
Mémoire de fin d'études
Formation des Ingénieurs du Génie Sanitaire
2001-2002

**EVALUATION DE L'EXPOSITION DE LA
POPULATION GENERALE AUX MELANGES
COMPLEXES DE DIOXINES ET COMPOSES
VOISINS**

-

La méthode des Facteurs d'Equivalence de Toxicité

Anne VIDY

**Ingénieur agronome, diplômée de l'Ecole
Nationale Supérieure Agronomique de
Rennes**

Encadrant : Dr. D. BARD

Lieu de stage : ENSP

Remerciements

Un grand merci à toutes les personnes qui ont contribué à l'aboutissement de ce mémoire, avec une mention spéciale à M. D. BARD, M. F. BOIS et M. P. GLORENNEC, pour leurs conseils éclairés.

Résumé

La population générale est exposée de façon chronique à une grande quantité de molécules chimiques, parmi lesquelles les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques et les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques Halogénés (HAP/HAPH), présents en mélanges complexes. L'alimentation est l'une des principales voies d'exposition, particulièrement pour les HAPH (> 95%). La méthode des Facteurs d'Equivalence de Toxicité (TEF) a été développée pour estimer le potentiel toxique des mélanges et les expositions liés à ces composés, sous la forme d'un indice global. Elle utilise les ressemblances structurales entre molécules «dioxin-like » et l'hypothèse d'un mécanisme d'action commun impