et TEQ

Parmi les PCDD, les congénères chlorés en position latérale (2,3,7,8) sont les plus toxiques. La potentialité toxique de ces congénères peut être exprimée en référence au composé ayant la plus forte toxicité par l'intermédiaire du concept d'équivalent toxique (TEF, toxic equivalent factor). Le TEF est une évaluation de la toxicité d'un congénère particulier. Il 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, le récepteur Ah. Défini à partir des résultats *in vitro* modulés par des données *in vivo*, le TEF est attribué à chaque congénère selon les barèmes internationaux par rapport à celui du congénère le plus toxique (2,3,7,8-TCDD) qui est arbitrairement fixé à 1. A chaque congénère est ainsi attribué un coefficient de toxicité (TEF), qui a été estimé en comparant l'activité du composé considéré à celle de la 2,3,7,8-TCDD. Ces TEF s'appliquent donc aux réponses médiées par le récepteur Ah, cet effet biochimique pouvant être associé à une réponse toxique (Van den Berg *et al.*, 1998).

DIOXINES

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le Programme International sur la Sécurité Chimique (IPCS) ont initié un programme attribuant des TEF aux différents composés. Le TEF est réévalué fréquemment par l'OMS en fonction de l'évolution des connaissances.

Les PCDD sont produites sous forme de mélanges complexes de congénères. Aussi, les valeurs rapportées pour exprimer leur toxicité 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 I-TEQ = S (C_i.I-TEF$_i$)**

Avec 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 ou polychlorodibenzofuranes (sur 135) proposé par l'OTAN en 1988.

Dans la nomenclature de l'OMS - I-TEQ$_{OMS}$- certains TEF ont été modifiés au vu de nouvelles données toxicologiques et y sont ajoutés, depuis 1997, 12 congénères de PCB assimilés aux dioxines (dits PCB "dioxines-like").

Le tableau suivant présente les facteurs d'équivalence pour les PCDD prises en compte pour le calcul du TEQ (INVS, 2000).

Valeurs de facteurs d'équivalent toxique proposées par l'OTAN (1994) et l'OMS (1997) pour les mammifères, humains compris (INVS, 2000) :

Congénères		I-TEF$_{OTAN}$	I-TEF$_{OMS}$
PCDD	2,3,7,8-TCDD	1	1
	1,2,3,7,8 -PeCDD	0,5	1
	1,2,3,4,7,8-HxCDD	0,1	0,1
	1,2,3,6,7,8-HxCDD	0,1	0,1
	1,2,3,7,8,9-HxCDD	0,1	0,1
	1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0,01	0,01
	OCDD	0,001	0,0001

DIOXINES

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
2,3,7,8-TCDD	ATSDR	Orale (aigu)	30	MRL = 2.10^{-4} µg/kg/j	1998
		Orale (intermédiaire)	30	MRL = 2.10^{-5} µg/kg/j	1998
		Orale (chronique)	90	MRL = 1.10^{-6} µg/kg/j	1998
Dioxines et composés dioxine like	OMS	Inhalation / Orale via la chaîne alimentaire après dépôt	10	DJA = 1 à 4.10^{-6} µg TEQ/kg/jour =	2000

Le 30 mai 2001, le comité scientifique de l'alimentation humaine (CSAH) a adopté un avis sur l'évaluation des risques des dioxines, furannes et PCB de type dioxines, dans lequel il fixe une dose hebdomadaire tolérable (DHT) de 14 pg OMS-TEQ/kg de poids corporel. Le comité mixte d'experts FAO/OMS pour les additifs et les contaminents, le JEFCA, a aussi déterminé une dose mensuelle tolérable provisoire (DMTP) de 70 pg/kg de poids corporel qui sera prise en compte dans le travail d'expertise demandé par la Commission européenne à l'ensemble des états membres (ARET, 2004).

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Seule l'US EPA donne une valeur toxicologique de référence pour des effets sans seuil. Il faut cependant noter que cette valeur est issue de la version de septembre 2000 du "Rapport de réévaluation des risques pour la 2,4,7,8-TCDD et les composés apparentés" (EPA/600/P-00/001Bg) et que cette dernière version a un statut de version préliminaire.

L'US EPA suggère l'utilisation d'une valeur de 1.10^{-3} par pg/TEQ/kg p.c./jour comme estimation majorante du risque de survenue de cancer.

Cette valeur en projet est indiquée ici à titre exceptionnel, dans la mesure où elle est déjà utilisée au niveau national dans des études d'impact sanitaire.

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'ATSDR propose un MRL de 2.10^{-4} µg/kg/jour pour une exposition aiguë au 2,3,7,8-TCDD par voie orale (1998).

Cette valeur a été établie en se basant sur une étude d'immunotoxicité chez la souris. La résistance à l'infection, par le virus *Influenza A*, a été testée chez des souris $B_6C_3F_1$ exposées

DIOXINES

par gavage à une dose unique de 0 - 0,001 - 0,005 - 0,01 - 0,05 ou 0,1 µg/kg de 2,3,7,8-TCDD. Un NOAEL de 0,005 µg/kg a été défini (Burleson *et al.*, 1996).

Facteurs d'incertitude : un facteur 30 a été appliqué. Un facteur 3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité humaine.

Note : 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 véhicule huileux, plus élevée que dans l'alimentation.

Calcul : MRL = 0,005 x 1/3 x 1/10 x 1/0,7 = $2,38.10^{-4}$ µg/kg/jour (arrondi à 2.10^{-4})

L'ATSDR propose un MRL de 2.10^{-5} µg/kg/jour pour une exposition intermédiaire au 2,3,7,8-TCDD par voie orale (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 µg/kg/jour de 2,3,7,8-TCDD. Un NOAEL de 0,0007 µg/kg a été défini (DeCaprio *et al.*, 1986).

Facteurs d'incertitude : un facteur 30 a été appliqué. Un facteur 3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité humaine.

Calcul : MRL = 0,0007 x 1/3 x 1/10 = $2,33.10^{-5}$ µg/kg/jour (arrondi à 2.10^{-5} µg/kg/jour)

L'ATSDR propose un MRL de 1.10^{-6} µg/kg/jour pour une exposition chronique au 2,3,7,8-TCDD par voie orale (1998).

Cette valeur a été établie en se basant sur une étude de toxicité sur la reproduction chez des singes rhésus, sur une durée de 16,2 +/- 0,4 mois. Les singes étaient nourris avec une alimentation contenant des doses de 0 - 5 ou 25 ppt de 2,3,7,8-TCDD. Un NOAEL de 5 ppt a été défini (Schantz *et al.*, 1992).

Facteurs d'incertitude : un facteur 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 et un facteur 10 pour la variabilité humaine.

Calcul :

Facteur de conversion permettant de passer d'une dose exprimée en ppt dans l'alimentation à une dose exprimée en µg/kg de poids corporel :

Les auteurs ont estimé que la dose totale ingérée sur 16,2 mois (492 jours) était de 59,6 ng/kg pour une dose de 5 ppt dans l'alimentation.

La dose journalière est donc : 59,6 ng/kg / 492 jours = 0,12 ng/kg/jour = $1,2.10^{-4}$ µg/kg/jour

DIOXINES

MRL = $1,2.10^{-4}$ x 1/3 x 1/3 x 1/10 = $1,33.10^{-6}$ µg/kg/jour (arrondi à 1.10^{-6})

L'OMS propose une DJA de 1 à 4 pg (1 à 4.10^{-6} µg) TEQ/kg/j (2000)

Lors de la réévaluation du risque des dioxines pour la santé en 1998 (Van Leeuwen *et al.*, 2000a ; Van Leeuwen et Younes, 2000b), il a été conclu que les données humaines ne se prêtaient pas à la détermination d'une TDI (tolerable daily intake), ou DJA (dose journalière admissible). En conséquence, la TDI est basée sur des données animales. On estime que les apports journaliers chez l'homme, correspondant à des charges corporelles similaires à celles associées avec des LOAELs chez le rat et le singe, sont de l'ordre de 14 à 37 pg/kg de poids corporel. En appliquant un facteur d'incertitude de 10 à cette fourchette de LOAELs, on a établi une TDI exprimée comme une fourchette allant de 1 à 4 pg équivalent toxique par kg de poids corporel, pour les dioxines et les composés dioxine-like (OMS, 2000).

3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Dibenzodioxines polychlorées et dibenzofuranes polychlorés	Santé Canada	Orale	100	DJA = 10^{-5} µg TEQ / kg/j	1989
Dibenzodioxines polychlorées, dibenzofuranes polychlorés et PCBs coplanaires	RIVM	Orale	10	TDI = 1 à 4.10^{-6} µg/kg/j	2001
Dibenzodioxines polychlorées et dibenzofuranes polychlorés	OEHHA	Inhalation	100	REL = 4.10^{-5} TEQ µg/m^3	2003
		Orale	100	REL = 10^{-5} TEQ µg/kg/j	2003

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année de révision
2,3,7,8- Tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine	OEHHA	Inhalation	ERU_i = 38 (µg/m^3)$^{-1}$	2003
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzo-*p*-dioxine			ERU_i = 19 (µg/m^3)$^{-1}$	
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzo-*p*-dioxine			ERU_i = 3,8 (µg/m^3)$^{-1}$	
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzo-*p*-dioxine			ERU_i = 3,8 (µg/m^3)$^{-1}$	

DIOXINES

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année de révision
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzo-*p*-dioxine			ERU_i = 3,8 $(\mu g/m^3)^{-1}$	
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzo-*p*-dioxine			ERU_i = 0,38 $(\mu g/m^3)^{-1}$	
1,2,3,4,5,6,7,8-Octachlorodibenzo-p-dioxine			$ERU_i = 3{,}8.10^{-2}$ $(\mu g/m^3)^{-1}$	
2,3,7,8- Tétrachlorodibenzo-p-dioxine			$ERU_o = 1{,}3.10^5$ $(mg/kg/j)^{-1}$	
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzo-p-dioxine			$ERU_o = 6{,}5.10^4$ $(mg/kg/j)^{-1}$	
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzo-p-dioxine			$ERU_o = 1{,}3.10^4$ $(mg/kg/j)^{-1}$	
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzo-p-dioxine	OEHHA	Orale	$ERU_o = 1{,}3.10^4$ $(mg/kg/j)^{-1}$	2003
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzo-p-dioxine			$ERU_o = 1{,}3.10^4$ $(mg/kg/j)^{-1}$	
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzo-p-dioxine			$ERU_o = 1{,}3.10^3$ $(mg/kg/j)^{-1}$	
1,2,3,4,5,6,7,8-Octachlorodibenzo-p-dioxine			$ERU_o = 1{,}3.10^2$ $(mg/kg/j)^{-1}$	

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

Santé Canada propose une DJA de 10^{-5} µg TEQ/ kg/j (1989).

Cette valeur est basée sur les résultats de deux études montrant qu'à la dose quotidienne de 1 ng/kg sur toute la vie, la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine n'a pas d'effet sur l'incidence du cancer chez les rongeurs (IARC, 1987) et n'influe pas sur la fertilité, l'importance des portées, la résorption des fœtus et la physiologie des rats exposés à cette dose pendant trois générations (Murray *et al.*, 1979). Santé Canada considère que cette dose correspond à la concentration sans effet nocif observé de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine.

Facteur d'incertitude : un facteur 100 est appliqué pour la variabilité inter et intra-spécifique.

Calcul : 1 ng/kg/j x 1/100= 10 pg/kg/j = 10^{-5} µg/kg/j

Le RIVM propose une TDI de 1 à 4.10^{-6} µg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur est celle recommandée par l'OMS IPCS en 1998.

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est élevée.

L'OEHHA propose un REL de 4.10^{-5} µg/m^3 pour une exposition chronique par inhalation et un REL de 10^{-5} µg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale (2003).

Ces deux valeurs sont issues d'une étude de toxicité chronique chez le rat exposé à la 2,3,7,8-TCDD via l'alimentation à des doses de 1, 10 ou 100 ng/kg/j durant deux ans (Kociba *et al.*, 1978). A la dose de 100 ng/kg/j, divers effets ont été notés, notamment une augmentation de

DIOXINES

la mortalité, un amaigrissement, une augmentation de l'excrétion des porphyrines et de l'acide delta aminolévulinique urinaires, 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 décelée dans le foie. A 10 ng/kg/j, les effets étaient moindres, avec toujours des lésions hépatiques et pulmonaires. La dose de 1 ng/kg/j n'a pas produit d'effets toxiques décelables et est donc considérée comme un NOAEL dans cette étude.

Facteurs d'incertitude : un facteur 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 :0,001 µg/kg/j x 1/100 = 10 pg/kg/j = 10^{-8} mg/kg/j = 10^{-5} µg/kg/j

Pour le calcul de la valeur par inhalation, une extrapolation voie à voie a été effectuée, en utilisant un facteur de 3 500 µg/m^3 par mg/kg/j.

Calcul : 10^{-8} mg/kg/j x 3 500 µg/m^3= 3,5.10^{-5} µg/m^3 (arrondi à 4.10^{-5})

L'OEHHA propose un ERU_i et un ERU_o pour chaque dibenzodioxine polychlorée (2003).

Ces valeurs sont issues des données de cancer hépatique (adénomes et carcinomes) obtenues chez les souris mâles au cours de l'étude de cancérogénèse du NTP (1982). 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 (CDHS, 1986).

Deux fois par semaine, les souris mâles ont reçu de la 2,3,7,8-TCDD par gavage (véhicule utilisé : huile de maïs : acétone en proportion 9:1) aux doses de 0,005 - 0,025 ou 0,25 µg/kg. L'incidence des tumeurs est reportée ci-dessous.

Dose (µg/kg/semaine)	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

Les données d'exposition expérimentales ont été converties en équivalent chez l'homme en utilisant des facteurs d'échelle appropriés et en postulant que les absorptions orale et respiratoire sont équivalentes, 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

DIOXINES

journalière par voie orale. Les doses totales hebdomadaires ont été moyennées sur la semaine entière pour obtenir les doses journalières d'exposition.

Produit	Animal	Doses expérimentales (µg/kg/sem)	Doses calculées (µg/kg/j)	Concentration dans l'air pour une exposition équivalente chez l'homme (µg/m^3)
TCDD	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 multiétape linéarisé (GLOBAL79) pour aboutir au calcul d'un excès de risque cancérigène par inhalation chez l'homme. L'excès de risque a été estimé à 38 (µg/m^3)$^{-1}$ par inhalation et à 1,3.10^5 (mg/kg/j)$^{-1}$ par voie orale pour la 2,3,7,8-TCDD (CDHS, 1986).

Les excès de risque pour les autres dioxines ont été calculés en appliquant des facteurs d'équivalence toxiques (TEF). L'OEHHA (2003) préconise désormais d'utiliser les TEF définis par Van den Berg *et al.* en 1998 (voir tableau des TEF plus haut).

4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de ce document est d'estimer les effets à long terme sur la faune et la flore, les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aigüe ne sont pas fournis. Lorsque l'écotoxicité chronique n'est pas suffisamment connue, les résultats d'écotoxicité aigus sont présentés et peuvent servir de base pour l'extrapolation des effets à long terme.

4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

Les données d'écotoxicité sont relativement peu nombreuses, et celles qui existent sont peu fiables. En effet, compte tenu des coûts d'analyses chimiques extrêmement élevés, les validations de concentrations d'exposition ne sont que rarement fournies dans les articles scientifiques publiés. Les progrès récents en matière de détermination des congénères spécifiques à des coûts moins élevés permettront peut-être dans un avenir proche de disposer de données plus fiables.

DIOXINES

4.1.1 Organismes aquatiques

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (µg/L)	Référence
Poissons	*Oncorhynchus mykiss*	CL_{50} 96 h	0,001	Helder, 1981
	Oryzias latipes	CL_{50} 13 j	0,013	Wisk et Cooper, 1990

4.1.2 Organismes terrestres

Deux données jugées fiables ont pu être relevées dans la littérature scientifique.

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (µg/L)	Référence
Amphibiens	*Bufo americanus*	CL_{50} 24 h	0,3	Jung et Walker, 1997
	Rana pipiens stade larvaire	CL_{50} 24 h	3	Jung et Walker, 1997

4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

4.2.1 Organismes aquatiques

Il existe un certain nombre de résultats d'essai de toxicité chronique mais généralement sur des stades larvaires ; ces résultats ne sont pas validés au niveau des concentrations effectives d'exposition, et ne sont par conséquent pas rapportés dans cette fiche.

4.2.2 Organismes terrestres

Aucune donnée fiable n'a pu être relevée dans la littérature scientifique.

5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

5.1 Classification - Milieu de travail

France :

- Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive européenne 2004/73/CE de la Commission du 29 avril 2004 portant la 29è adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

DIOXINES

Non concerné.:

5.2 Nomenclature Installations classées (IC)

France :

- Décret n°53-578 du 20 mai 1953 modifié relatif à la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement mise à jour par le Ministère de l'écologie et du développement durable « Nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement » (2002).

La liste des rubriques mentionnées est indicative et ne se veut pas exhaustive.

Rubriques : 150-1 – 2910

5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France

Notes documentaires INRS ND 2098 (2004) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France" et ND 2190-191-03 "Indices biologiques d'exposition".

- **Air :** Non concerné
- **Indices biologiques d'exposition :** non concerné

5.4 Valeurs utilisées pour la population générale

5.4.1 Qualité des eaux de consommation

France :

- Décret n° 2001 – 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

  Non concerné.

UE :

- Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998).

  Non concerné.

OMS :

- Directives de qualité pour l'eau de boisson (2004)

  Non concerné.

DIOXINES

5.4.2 Qualité de l'air

France :

- Arrêté ministériel du 20 septembre 2002 relatif aux installations d'incinération et de co-incinération de déchets dangereux. Les dispositions de cet arrêté sont applicables depuis sa publication au journal officiel (01/12/2002) pour les nouvelles installations, et à compter du 28 décembre 2005 pour les installations existantes.

Valeur limite d'émission en dioxines : 0,1 ng/Nm^3 en moyenne sur une période d'échantillonnage de six heures minimum et huit heures maximum.

Valeur limites des émissions atmosphériques (moyennes journalières) pour les dioxines et furanes (PCDD/F) : 0,1 ng I-TEQ$_{OTAN}$/m^3

L'I-TEQ$_{OTAN}$ étant le résultat de la somme pondérée des TEF pour 7 congénères de PCDD (sur 75) et 10 de PCDF (sur 135) proposé par l'OTAN en 1988 (INVS, 2003).

- Décret n°2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

  Non concerné.

- Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

  Non concerné.

UE :

- Directive 1999/CE du Conseil du 22 avril 1999 relative à la fixation de valeurs limites pour l'anhydride sulfureux, le dioxyde d'azote et les oxydes d'azote, les particules et le plomb dans l'air ambiant (CE, 1999).

  Non concerné.

- Directive 2000/69/CE du 16 novembre 2000 concernant les valeurs limites pour le benzène et le monoxyde de carbone dans l'air ambiant (CE, 2000).

Valeur limite d'émission en dioxines : 0,1 ng/m^3

- Directive 2002/3/CE du Conseil du 12 février 2002 relative à l'ozone dans l'air ambiant.

  Non concerné.

- Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant (CE, 2004).

  Non concerné

DIOXINES

OMS :

- Directives de qualité pour l'air (2000).

  Non concerné.

5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Milieux Biologiques	Valeurs de référence
Sang	20 à 40 pg TEQ/g de matière grasse*
Urine	Non disponible
Cheveux	Non disponible
Placenta	Non disponible

*Données issues de Finlande, Allemagne et Espagne. Évaluations dans la population générale.

5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS

Compte tenu du faible nombre de résultats d'essai de toxicité validés, l'INERIS ne propose pas de concentrations sans effet prévisible pour l'environnement pour les dioxines.

6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

6.1 Familles de substances

Éthers aromatiques chlorés.

Deux groupes voisins appartenant à cette famille sont connus sous le nom de dibenzo-p-dioxines polychlorés (PCDD) et dibenzofuranes polychlorés (PCDF). Ils comprennent 210 composés individuels appelés congénères, 75 PCDD et 135 PCDF. L'analyste regroupe généralement sous l'appellation « dioxines » les 7 dibenzo-p-dioxines tétrachlorées à octachlorées substituées en 2, 3, 7, 8 qui sont les plus recherchées au regard de leur activité toxicologique ; les 10 dibenzofuranes analogues leurs sont en général associés.

6.2 Principes généraux

Peu de temps après la mise au point des premiers processus analytiques, l'utilisation des résultats dans un contexte contradictoire très médiatisé a conduit à porter cette problématique en normalisation avec pour résultat une faible variété de méthodes.

DIOXINES

6.2.1 Eau

Prélèvement

Le prélèvement sur site est réalisé suivant des techniques classiques d'échantillonnage des eaux, mettant en œuvre des prélèvements extemporanés ou continus asservis au débit sur un période de référence. Au regard des faibles taux de contamination que l'on peut être amené à rechercher, il convient de porter une attention particulière :

- au conditionnement préalable des flacons, rincés avec un solvant « pour analyse de résidus », et/ou calcinés,
- à la nature du système de bouchage, en général un bouchon en TEFLON®, ou un bouchon protégé par une membrane d'aluminium calciné,
- à la réalisation de blancs démontrant l'absence de contamination par le processus de prélèvement.

Au regard de la réactivité chimique des molécules, il convient de protéger les prélèvements de la lumière et de les conserver au froid. Un cycle analytique rapidement engagé est un gage de qualité des mesures.

Des étalons internes radio marqués sont ajoutés en fin de prélèvement afin de garantir le caractère quantitatif de l'étape d'extraction subséquente.

Si les eaux contiennent des matières en suspension visibles, il conviendra de les séparer par filtration. La matière solide et le filtrat seront ensuite extraits séparément et les extraits rassemblés ou non pour la phase d'identification et de quantification.

Extraction

Deux techniques d'extraction principales sont décrites :

- l'extraction sur phase solide, exclusivement sur disque, suivie d'une extraction du disque en appareil de Soxhlet, au toluène,
- l'extraction liquide/liquide en ampoule à décanter, à l'aide de toluène ou de dichlorométhane.

L'extraction est toujours suivie d'une purification de l'extrait, par extraction acide et/ou basique en retour, ou par passage sur un support actif adapté à la gamme d'interférents à éliminer, puis d'une concentration. Le rendement de l'étape de purification peut être contrôlé par l'addition préalable d'étalons internes radio marqués différents de ceux ajoutés avant l'extraction.

Dosage

Le dosage débute toujours par une étape d'identification qui est réalisée après séparation par chromatographie en phase gazeuse sur une colonne apolaire dont la longueur, le diamètre et

DIOXINES

l'épaisseur de film sont adaptés au type de réponse recherchée, somme des composés, ou quantification par isomères.

On identifie les PCDD/PCDF par comparaison du temps de rétention de chaque pic avec celui de composés de référence, et par le rapport d'abondance isotopique de deux ions de masses exactes isolés spécifiquement du courant ionique total, avec le rapport théorique ou celui observé sur l'étalon.

La grande majorité des méthodes imposent une résolution de l'appareillage de SM au moins égale à 10 000.

La quantification est ensuite réalisée selon une des trois méthodes suivantes :

- la dilution isotopique pour les composés dont les analogues marqués ont été ajoutés en début de traitement,
- l'étalonnage interne pour les composés dont l'analogue radio marqué n'a pas été introduit, mais qui appartiennent à une famille représentée parmi les composés marqués : la réponse du composé à quantifier sera assimilée à la réponse du composé marqué appartenant à la même famille,
- l'utilisation des facteurs de réponse obtenus lors de l'étalonnage pour des composés de même niveau de chloration, lorsque l'on réalise un dosage en globalité sur un niveau de chloration.

Les PCB, les PCB méthoxylés ou hydroxylés, les PBDE, les HAP chlorés ainsi que les pesticides chlorés sont les interférents les plus fréquemment rencontrés.

6.2.2 Air

Prélèvement

Pour les émissions de sources fixes, trois méthodes de prélèvement existent :

- la méthode à filtre et condenseur, permettant de recueillir séparément condensats, poussières, aérosols et fraction gazeuse, en utilisant un piège froid, un filtre en fibre de verre ou quartz et un support adsorbant solide,
- la méthode à dilution, permettant de collecter la fraction particulaire sur un filtre en fibre de verre ou quartz et la fraction gazeuse sur mousse PU,
- la méthode à sonde refroidie, permettant de recueillir séparément, après avoir séparé les différentes phases de l'aérosol, les condensats, puis la fraction particulaire fine sur un filtre en fibre de verre ou quartz et enfin la fraction gazeuse par barbotage dans un solvant.

Dans les trois cas, le gaz est prélevé dans le conduit de manière isocinétique. Avant le prélèvement, des PCDD/PCDF marqués au ^{13}C sont déposés sur les éléments de captation dans le but de vérifier l'aspect quantitatif de la chaîne de prélèvement et analyse. Le montage et

le démontage des systèmes de prélèvements obéissent à un protocole très strict dans le but d'éviter les pertes et contaminations.

Pour l'air ambiant, la méthode vise le dépôt ambiant total, gazeux, particulaire et humide. Les précipitations et les dépôts aériens sont collectés à l'aide d'un flacon récupérateur, ou de cinq flacons constituant le système de prélèvement de Bergerhoff sur une durée de 30 jours. L'échantillon issu de cette collecte peut être aqueux, suivant la pluviométrie observée pendant la période de collecte.

Extraction

Les supports solides issus de la collecte d'échantillons d'air sont extraits à l'aide de toluène ou de dichlorométhane en appareil de Soxhlet, ou en appareil de Dean-Stark si le protocole de prélèvement n'a pas permis de séparer au préalable l'humidité par un prélèvement spécifique des condensats.

Les condensats et autres spécimens aqueux sont extraits de manière analogue à celle décrite pour les eaux.

Les extraits obtenus sont purifiés comme les extraits issus des échantillons aqueux.

Les barbotages en solvant sont traités comme des extraits et purifiés après addition des étalons radiomarqués permettant de s'assurer de la bonne exécution de cette étape.

Dosage

Méthodes identiques à celles mises en œuvre sur les extraits obtenus à partir d'échantillons aqueux.

6.2.3 Sols

Prélèvement

Les traitement des sols et boues nécessite la détermination de la teneur en matières sèches, puis l'essorage de l'échantillon, et si nécessaire une homogénéisation. Le séchage, quelle que soit la méthode mise en œuvre, étuve ou lyophilisation, est une source potentielle de pertes et de contaminations croisées, c'est pourquoi il n'est généralement pas recommandé.

Extraction

La fraction solide est extraite en Soxhlet-Dean-Stark par du toluène.

La fraction aqueuse est soit éliminée, soit traitée comme un échantillon d'eau. Toute fraction liquide non aqueuse recueillie au cours de l'essorage est jointe à l'extrait toluène.

L'extrait est ensuite purifié de manière analogue à celles décrites précédemment.

Le rendement de cette étape est contrôlé par l'ajout en début de séquence d'homologues radio marqués.

DIOXINES

Dosage

Méthodes identiques à celles mises en œuvre sur les extraits obtenus à partir d'échantillons aqueux.

6.3 Principales méthodes

6.3.1 Présentation des méthodes

A/ NF EN 1948-1 : Émissions de sources fixes - Détermination de la concentration en PCDD/PCDF - Partie 1 : prélèvement

Domaine d'application

La partie 1 de la norme spécifie 3 procédures de prélèvement des PCDD/PCDF, pour des sources fixes émettant à un niveau des 0,1 ng I-TEQ/m^3. Son utilisation ne se conçoit que suivie de celle des parties 2 et 3.

Principe

Trois méthodes de prélèvement, considérées comme comparables au niveau de contamination cité ci-dessus, et pour des fumées contenant entre 1 mg/m^3 et 15 mg/m^3 de poussières :

- la méthode à filtre et condenseur, permettant de recueillir séparément condensats, poussières, aérosols et fraction gazeuse, en utilisant un piège froid, un filtre en fibre de verre ou quartz et un support adsorbant solide, mousse PU, résine XA-D2®, Florisil®, ou PORAPAK PS®,
- la méthode à dilution, permettant de collecter la fraction particulaire sur un filtre en fibres de verre ou quartz et la fraction gazeuse sur mousse PU,
- la méthode à sonde refroidie, permettant de recueillir séparément chaque constituant de l'aérosol après les avoir séparés : tout d'abord les condensats, puis la fraction particulaire fine sur un filtre en fibre de verre ou quartz, et enfin la fraction gazeuse par barbotage dans un solvant.

Dans les trois cas, le gaz est prélevé dans le conduit de manière isocinétique. Avant le prélèvement, des PCDD/PCDF marqués au ^{13}C sont déposés sur les éléments de captation dans le but de vérifier l'aspect quantitatif de la chaîne de prélèvement et analyse. Le montage et le démontage des systèmes de prélèvements obéissent à un protocole très strict dans le but d'éviter les pertes et contaminations.

Les spécimens et le matériel non rincé doivent être conservés à l'abri de la lumière, au froid (< + 4 °C), et engagées en extraction dans les 24 h suivant le prélèvement.

Interférences

Dans tous les cas, un blanc de contrôle incluant un test d'étanchéité sera réalisé afin de s'assurer de la non-contamination des matériels. Il convient également que la solution de

DIOXINES

marquage contienne 4 % de tétradécane comme solvant de retenue pour éviter les pertes lors du prélèvement. Comme lors de prélèvement d'autres composés à l'état gazeux, l'humidité des gaz peut perturber le prélèvement : il convient donc d'y remédier en plaçant des desséchants.

Pour les prélèvements en impacteur (barbotage solvant) ou pour le nettoyage des dispositifs de prélèvement, tous les solvants utilisés doivent être de qualité « pour analyse de résidus ».

Chaque méthode est assortie de prescriptions spécifiques visant à assurer l'absence d'artefacts de prélèvement :

- méthode à filtre et condenseur : maintien du filtre au-dessous de 125 °C, mais au-dessus du point de rosée des gaz, maintien des gaz après le filtre en dessous de 20 °C, parmi d'autres,
- méthode à dilution : maintien du filtre au-dessous de 40°C, mais au-dessus du point de rosée des gaz, parmi d'autres,
- méthode à sonde refroidie : maintien des gaz en aval de la sonde refroidie en dessous de 20 °C, parmi d'autres.

B/ NF EN 1948-2 : Émissions de sources fixes - Détermination de la concentration massique en PCDD/PCDF - Partie 2 : extraction et purification

Domaine d'application

La partie 2 de la norme spécifie les méthodes de traitement des spécimens prélevés suivant la norme NF EN 1948-1 en vue d'obtenir des extraits purifiés destinées aux analyses d'identification et de quantification.

Principe

L'obtention d'extraits à partir des spécimens est basée sur l'extraction liquide/solide au Soxhlet pour les filtres et les supports solides, et sur l'extraction liquide/liquide pour les condensats.

Le but principal de la procédure de purification est d'éliminer les composés présents dans la matrice qui pourraient, par surcharge, perturber la méthode de séparation, influer sur l'identification ou fausser la quantification des PCDD/PCDF.

L'extraction des filtres est réalisée au Soxhlet à l'aide de toluène.

Celle des supports solides tels que mousse PU, résine XA-D2® , ou PORAPAK PS®, au Soxhlet à l'aide de toluène pendant 20 h, en prenant soin d'éliminer l'eau à l'aide d'un séparateur Dean-Stark.

Celle du FLORISIL® nécessite une élution préalable au dichlorométhane sur colonne de verre.

DIOXINES

Les condensats sont soumis à trois extractions liquide/liquide successives à l'aide de toluène ou de dichlorométhane dans un rapport de 20 volumes de condensat pour 1 volume de solvant au maximum.

Les surfaces intérieures des appareils de prélèvement doivent être rincées tout d'abord au méthanol ou éventuellement à l'acétone, puis au toluène. Les rinçages sont des spécimens qu'il convient de concentrer, de purifier et de soumettre à analyse.

Après concentration de chaque extrait en présence d'un solvant de garde, on passe à l'étape de purification, pour laquelle les méthodes suivantes sont proposées :

- perméation de gel,
- chromatographie liquide sur colonne multi-couches de fonctionnalisations différentes,
- chromatographie liquide sur colonne d'alumine modifiée, acide ou basique,
- chromatographie d'adsorption sur colonne de charbon actif.

La concentration finale, effectuée en évaporateur rotatif, à contre-courant ou sous courant de gaz inerte, amène le volume de l'extrait purifié à 200 µL, de manière à atteindre des concentrations en PCDD/PCDF compatibles avec les procédures analytiques appliquées subséquemment.

Interférences

Les principales difficultés rencontrées lors de ces deux étapes résident dans la perte de substance à doser au cours des manipulations, et dans des contaminations par le matériel ou l'ambiance du laboratoire.

La première est maîtrisée par l'ajout de composés marqués agissant comme des traceurs au cours des opérations successives, et dont on déterminera les taux de réapparition (ou récupération) en final, la deuxième par l'emploi exclusif de solvants de qualité « pour analyses » de résidus, et un nettoyage très soigneux de tout le matériel, validé par des blancs de réactifs et des blancs d'appareillage.

Toutefois, si l'installation industrielle dans laquelle les spécimens ont été prélevés comprenait un épurateur utilisant du coke ou du charbon actif, les spécimens seront très chargés en eau, qu'il convient d'éliminer par lyophilisation ou entraînement azéotropique. Cette étape doit faire l'objet d'une validation particulière.

C/ NF EN 1948-3 : Émissions de sources fixes - Détermination de la concentration en PCDD/PCDF - Partie 3 : identification et quantification.

Domaine d'application

La partie 3 de la norme spécifie les méthodes d'analyse des extraits réalisés et purifiés suivant la norme NF EN 1948-2 en vue de l'identification et de la quantification.

DIOXINES

Les résultats d'études intralaboratoire sur l'ensemble des trois parties de la norme sont (les indices a, b et c se rapportent à l'installation industrielle examinée) :

- pour la méthode filtre/condenseur :
[a]0,04 ± 0,06 ng I-TEQ/m^3 et [b]0,030 ± 0,014 ng I-TEQ/m^3,

- pour la méthode à dilution :
[a]0,19 ± 0,13 ng I-TEQ/m^3 , [b]0,040 ± 0,016 ng I-TEQ/m^3 et [c]0,10± 0,08 ng I-TEQ/m^3

- pour la méthode à sonde refroidie :
[b]0,041 ± 0,011 ng I-TEQ/m^3 et [c]0,13 ± 0,02 ng I-TEQ/m^3

Les résultats d'études inter laboratoire sur l'ensemble des trois parties de la norme sont, pour l'ensemble des trois méthodes appliquées simultanément au site [b] :

0,035 ± 0,05 ng I-TEQ/m^3

Les limites de détection observées lors des mêmes essais interlaboratoires varient entre 0,1 et 8,8 pg/m^3 suivant les composés et les matrices.

Principe

La méthode d'identification et de quantification repose sur l'utilisation de la chromatographie en phase gazeuse combinée avec la dilution isotopique.

Les paramètres de chromatographie en phase gazeuse donnent des informations permettant l'identification des isomères de position au sein d'un même degré de chloration, les paramètres de spectrométrie de masse, quant à eux, conduisant à différencier les congénères de degrés de chloration différents.

Des critères de qualité minimum régissent l'acceptation de l'attribution d'un pic à un congénère ; le rapport signal/bruit doit être supérieur à 20 sur les composés marqués pour permettre une quantification.

Le taux de réapparition (récupération) des composés marqués est un critère de validation des opérations effectuées en amont de l'analyse.

Aucun mode d'analyse, scrutation d'ions spécifique ou autre n'est prescrit dans la partie normative. Seule l'annexe E informative suggère une résolution minimale de 6 000 à 10 000 pour le réglage du spectromètre de masse.

Interférences

Les interférents peuvent être des composés ayant des propriétés chimiques et physiques similaires : PCB, PCB méthoxylés ou hydroxylés, les polychloronaphtalènes, les PBDE, ainsi que leurs homologues mixtes chlorés/bromés et ceux des PCDD/PCDF.

Des interférences peuvent également être observées dans la phase d'ionisation, pendant laquelle des espèces isotopiques très proches peuvent conduire à un chevauchement.

DIOXINES

D/ ISO 18073 (avril 2004) : Qualité de l'eau - Dosage des tétra- à octadioxines chlorées et furanes - Méthode par dilution d'isotopes HCPG/SM.

Domaine d'application

La norme s'adresse aux échantillons aqueux, eaux et eaux usées contenant moins de 1 % de matière solide.

Principe

L'analyse est réalisée en cinq étapes : extraction, purification, concentration, identification, quantification. Avant l'extraction, on ajoute à l'échantillon une quantité connue d'homologues marqués par des isotopes stables des PCDD/PCDF recherchés. On utilise au moins un étalon marqué par groupe d'homologues non marqués tétra- à octasubstitués. Ils serviront de traceurs pour les opérations de préparation.

Extraction :
Si l'échantillon est limpide, il est extrait par du dichlorométhane en ampoule à décanter (LLE), ou par passage sur un disque d'extraction en phase solide (disque SPE) ; Si des particules sont visibles, l'échantillon est d'abord filtré à l'aide d'un filtre en fibre de verre. Le filtre est extrait en Soxhlet par du toluène, le filtrat subit la procédure décrite précédemment, et les deux extraits sont réunis avant concentration.

Purification :
Afin d'éliminer les interférents, on procède à une ou plusieurs des purifications suivantes : extraction inverse à l'eau acide ou basique, chromatographie par perméation sur gel, sur alumine, sur gel de silice, sur FLORISIL®, ou sur charbon actif. On peut également isoler les isomères recherchés par HPLC équipée d'un collecteur de fractions. Si l'on met en œuvre cette dernière technique, il est toute fois nécessaire de procéder à la concentration et au changement de solvant au préalable.

Concentration :

La concentration est tout d'abord réalisée à l'aide d'un appareil rotatif, d'un appareil de Kuderna-Danish ou d'un ballon muni d'une colonne de Snyders, jusqu'à atteindre un volume de 10 mL ou de 0,5 mL dans le cas de l'évaporateur de Kuderna-Danish.

On poursuit ensuite par une concentration sous flux d'azote, de manière à obtenir un extrait final de 10 µL dans le nonane.

Identification :

L'identification est réalisée après séparation par chromatographie en phase gazeuse sur une colonne apolaire dont la longueur, le diamètre et l'épaisseur de film sont adaptés au type de réponse recherchée, somme des composés, ou quantification par isomères. On identifie les PCDD/PCDF par comparaison du temps de rétention de chaque pic avec celui de composés de référence, et par le rapport d'abondance isotopique de deux ions de masses

DIOXINES

exactes scrutés spécifiquement, avec le rapport théorique ou celui observé sur l'étalon. La résolution de l'appareillage de SM doit être au moins égale à 10 000, ou à 6 000 si l'absence d'interférents est démontrée.

La méthode fournit des limites prédéfinies permettant l'identification.

Quantification : trois méthodes sont proposées :

La dilution isotopique pour les composés dont les analogues marqués ont été ajoutés en début de traitement.

L'étalonnage interne pour les composés dont l'analogue marqué n'a pas été introduit, mais qui appartiennent à une famille représentée parmi les composés marqués : la réponse du composé à quantifier sera assimilée à la réponse du composé marqué appartenant à la même famille.
L'utilisation des facteurs de réponse obtenus lors de l'étalonnage pour des composés de même niveau de chloration, lorsque l'on réalise un dosage en globalité sur un niveau de chloration.

Interférences

Les PCB, les PCB méthoxylés ou hydroxylés, les PBDE, les HAP chlorés ainsi que les pesticides chlorés sont les interférents les plus fréquemment rencontrés.

Il est nécessaire de réaliser des blancs pour démontrer l'absence de contamination des matériaux utilisés au cours des étapes de préparation et d'analyse. Comme il est difficile de disposer d'une matrice de référence contenant les mêmes interférents que l'échantillon à analyser, il est admis d'utiliser une eau pure de référence.

Une traçabilité très étroite du matériel autre qu'à usage unique est recommandée.

E/ US EPA Méthode 1613 B (octobre 1994) : Dioxines tétra à octa chlorées et furanes par dilution isotopique en HRCG/HRSM.

Domaine d'application

La méthode revendique une application dans les domaines des eaux, sols, sédiments, boues, biotas et autres matrices.

Elle a été mise au point à partir de méthodes antérieures issues de l'US EPA, mais aussi de laboratoires d'analyses à vocation commerciale, de contrôle de production, et universitaires. Elle est d'utilisation transversale dans les programmes gouvernementaux relatifs aux eaux naturelles, à la protection de ressources et aux eaux de boisson.

Les composés déterminés sont les 17 PCDD et PCDF ayant une activité toxicologique notoire objet des normes NF EN 1948 et ISO/DIS 18073.

DIOXINES

Les performances atteintes pour des conditions opératoires exemptes d'interférents sont, suivant les spécificités de protocoles analytiques, de 10 à 100 pg/L pour les eaux à 1 à 10 ng/kg pour les sols.

Principe

Le principe général de la méthode repose sur les étapes classiques d'extraction/purification/concentration/identification/quantification.

L'extraction des échantillons aqueux limpides est réalisée par du dichlorométhane en ampoule à décanter (LLE). Si des particules solides sont présentes à un niveau de concentration supérieur à 1 %, elles sont préalablement éliminées par filtration sur filtre en fibres de verre. Le filtre est extrait en Soxhlet-Dean-Stark par du toluène, le filtrat subit la procédure décrite précédemment, et les deux extraits sont réunis avant concentration. On pourra également utiliser la technique d'extraction par passage sur un disque d'extraction en phase solide (disque SPE), posé sur un filtre en fibres de verre : le filtre et le disque sont extraits en Soxhlet-Dean-Stark par du toluène, le filtrat subit la procédure décrite précédemment, et les deux extraits sont réunis avant concentration.

L'extraction des sols, boues et échantillons composite non biologiques implique tout d'abord l'essorage de l'échantillon, et si nécessaire une homogénéisation. La fraction aqueuse est éliminée. La fraction solide est extraite en Soxhlet-Dean-Stark par du toluène. Toute fraction liquide non aqueuse recueillie est jointe à l'extrait toluène.

Le rendement de cette étape est contrôlé par l'ajout en début de séquence d'homologues radio marqués.

On procède ensuite à une ou plusieurs des purifications suivantes : extraction inverse à l'eau acide ou basique, chromatographie par perméation sur gel, sur alumine, sur gel de silice, sur FLORISIL®, ou sur charbon actif. On peut également isoler les isomères recherchés par HPLC équipée d'un collecteur de fractions.

On procède alors à une concentration jusqu'à quasi-siccité, et à un ajout d'étalon interne.

L'analyse est réalisée par chromatographie en phase gazeuse « haute résolution » couplée à un spectromètre de masse de résolution supérieure à 10 000, en mode de scrutation d'ions. La présence de deux ions de masse exacte est nécessaire à l'identification d'un composé, ainsi que l'identité de temps de rétention avec le composé de référence injecté dans une solution étalon.

Le dosage est réalisé sur la base du courant ionique spécifique.

Interférences

Les PCB, les PCB méthoxylés ou hydroxylés, les PBDE, les HAP chlorés ainsi que les pesticides chlorés sont les interférents les plus fréquemment rencontrés.

DIOXINES

Il est nécessaire de réaliser des blancs pour démontrer l'absence de contamination des matériaux utilisés au cours des étapes de préparation et d'analyse. Des matrices de référence, eau pure, sable de Fontainebleau, quartz broyé, sont proposées pour réaliser des blancs représentatifs.

Une traçabilité très étroite du matériel autre qu'à usage unique est recommandée.

6.3.2 Autres méthodes

F/ ISO 15176:2002 : Qualité du sol - Caractérisation de la terre excavée et d'autres matériaux du sol destinés à la réutilisation.

Cette norme, sans comporter d'indication concernant l'analyse, peut être utilisée comme support à la définition du plan de prélèvement, à la conservation et à la préparation des échantillons.

G/ US EPA Méthode 0613 M : DIOXINE, TCDD (1993).

Destinée aux eaux. Remplacée par la méthode EPA 1613 A, puis 1613 B.

H/ US EPA Méthode 0681.

Équivalente à la méthode EPA 0613 M, mais pour les sols. Remplacée par la méthode EPA 1613 A, puis 1613 B.

I/ Projet de ligne directrice VDI 2090 partie 2 (2001) : Air ambiant : mesure du dépôt de composés organiques semi-volatils - Détermination du dépôt en PCDD/PCDF - Echantilonnage par collecteur adsorbant et analyse CG/SM haute résolution.

La méthode vise le dépôt ambiant total, gazeux, particulaire et humide. Les précipitations et les dépôts aériens étant retenus sur l'adsorbant, l'eau peut être éliminée sur site. L'analyse est réalisée suivant un protocole très similaire à celui de la méthode c/. Elle permet de quantifier les 17 PCDD et PCDF habituellement ciblés. Une limite de détection de 1 pg/(m^3.j) en 2,3,7,8-TCDD a été constatée.

Une collecte réalisée sur 30 jours consécutifs permet d'atteindre une limite de détection de 1 pg/(m^3.j) en 2,3,7,8-TCDD.

Ligne directrice VDI 2090 partie 1 (2000) : Air ambiant : mesure du dépôt de composés organiques semi-volatils – Détermination du dépôt en PCDD/PCDF – Echantilonnage par appareil de Bergerhoff et analyse CG/SM haute résolution.

DIOXINES

J/ Méthode ASTM D6661-01 (2002) : Méthode normalisée pour le recueil des composés organiques sur une surface par essuyage.

Cette méthode couvre l'échantillonnage de composés organiques très variés, dont les PCDD, sur une surface non poreuse à l'aide d'un moyen d'essuyage imbibé d'un solvant. Elle conduit à une réponse en charge totale par unité de surface.

Peu d'intérêt dans les compartiments environnementaux, éventuellement utilisable suite à un accident industriel.

K/ US EPA Method 8280 B (janvier 1998) : PCDD et PCDF par HRCG/SM basse résolution.

Protocole analogue à la méthode **E/**, appliqué spécifiquement aux rejets condensés (déchets et boues). Les échantillons doivent être conservés à l'abri de la lumière et au froid après prélèvement ; l'analyse doit se terminer dans les 45 jours qui suivent la date de prélèvement. Réglages du spectromètre de masse permettant d'atteindre une résolution de l'ordre de 6 000.

Peut servir de base de travail pour les sols et sédiments.

L/ US EPA Méthode 8290 A (janvier 1998) : PCDD et PCDF par HRCG/SM haute résolution

Analogue à **K/**, réglages du spectromètre de masse permettant d'atteindre une résolution supérieure à 10 000.

6.3.3 Tableau de synthèse

	Air	Eaux	Sols	Autres matrices
Prélèvement et pré-traitement	A/, I/	D/, E/, G/	E/, F/, H/	K/,J/, L/
Extraction	B/, I/	D/, E/, G/	E/, F/, H/	K/,J/, L/
Dosage	C/, I/	D/, E/, G/	E/, F/, H/	K/,J/, L/

7. BIBLIOGRAPHIE

Abbott B.D. and Birnbaum L.S. (1990) - Effects of TCDD on embryonic ureteric epithelial EGF receptor expression and cell proliferation. *Teratology*, **41**, 1, 71-84.

Adams W.J. and Blaine K.M. (1986) - A water solubility determination of 2,3,7,8-TCDD. *Chemosphere*, **15**, 1397-1400.

DIOXINES

Alaluusua S., Lukinmaa P.L., Koskimies M., Pirinen S., Holtta P., Kallio M., Holttinen T. and Salmenpera L. (1996) - Developmental dental defects associated with long breast feeding. *Eur J Oral Sci,* **104,** 5-6, 493-497.

Alaluusua S., Lukinmaa P.L., Pohjanvirta R., Unkila M. and Tuomisto J. (1993) - Exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin leads to defective dentin formation and pulpal perforation in rat incisor tooth. *Toxicology,* **81,** 1, 1-13.

Alderfer R., Sweeney M.H., Fingerhut M., Hornung R.W., Wille K. and Fidler A. (1992) - Mesures of depressed mood in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Chemosphere,* **25**, 247-250.

ARET (juin 2004)association pour la recherche en toxicologie). Enriquez B. La toxicologie des dioxines : de la toxicité pour les animaux et l'homme à la sécurité sanitaire des aliments. La lettre de l'ARET, numero 43.

Atkinson R. (1991) - Atmospheric lifetimes of dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans. *Sci Total Environ,* **104**, 17-33.

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 Sevices, Public Health Services. http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html.

Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J. (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM, Rijsinstituut voor volksgezondheid en milieu. report 711 701 025.

Baccarelli A., Mocarelli P., Patterson D.G., Bonzini M., Pesatori A.C., Caporaso N. and Landi M.T. (2002) - Immunologic effects of dioxin: new results from Seveso and comparison with other studies. *Environ Health Perspect,* **110,** 12, 1169-1173.

Baker R., Baker J.R. and Shea E. (2000) - Estimating Koc for persistent organic pollutants: limitations of correlations with Kow. *Chemosphere,* **41,** 6, 813-817.

Bard D. (2001) Health risks from dioxins and related compounds: Principal conclusions and recommendations of a French expert advisory group (2000). *In: 21st International dioxin symposium*, Gyeongju, South Korea, Topic N°7.

Becher H., Flesch Janys D., Kauppinen T., Kogevinas M., Steindorf K., Manz A. and Wahrendorf J. (1996) - Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control,* **7,** 3, 312-321.

Beck A.J., Johnson D.L. and Jones K.C. (1996) - The form and bioavailability of non-ionic organic chemicals in sewage sludge-amended agricultural soils. *Sci Total Environ,* **185,** 1-3, 125-149.

DIOXINES

Bertazzi P.A. and Pesatori A.C. (1999) Book of abstracts. *In: 15th International Scientific Meeting of the International Epidemiologic Association - August31, September4*, Florence, Italy, Eds.

Bertazzi P.A., Pesatori A.C. and Zocchetti C. (1998) - Seveso. Dioxin: an example of environmental medicine. Epidemiologic data as guidelines for health programming. **20,** 3, 194-196.

Bintein S. and Devillers J. (1994) - QSAR for organic chemical sorption in soils and sediments. *Chemosphere,* **28,** 6, 1171-1188.

Blancato J., Brown E., Cleverly D., Dawson J., Drewes K., D'Ruiz C., Fares R., Huse G., Kew G., Leighton T., Lorber M., Mostaghim N., Phillips L., Schaum J.L. and Schweer G. (1994) - Estimating exposure to dioxin-like compounds - Volume II: properties, sources, occurrence and background exposures United States Environmental Protection Angency, EPA. Washington, D.C., USA. Review draft (Do not cite or quote). EPA/600/6-88/005Cb.

Bleiberg J., Wallen M., Brodkin R. and Applebaum I.L. (1964) - Industrially acquired porphyria. *Arch Dermatol,* **89**, 793-797.

Bueno de Mesquita H.B., Doornbos G., Van der Kuip D.A., Kogevinas M. and Winkelmann R. (1993) - Occupational exposure to phenoxy herbicides and chlorophenols and cancer mortality in The Netherlands. *Am J Ind Med,* **23,** 2, 289-300.

Bulun S.E., Zeitoun K.M. and Kilic G. (2000) - Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissues. *Am J Obstet Gynecol,* **182,** 4, 767-775.

Bumpus J.A., Tien M., Wright D. and Aust S.D. (1986) - Oxidation of persistent environmental pollutants by a white rot fungus. *Science,* **228**, 1434-1436.

Burleson G.R., Lebrec 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.

California-EPA (1996) - Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part IV. Exposure Assessment and Stochastic Analysis. Appendix G Office of Environmental Health Hazard Assessment, California-EPA. Berkeley. December 1996 G1-G9. Technical Support Document, Public Review Draft

Calvert G.M., Sweeney M.H., Fingerhut M.A., Hornung R.W. and Halperin W.E. (1994) - Evaluation of porphyria cutanea tarda in US workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Am J Ind Med,* **25**, 559-571.

Calvert G.M., Sweeney M.H., Deddens J. and Wall D.K. (1999) - Evaluation of diabetes mellitus, serum glucose, and thyroid function among United States workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Occup Environ Med,* **56,** 4, 270-276.

DIOXINES

CDHS (1986) - Report on chlorinated dioxins and dibenzofurans. Part B. Health Effects of chlorinated dioxins and dibenzofurans California Department of Health Services

CE (1996) - Technical guidance document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) N° 1488/94 on risk assessment for existing substances. Office for Official Publications of the Commission European. Luxemburg.

CE (1998) - Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

CE (1999). Directive 99/30/CE du Conseil du 22 avril 1999. Communauté Européenne.

Bruxelles, Belgique.

CE (2000). Directive 00/69/CE du Conseil du 16 novembre 2000. Communauté.Bruxelles, Belgique.

CE (2004). Directive 04/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

Centers for Disease Control (1989) - Health status of Vietnam veterans. Vietnam experience study US DHHS 1. Atlanta.

Cerlesi S., Domenico A. and Ratti S. (1989) - 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) persistence in the Seveso (Milan, Italy) soil. *Ecotoxicol Environ Saf*, **18,** 2, 149-164.

Chaffin C.L., Peterson R.E. and Hutz R.J. (1996) - *In utero* and lactational exposure of female Holtzman rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin: modulation of the estrogen signal. *Biol Reprod*, **55,** 1, 62-67.

Chahoud I., Ligensa A., Dietzel L. and Faqi A.S. (1999) - Correlation between maternal toxicity and embryo/fetal effects. *Reprod Toxicol*, **13,** 5, 375-381.

Chiao F.F., Currie R.C. and McKone T.E. (1994) - Intermedia transfer factors for contaminants found at hazardous waste sites: 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) The office of Scientific affairs, Department of Toxic Substances Control (DTSC), California Environmental Protection Agency. Davis, California, USA31. Final draft report. ALe.

Choudhry G.G. and Webster G.R.B. (1989) - Environmental photochemistry of PCDDs. 2. Quantum yields of the direct phototransformation of 1,2,3,7-tetra, 1,3,6,8-tetra, 1,2,3,4,6,7,8-hepta, and 1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodibenzo-*p*-dioxin in aqueous acetonitrile and their sunlight half-lives. *J Agric Food Chem*, **37**, 254-261.

Chung Y.W. and Clemens L.G. (1999) - Effects of perinatal exposure to polychlorinated biphenyls on development of female sexual behavior. *Bull Environ Contam Toxicol*, **62,** 6, 664-670.

DIOXINES

Cocucci S., Di Gerolamo F., Verderio A., Cavallaro A., Colli G., Gorni A., Invernizzi G. and Luciani L. (1978) - Absorption and translocation of tetrachlorodibenzo-*p*-dioxine by plants from translocated soil. *Experientia,* **35,** 4, 482-484.

Cole P., Trichopoulos D., Pastides H., Starr T. and Mandel J.S. (2003) - Dioxin and cancer: a critical review. *Regul Toxicol Pharmacol,* **38,** 3, 378-388.

Correa Villasenor A., Ferencz C., Boughman J.A. and Neill C.A. (1991) - Total anomalous pulmonary venous return: familial and environmental factors. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *Teratology,* **44,** 4, 415-428.

Coulon P., Lan P.T., Adenis J.P. and Verin P. (1994) - Bilateral complete cryptophthalmos. Illustration with a case. Review of the literature. *J Fr Ophtalmol,* **17,** 8-9, 505-512.

Couture L.A., Harris M.W. and Birnbaum L.S. (1990) - Characterization of the peak period of sensitivity for the induction of hydronephrosis in C57BL/6N mice following exposure to 2,3,7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Fr Ophtalmol,* **15,** 1, 142-150.

De Heer C., Verlaan A.P., Penninks A.H., Vos J.G., Schuurman H.J. and Van Loveren H. (1994) - Time course of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)-induced thymic atrophy in the Wistar rat. *Toxicol Appl Pharmacol,* **128,** 1, 97-104.

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.

Décret (2001) - Stratégie communautaire concernant les dioxines les furannes et les polychlorobiphényles Communication de la commission au conseil, au parlement européen et au comité economique et social. 2001/C0322/02 - COM(2001) 593 final.

Della Porta G., Dragani T.A. and Sozzi G. (1987) - Carcinogenic effects of infantile and long-term 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin treatment in the mouse. *Tumori,* **73,** 2, 99-107.

Deml E., Mangelsdorf I. and Greim H. (1996) - Chlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans (PCDD/F) in blood and human milk of non occupationally exposed persons living in the vicinity of a municipal waste incinerator. *Chemosphere,* **33,** 10, 1941-1950.

Delzell E., Doull J., Mackay D., Mundo I. and Williams G. (1994) - Appendix J: Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. *Regul Toxicol Pharmacol,* **20,** No 1, part 2 of 2: Interpretive review of the potential effects of chlorinated organic chemicals on human health and the environment, S960-S1029.

DeStefano F., Annest J.L., Kresnow M.J., Schrader S.M. and Katz D.F. (1989) - Semen characteristics of Vietnam veterans. *Reprod Toxicol,* **3,** 3, 165-173.

DIOXINES

Di Domenico A., Silano V., Viviano G. and Zapponi G. (1980a) - Accidental release of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) at Seveso, Italy. IV. Vertical distribution of TCDD in soil. *Ecotoxicol Environ Saf,* **4,** 3, 327-338.

Di Domenico A., Silano V., Viviano G. and Zapponi G. (1980b) - Accidental release of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin at Seveso, Italy. V: Environmental persistence of TCDD in soil. *Ecotoxicol Environ Saf,* **4,** 3, 339-345.

Di Domenico A., Viviano G. and Zapponi G. (1982) - Environmental persistence of 2,3,7,8-TCDD at Seveso. Chlorinated dioxins and related compounds: Impact on the environment. New York, USA, Pergamon Press, pp. 105-114.

Egeland G.M., Sweeney M.H., Fingerhut M.A., Wille K.K., Schnorr T.M. and Halperin W.E. (1994) - Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. *Am J Epidemiol,* **139,** 3, 272-281.

Engwall M. and Hjelm K. (2000) - Uptake of dioxin-like compounds from sewage sludge into various plant species - assessment of levels using a sensitive bioassay. *Chemosphere,* **40,** 9-11, 1189-1195.

Erickson J.D., Mulinare J., McClain P.W., Fitch T.G., James L.M., McClearn A.B. and Adams M.J. (1984) - Vietnam veterans' risks for fathering babies with birth defects. *J Am Med Assoc,* **252,** 7, 903-912.

Facchetti S., Balasso A., Fichtner G., Frare G., Leoni A., Mauri C. and Vasconi M. (1987) Studies of adsorption of TCDD by plant species, *In: Chlorinated dioxins and dibenzofurans in perspective*, C. Rappe, G. Choudhary and L. H. Keith Eds,Lewis publishers Inc., 225-235

Feeley M.M. (1995) - Workshop on perinatal exposure to dioxin-like compounds. III. Endocrine effects. *Environ Health Perspect,* **103 Suppl 2**, 147-150.

Fingerhut M.A., Halperin W.E., Marlow D.A., Piacitelli L.A., Honchar P.A., Sweeney M.H., Greife A.L., Dill P.A., Steenland K. and Suruda A.J. (1991) - Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *N Engl J Med,* **324,** 4, 212-218.

Flesch-Janys D., Berger J., Gurn P., Manz A., Nagel S., Waltsgott H. and Dwyer J.H. (1995) - Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from a herbicide-producing plant in Hamburg, Federal Republic of Germany. *Am J Epidemiol,* **142,** 11, 1165-1175.

Floret N., Mauny F., Challier B., Arveux P., Cahn J.Y. and Viel J.F. (2003) - Dioxin emissions from a solid waste incinerator and risk of non-hogdkin lymphoma. *Epidemiology,* **14,** 4.

Franke C., Studinger G., Berger G., Bohling S., Bruckmann U., Cohors-Fresenborg D. and Jöhncke U. (1994) - The assessment of bioaccumulation. *Chemosphere,* **29**, 1501-1514.

DIOXINES

Freeman R.A. and Schroy J.M. (1986) - Environmental mobility of dioxins.Aquatic Toxicology Hazard Assessment. Fort Mitchell, Kentucky. A. American Society for Testing and Materials special issue for the 8 th ASTM Aquatic Toxicology Symposium, vol 891, pp. 422-439

Garry V.F., Schreinemachers D., Harkins M.E. and Griffith J. (1996) - Pesticide appliers, biocides, and birth defects in rural Minnesota. *Environ Health Perspect,* **104,** 4, 394-399.

Gertler A.W., Sagebiel J.C., Dippel W.A. and Farina R.J. (1998) - Reasurements of dioxin and furan emission factors from heavy - Duty diesel vehicles. *J Air Waste Manage,* **48**, 276 - 278.

Geyer H.J., Scheuntert I., Rapp K., Kettrup A., Korte F., Greim H. and Rozman K. (1990) - Correlation between acute toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and total body fat content in mammals. *Toxicology,* **65,** 1-2, 97-107.

Gibbons A. (1993) - Dioxin tied to endometriosis. *Science,* **262,** 5138, 1373.

Gobas F.A.P.C. and Schrap M.S. (1990) - Bioaccumulation of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and octachlorodibenzofuran in the (*Poecilia reticulata*). *Chemosphere,* **20**, 495-512.

Govers H.A.J. and Krop H.B. (1998) - Partition constants of chlorinated dibenzofurans and dibenzo-p-dioxins. *Chemosphere,* **37,** 9-12, 2139-2152.

Gray L.E., Kelce W.R., Monosson E., Ostby J.S. and Birnbaum L.S. (1995) - Exposure to TCDD during development permanently alters reproductive function in male Long Evans rats and hamsters: reduced ejaculated and epididymal sperm numbers and sex accessory gland weights in offspring with normal androgenic status. *Environ Health Perspect,* **131,** 1, 108-118.

Hauser P., McMillin J.M. and Bhatara V.S. (1998) - Resistance to thyroid hormone: implications for neurodevelopmental research on the effects of thyroid hormone disruptors. *Toxicol Ind Health,* **14,** 1-2, 85-101.

Helder T., Effects of 2,3,7,8 Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) on Early Life Stages of Rainbow Trout (*Salmo gairgnairi Richardson*), **19,.** 101-112.

Henriksen G.L. and Michalek J.E. (1996) - Serum dioxin, testosterone, and gonadotropins in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology,* **7,** 4, 454-455.

Henriksen G.L., Ketchum N.S., Michalek J.E. and Swaby J.A. (1997) - Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology,* **8,** 3, 252-258.

Hooiveld M., Heederik D.J., Kogevinas M., Boffetta P., Needham L.L., Patterson D.G. and Bueno de Mesquita H.B. (1998) - Second follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and contaminants. *Am J Epidemiol,* **147,** 9, 891-901.

Howard P.H., Boethling R.S., Jarvis W.F., Meylan W.M. and Michalenko E.M. (1991) - Handbook of environmental degradation rates. Chelsea, Michigan, USA, Lewis Publishers, inc.

HSDB (2002) - 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. Hazardous Substances Data Bank. U.S. National Library of Medicine. htpp://www.toxnet.nlm.nih.gov.

DIOXINES

Hudson L.G., Toscano W.A. and Greenlee W.F. (1985) - Regulation of epidermal growth factor binding in a human keratinocyte cell line by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol*, **77,** 2, 251-259.

Hülster A., Müller J.F. and Marschner H. (1994) - Soil-plant transfer of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans to vegetables of the cucumber family (*Cucurbitacea*). *Environ Sci Technol*, **28**, 1110-1115.

Hurst C.H., Abbott B.D., DeVito M.J. and Birnbaum L.S. (1998) - 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in pregnant Long Evans rats: disposition to maternal and embryo/fetal tissues. *Toxicol Sci*, **45,** 2, 129-136.

Huuskonen H., Unkila M., Pohjanvirta R. and Tuomisto J. (1994) - Developmental toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in the most TCDD-resistant and -susceptible rat strains. *Toxicol Sci*, **124,** 2, 174-180.

IARC (1977) - Some fumigants, the herbicides 2,4-D and 2,4,5-T, chlorinated dibenzodioxins and miscellaneous industrial chemicals. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to Humans. Lyon, International Agency for Research on Cancer - World Health Organization, vol 15, p 63.

IARC (1987) - Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to Humans. Lyon, International Agency for Research on Cancer - World Health Organization, vol Supplement 7, pp. 350-351.

IARC (1997) - Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to Humans. International Agency for Research on Cancer - World Health Organization, vol 69, p 665.
http://www.inchem.org/documents/iarc/iarc

Ideo G., Bellati G., Bellobuono A. and Bissanti L. (1985) - Urinary D-glucaric acid excretion in the Seveso area, polluted by tetrachloro-dibenzo-p-dioxin (TCDD): five years of experience. *Environ Health Perspect*, **60**, 151-157.

Ilsen A., Briet J.M., Koppe J.G., Pluim H.J. and Oosting J. (1996) - Signs of enhanced neuromotor maturation in children due to perinatal load with background levels of dioxins. Follow-up until age 2 years and 7 months. *Chemosphere*, **33,** 7, 1317-1326.

INSERM (2000) - Expertise collective - Dioxines dans l'environnement - Quels risques pour la santé, INSERM. Institut national de la santé et de la recherche médicale, vol 1, pp. 1-406.

INVS/CAREPS (2000) - Etude sur les dioxines et les furanes dans le lait maternel en France. Institut de veille sanitaire / Centre Rhône-Alpes d'Épidémiologie et de Prévention Sanitaire.
http://www.invs.sante.fr

DIOXINES

INVS (2003) - Incinérateurs et santé - Exposition aux dioxines de la population vivant à proximité des UIOM - Etat des connaissances et protocole d'une étude d'exposition. Institut de Veille Sanitaire. Paris.198pp.

Ishiguro T., Ohtake Y., Nakayama S., Inamori Y., Amagai T., Soma M. and Matsusita H. (2000) - Biodegradation of dibenzofuran and dioxins by *Pseudomonas aeruginosa* and *Xanthomonas maltophilia*. *Environ Technol*, **21,** 11, 1309-1316.

Jackson D.R., Roulier M.H., Grotta H.M., Rust S.W. and Warner J.S. (1987) - Solubility of 2,3,7,8-TCDD in contaminated soils. Chlorinated dioxins and dibenzofurans in perspective. Lewis publishers Inc., pp. 185-199.

JO (2000) - Arrété du 4 septembre 2000 portant modalités d'agrément des laboratoires ou des organismes pour certains types de prélèvements et d'analyses à l'émission des substances dans l'atmosphère. *Journal Officiel du 1er décembre 2000*.

Jung R.E. and Walker M.K. (1997) - Effects of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-Dioxin (TCDD) on Development of Anuran Amphibians. *Environ Toxicol Chem*, **16,** 2, 230-240.

Kearney P.C., Isensee A.R., Helling C.S., Woolsen E.A. and Plimmer J.R. (1971) - Environmental significance of chlorodioxins. Chlorodioxins: Origin and fate. *Adv Chem Ser*, **120**, 105-111.

Kearney P.C., Woolson E.A. and Ellington C.P. (1972) - Persistence and metabolism of chlorodioxins in solids. *Environ Sci Technol*, **6**, 1017-1019.

Kearney P.C., Woolson E.A., Isensee A.R. and Helling C.S. (1973) - Tetrachlorodibenzodioxin in the environment: sources, fate and decontamination. *Environ Health Perspect*, **5**, 273-277.

Ketchum N.S., Michalek J.E. and Burton J.E. (1999) - Serum dioxin and cancer in veterans of Operation Ranch Hand. *Am J Epidemiol*, **149,** 7, 630-639.

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.

Kogevinas M., Becher H., Benn T., Bertazzi P.A., Boffetta P., Bueno de Mesquita H.B., Coggon D., Colin D., Flesch-Janys D., Fingerhut M., Green L., Kauppinen T., Littorin M., Lynge E., Mathews J.D., Neuberger M., Pearce N. and Saracci R. (1997) - Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Environ Health Perspect*, **145,** 12, 1061-1075.

Landi M.T., Needham L.L., Lucier G., Mocarelli P., Bertazzi P.A. and Caporaso N. (1997) - Concentrations of dioxin 20 years after Seveso. *Lancet*, **349,** 9068, 1811.

DIOXINES

Longnecker M.P., Gladen B.C., Patterson D.G. and Rogan W.J. (2000) - Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in relation to thyroid hormone levels in neonates. *Epidemiology,* **11,** 3, 249-254.

Mackay D., Shiu W.Y. and Ma K.C. (1992) - Illustrated handbook of physical-chemical properties and environmental fate for organic chemicals. Polynuclear aromatic hydrocarbons, polychlorinated dioxins and dibenzofurans. Chelsea, MI, USA, Lewis publishers, vol II: Polynuclear aromatic hydrocarbons, polychlorinated dioxins and dibenzofurans, p 597.

Matsumura F. and Benezet H. (1973) - Studies on the bioaccumulation and microbial degradation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Environ Health Perp,* **5**, 253-259.

Max S.R. and Silbergeld E.K. (1987) - Skeletal muscle glucocorticoid receptor and glutamine synthetase activity in the wasting syndrome in rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol,* **87,** 3, 523-527.

Mayani A., Barel S., Soback S. and Almagor M. (1997) - Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod,* **12,** 2, 373-375.

McCrady J.K. (1994) - Vapor-phase 2,3,7,8-TCDD adsorption to plant foliage - a species comparaison. *Chemosphere,* **28**, 207-216.

McCrady J.K. and Maggard S.P. (1993) - Uptake and photodegradation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin sorbed to grass foliage. *Environ Sci Technol,* **27**, 343-350.

McLachlan M.S. (1997) - A simple model to predict accumulation of PCDD/Fs in an agricultural food chain. *Chemosphere,* **34**, 1263-1276.

McLachlan M.S., Sewart A.P., Bacon J.R. and Jones K.C. (1996) - Persistence of PCDD/Fs in a sludge amended soil. *Environ Sci Technol,* **30,** 8, 2567-2571.

McNulty W.P. (1985) - Toxicity and fetotoxicity of TCDD, TCDF and PCB isomers in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Hum Reprod,* **60**, 77-88.

Meneses M., Schuhmacher M. and Domingo J.L. (2002) - A design of two simple models to predict PCDD/F concentrations in vegetation and soils. *Chemosphere,* **46,** 9-10, 1393-1402.

Michalek J.E., Rahe A.J. and Boyle C.A. (1998) - Paternal dioxin and the sex of children fathered by veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology,* **9,** 4, 474-475.

Mill T., Mabey W.R., Bomberger D.C., Chou T.W., Hendry D.G. and Smith J.H. (1982) - Laboratory protocols for evaluating the fate of organic chemicals in air and water US EPA. Final report. US EPA 600/3-82-022.

Mocarelli P., Marocchi A., Brambilla P., Gerthoux P., Young D.S. and Mantel N. (1986) - Clinical laboratory manifestations of exposure to dioxin in children. A six-year study of the effects of an environmental disaster near Seveso, Italy. *J Am Med Assoc,* **256,** 19, 2687-2695.

Mocarelli P., Brambilla P., Gerthoux P.M., Patterson D.G. and Needham L.L. (1996) - Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet,* **348,** 9024, 409.

DIOXINES

Mocarelli P., Gerthoux P.M., Ferrari E., Patterson D.G., Kieszak S.M., Brambilla P., Vincoli N., Signorini S., Tramacere P., Carreri V., Sampson E.J., Turner W.E. and Needham L.L. (2000) - Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet,* **355,** 9218, 1858-1863.

Muir D.C.G., Marshall W.K. and Webster G.R.B. (1985) - Bioconcentration of PCDDs by fish : effects of molecular structure and water chemistry. *Chemosphere,* **14**, 829-833.

Muir D.C.G., Yarachewski A.L., Knoll A. and Webster G.R.B. (1986) - Bioconcentration and disposition of 1,3,6,8 tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin by rainbow trout and fathead minnows. *Environ Toxicol Chem,* **5**, 261-272.

Müller J.F., Hülster A., Paepke O., Ball M. and Marschner H. (1994) - Transfer of PCDD/PCDF from contaminated soils into carrots, lettuce and peas. *Chemosphere,* **29**, 2175-2181.

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.

Nagayama J., Okamura K., Iida T., Hirakawa H., Matsueda T., Tsuji H., Hasegawa M., Sato K., Ma H.Y., Yanagawa T., Igarashi H., Fukushige J. and Watanabe T. (1998) - Postnatal exposure to chlorinated dioxins and related chemicals on thyroid hormone status in Japanese breast-fed infants. *Chemosphere,* **37,** 9-12, 1789-1793.

Nash R.G. and Beall M.L. (1980) - Distribution of silver, 2,4-D and TCDD applied to turf in chambers and field pots. *J Agri Food Chem,* **28**, 614-623.

Nauman C.H. and Schaum J.L. (1987) - Human exposure estimation for 2,3,7,8-TCDD. *Chemosphere,* **16**, 1851-1856.

Nessel C.S., Butler J.P., Post G.B., Held J.L., Gochfeld M. and Gallo M.A. (1991) - Evaluation of the relative contribution of exposure routes in a health risk assessment of dioxin emissions from a municipal waste incinerator. *J Exp Anal Environ Epidemiol,* **1,** 3, 283-307.

NTP (1982) - Carcinogenesis bioassay of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (Cas no. 1746-01-6) in Osborne-Mendel Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Study). *Tech Rep Series No 209,* DHEW Publication No (NIH) 82-1765, (U S National Toxicology Program - Research triangle Park, NC.

OEHHA (2003) - REL Dioxines. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/.

Olie K., van den Berg M. and O H. (1983) - Formation and fate of PCDD and PCDF from combustion processes. *Chemosphere,* **12,** 4-5, 627-636.

OMS (1996) - Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. Geneva, 2nd Ed.

DIOXINES

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

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

Orazio C.E., Kapila S., Puri R.K. and Yanders A.F. (1992) - Persistence of chlorinated dioxins and furans in the soil environment. *Chemosphere*, **25**, 1469-1474.

Osako M., Kim Y.-J. and Lee D.-H. (2002) - A pilot and field investigation on mobility of PCDDs/PCDFs in landfill site with municipal solid waste incineration residue. *Chemosphere*, **48,** 8, 849-856.

Ott M.G., Zober A. and Germann C. (1994) - Laboratory results for selected target organs in 138 individuals occupationally exposed to TCDD. *Chemosphere*, **29,** 9-11, 2423-2437.

Ott M.G. and Zober A. (1996) - Cause specific mortality and cancer incidence among employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after a 1953 reactor accident. *Occup Environ Med*, **53,** 9, 606-612.

Pesatori A.C., Zocchetti C., Guercilena S., Consonni D., Turrini D. and Bertazzi P.A. (1998) - Dioxin exposure and non-malignant health effects: a mortality study. *Occup Environ Med*, **55,** 2, 126-131.

Peters J.M., Narotsky M.G., Elizondo G., Fernandez_Salguero P.M., Gonzalez F.J. and Abbott B.D. (1999) - Amelioration of TCDD-induced teratogenesis in aryl hydrocarbon receptor (AhR)-null mice. *Toxicol Sci*, **47,** 1, 86-92.

Peterson R.E., Seefeld M.D., Christian B.J., Potter C.L., Kelling K. and Keesay R. (1984) - The wasting syndrome in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin toxicity : basic features and their interpretation. Banbury Report: Biological Mechanisms of Dioxin Action. A. Poland and R Kimbrough, vol 18, pp. 291-308 Cold Spring Harbour Laboratory

Peterson R.E., Theobald H.M. and Kimmel G.L. (1993) - Developmental and reproductive toxicity of dioxins and related compounds: cross-species comparisons. *Crit Rev Toxicol*, **23,** 3, 283-335.

Pham Q.T. (1999) - Poulets puis porc belges et agent orange au Vietnam. Toxicité des dioxines et responsabilité des hommes. *L'actualité chimique*, **dec**, 3-6.

Pluim H.J., de Vijlder J.J., Olie K., Kok J.H., Vulsma T., van Tijn D.A., van der Slikke J.W. and Koppe J.G. (1993) - Effects of pre- and postnatal exposure to chlorinated dioxins and furans on human neonatal thyroid hormone concentrations. *Environ Health Perspect*, **101,** 6, 504-508.

Pluim H.J., Van Der Slikke J.W., Olie K., Van Velzen M.J.M. and Koppe J.G. (1994) - Dioxins and vitamin K status of the newborn. *J Environ Sci Health*, **A29**, 793-802.

DIOXINES

Podoll R.T., Jaber H.M. and Mill T. (1986) - Tetrachlorodibenzodioxin: rates of volatilization and photolysis in the environment. *Environ Sci Technol,* **20**, 490-492.

Rao M.S., Subbarao V., Prasad J.D. and Scarpelli D.G. (1988) - Carcinogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in the Syrian golden hamster. *Carcinogenesis,* **9,** 9, 1677-1679.

Reggiani G. (1980) - Acute human exposure to TCDD in Seveso, Italy. *J Toxicol Environ Health,* **6,** 1, 27-43.

Reischl A., Reissinger M., Thoma H. and Hutzinger O. (1989) - Uptake and accumulation of PCDD / F in terrestrial plants: basic considerations. *Chemosphere,* **19,** 1-6, 467-474.

Renou Gonnord M.F., Lauzier S., Thomas N. and Genet F. (2000) - A propos des dioxines. Ecole Polytechnique.

Rice C.D., Merchant R.E., Jeong T.C., Karras J.B. and Holsapple M.P. (1995) - The effects of acute exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on glioma-specific cytotoxic T-cell activity in Fischer 344 rats. *Toxicology,* **95,** 1-3, 177-185.

RIVM (2001) – Environmental Risk limits in the Nederlands. National Institute of Public Health and the Environment. Bilthoven, Nederlands.

Roeder R.A., Garber M.J. and Schelling G.T. (1998) - Assessment of dioxins in foods from animal origins. *J Anim Sci,* **76,** 1, 142-151.

Roegner R.H., Grubbs W.D., Lustik M.B., Brockman A.S., Henderson S.C. and coll e. (1991) - Air Force Health Study : an epidemiologic investigation of health effects in Air Force personnel following exposure to herbicides. Serum dioxin analysis of 1987 examination results.237-524. NTIS# AD A-237-516 through AD.

Rogan W.J., Gladen B.C., Guo Y.L. and Hsu C.C. (1999) - Sex ratio after exposure to dioxin-like chemicals in Taiwan. *Lancet,* **353,** 9148, 206-207.

Ryan J.A., Bell R.M., Davidson J.M. and O'Connor G. (1988) - Plant uptake of non ionic chemicals from soils. *Chemosphere,* **17**, 2299-2323.

Sacchi G.A., Vigano P., Fortunati G. and Cocucci S. (1986) - Accumulation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin from soil and nutrient solution by bean and maize plants. *Experientia,* **42**, 586-588.

Santé Canada (1989) - VTR Dioxines. Santé Canada, Direction générale de la protection de la santé, Direction de l'hygiène du milieu. Ottawa. www.hc-sc.gc.ca/francais/.

Saracci R., Kogevinas M., Bertazzi P.A., Bueno de Mesquita B.H., Coggon D., Green L.M., Kauppinen T., L 'Abbe K.A., Littorin M. and Lynge E. (1991) - Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *Lancet,* **338,** 8774, 1027-1032.

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.

DIOXINES

Schantz S.L., Laughlin N.K., Van Valkenberg H.C. and Bowman R.E. (1986) - Maternal care by rhesus monkeys of infant monkeys exposed to either lead or 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Neurotoxicology,* **7,** 2, 637-650.

Schaum J. (1984) - Risk analysis of TCDD. Contaminated soil Enviromental Protection Agency. Washington, USA. November, 1984 48. EPA-600/8-84-031.

Schröder J., Welsch-Pausch K. and McLachlan M.S. (1997) - Measurement of atmospheric deposition of polychlorinated dibenzo - p - dioxins (PCDDs) and dibenzofurnts (PCDFs) to a soil. *Atmos Environ,* **31**, 2983 - 2989.

Shafiei H., Paper J., Rose R., Wagner J., Diel B., Roberts D. and Stanley J. (1998) - Determination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and coplanar polychlorinated biphenyls in soil and garden vegetables from private homes near Times Beach, Missouri incineration sites. *Organohalogen compounds,* **39**, 363-366.

Shatalov V., Malanichev A., Vulykh N., Berg T. and Mano S. (2002) - Assessment of POP transport and accumulation in the environment. Meteorological synthesizing Centre East - Chemical co-ordination centre, Convention on long - range transboundary air pollution, EMEP. Moscow, Russia. June 2002 85. Technical report. EMEP 7/2002.

Shiu W., Doucette W., Gobas F., Andren A. and Mackay D. (1988) - Physical-chemical properties of chlorinated dibenzo-p-dioxins. *Environ Sci Technol,* **22**, 651-658.

Sijm D.T.H.M., Wever H., de Vries P.J. and Opperhuizen A. (1989) - Octan-1-ol/water partition coefficients of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans: Experimental values determined with a stirring method. *Chemosphere,* **19**, 263-266.

Sinkkonen S., Kamarainen N., Paasivirta J. and Lammi R. (1997) - PCDDs, PCDFs, PCDTs, PCBs and some other organochlorine compounds in pine needles exposed to pulp and paper mill emissions and effects of waste combustion on the concentrations. *Chemosphere,* **35,** 10, 2193-2202.

Sinkkonen S. and Paasivirta J. (2000) - Degradation half-life times of PCDDs, PCDFs and PCBs for environmental fate modeling. *Chemosphere,* **40,** 9-11, 943-949.

Skerfving S. (1995) - Exposure to polluants through consumption of contaminated fish. *Scand J Work Environ Health,* **21**, 81 - 83.

Sommer R.J., Ippolito D.L. and Peterson R.E. (1996) - *In utero* and lactational exposure of the male Holtzman rat to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: decreased epididymal and ejaculated sperm numbers without alterations in sperm transit rate. *Toxicol Appl Pharmacol,* **140,** 1, 146-153.

Steenland K., Piacitelli L., Deddens J., Fingerhut M. and Chang L.I. (1999) - Cancer, heart disease, and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Natl Cancer Inst,* **91,** 9, 779-786.

DIOXINES

Steenland K., Bertazzi P., Baccarelli A., Kogevinas M. (2004) - Dioxin revisited : developments since the 1997 IARC classification of dioxin as a human carcinogen. *Env Health Perspect*, **112**, 13, 1265-1268.

Stockbauer J.W., Hoffman R.E., Schramm W.F. and Edmonds L.D. (1988) - Reproductive outcomes of mothers with potential exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Am J Epidemiol*, **128,** 2, 410-419.

Suskind R.R. and Hertzberg V.S. (1984) - Human health effects of 2,4,5-T and its toxic contaminants. *J Am Med Assoc*, **251,** 18, 2372-2380.

Suzuki N., Yasuda M., Sakurai T. and Nakanishi J. (1998) - Model simulation of environmental profile transformation and fate of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans by the multimedia environmental fate model. *Chemosphere*, **37,** 9-12, 2239-2250.

Sweeney M.H., Calvert G.M., Egeland G.A., Fingerhut M.A., Halperin W.E. and Piacitelli L.A. (1997) - Review and update of the results of the NIOSH medical study of workers exposed to chemicals contaminated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin. *Teratog Carcinog Mutagen*, **17,** 4-5, 241-247.

Theobald H.M. and Peterson R.E. (1997) - *In utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin: effects on development of the male and female reproductive system of the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol*, **145,** 1, 124-135.

Thiel R., Koch E., Ulbrich B. and Chahoud I. (1994) - Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on the development of rat offspring. *Arch Toxicol*, **69**, 79-86.

Toth K., Somfai-Relle S., Sugar J. and Bence J. (1979) - Carcinogenicity testing of herbicide 2,4,5-trichlorophenoxyethanol containing dioxin and of pure dioxin in Swiss mice. *Nature*, **278,** 5704, 548-549.

US EPA (1984) - Ambient water quality criteria for 2,3,7,8 tetrachloro-*p*-dioxin. Office of water regulation and standards, Environmental protection agency. Washington, DC, USA. US EPA 440/5-84-007.

US EPA (1985) - Health assessment document for polychlorinated dibenzo-p-dioxin (final report) US Environmental Protection agency, Office of environmental assessment. Cincinatti, Ohio, USA5-10. EPA-600/8-84-014F.

US EPA (1992) - Dermal exposure assessment: principles and applications. U.S. Environmental Protection Agency. Interim report. EPA/600/8-91/011B.

US EPA (1993) - Health reassessment of 2,3,7,8-tetrazchlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds. U.S. Environmental Protection Agency. http://www.epa.gov/epahome/search.html.

DIOXINES

US EPA (1994) - Estimating exposure to dioxin-like compounds, Vol I: Executive summary US Environmental Protection Agency, Office of health and environmental assessment, U.S. Governement printing offices. Washington, DC, USA.June 1994. EPA/600/6-88/005Ca.

US EPA (1995) - EPA's Dioxin Reassessment: Highlights from EPA's three-year effort to document sources, exposures, and impact on health. *Environ Sci Technol*, **29,** 1, 26-28.

US EPA (1996) - Soil Screening Guidance: technical background document U.S. Environmental Protection Agency, Office of Emergency and Remedial Response. Washington. 9355.4-17A.

US EPA (1997) - Health reassessment of 2,3,7,8-tetrazchlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds. U.S. Environmental Protection Agency. http://www.epa.gov/epahome/search.html.

US EPA (2000a) - Draft exposure and human health reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and related compounds. Part I: Estimating exposure to dioxin-like compounds U.S. Environmental Protection Agency, National centre for environmental assessment. Draft report.

US EPA (2000b) - Exposure and human health reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds - Part III: Integrated summary and risk characterization for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds. U.S. Environmental Protection Agency. http://www.epa.gov/epahome/search.html.

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 der Molen G.W., Kooijman S.A. and Slob W. (1996) - A generic toxicokinetic model for persistent lipophilic compounds in humans: an application to TCDD. *Fundam Appl Toxicol*, **31,** 1, 83-94.

van der Molen G.W., Kooijman S.A., Michalek J.E. and Slob W. (1998) - The estimation of elimination rates of persistent compounds: a re-analysis of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin levels in Vietnam veterans. *Chemosphere*, **37,** 9-12, 1833-1844.

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.

Vecchi A., Mantovani A., Sironi M., Luini W., Spreafico F. and Garattini S. (1980) - The effect of acute administration of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on humoral antibody production and cell-mediated activities in mice. *Arch Toxicol, Suppl*, **4**, 163-165.

DIOXINES

Vena J., Boffetta P., Becher H., Benn T., Bueno de Mesquita H.B., Coggon D., Colin D., Flesch Janys D., Green L., Kauppinen T., Littorin M., Lynge E., Mathews J.D., Neuberger M., Pearce N., Pesatori A.C., Saracci R., Steenland K. and Kogevinas M. (1998) - Exposure to dioxin and nonneoplastic mortality in the expanded IARC international cohort study of phenoxy herbicide and chlorophenol production workers and sprayers. *Environ Health Perspect*, **106,** Suppl 2, 645-653.

Verschueren (2001) - Dioxines.Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. New-York, John Wiley and Sons, Inc, vol 1, 4th Ed.

Vulykh N. and Shalatov V. (2001) - Investigation of dioxin/furan composition in emissions and in environmental media EMEP, Meteorological Synthesizing Centre, East (MCS-East). Moscou, Russie.June 2001 76. Technical note 6/2001.

Wagrowski D.M. and Hites R.A. (1997) - Polycyclic aromatic hydrocarbon accumulation in urban, suburban, and rural vegetation. *Environ Sci Technol*, **31,** 1, 279-282.

Wagrowski D.M. and Hites R.A. (1998) - Partitioning of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans between the atmosphere and the Corn. *Environ Sci Technol*, **32**, 2389-2393.

Walker N.J., Tritscher A.M., Sills R.C., Lucier G.W. and Portier C.J. (2000) - Hepatocarcinogenesis in female Sprague-Dawley rats following discontinuous treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Sci*, **54,** 2, 330-337.

Walters R.W. and Giuseppi-Elie A. (1988) - *Environ Sci Technol*, **22**, 819-825.

Walters R.W., Ostazeski S.A. and Guiseppi-Elis A. (1989) - Sorption of 2,3,7,8,-tetrachlorodibenzo-p-dioxin from water by surface soils. *Environ Sci Technol*, **23**, 480.

Ward C.T. and Matsumura F. (1978) - Fate of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in a model aquatic environnement. *Arch Environ Contam Toxicol*, **7**, 349-357.

Weatherley N.S., Davies G.L. and Ellery S. (1996) - Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in eels (*Anguilla anguilla* L.) from welsh rivers. *Environ Poll*, **95**, 127 - 134.

Webber M.D., Pietz R.I., Granato T.C. and Svoboda M.L. (1994) - Plant uptake of PCBs and other organic contaminants from sludge-treated coal refuse. *J Environ Qual*, **23**, 1019-1026.

Weininger D. (1989) - Med Chem User's Manual V 3.54. Irvine, CA, USA, Daylight chemical information systems

Weisglas Kuperus N. (1996) - Neurodevelopmental, immunological and endocrinological indices of perinatal human exposure to PCBs and dioxins. *Chemosphere*, **37,** 9-12, 1845-1853.

Wild S.R. and Jones K.C. (1992) - Polynuclear aromatic hydrocarbon uptake by carrots grown in sludge amended soil. *J Environ Qual*, **21**, 217-225.

Wipf H.K., Homberger E., Neimer N., Ranalder U.B., Vetter W. and Vuilleumeir J.P. (1982) - TCDD levels in soils and plant samples from the Seveso area. Chlorinated dioxins and related

DIOXINES

compounds: Impact on the environment. New York, USA, Pergamon Press. O. Hutzinger and *et al.*, pp. 115-126.

Wisk J.D. and Cooper K.R. (1990) - Comparison of the Toxicity of Several Polychlorinated Dibenzo-p-Dioxins and 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofuran in Embryos of the Japanese Medaka (Oryzias....). *Chemosphere,* **20,** 3-4, 361-377.

Wolf C.J., Ostby J.S. and Gray L.E. (1999) - Gestational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) severely alters reproductive function of female hamster offspring. *Toxicol Sci,* **51,** 2, 259-264.

Wolfe W.H., Michalek J.E., Miner J.C., Rahe A.J., Moore C.A., Needham L.L. and Patterson D.G. (1995) - Paternal serum dioxin and reproductive outcomes among veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology,* **6,** 1, 17-22.

Wu W.Z., Xu Y., Schramm K.W. and Kettrup A. (2001) - Persistence of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans (PCDD/F) in Ya-Er Lake area, China. *Environ Int,* **26,** 5-6, 323-326.

Yoshida K., Ikeda S. and Nakanishi J. (2000) - Assessment of human health risk of dioxins in Japan. *Chemosphere,* **40,** 2, 177-185.

Young A.L. (1983) Long term studies on the persistence and movement of TCDD in a national ecosystem, *In: Human and environmental risks of chlorinated dioxins and related compounds*, R. E. Tucker, A. L. Young and A. P. Gray Eds,Plenum publishing corp., New York, USA,

Zober A., Messerer P. and Huber P. (1990) - Thirty-four-year mortality follow-up of BASF employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after the 1953 accident. *Int Arch Occup Environ Health,* **62,** 2, 139-157.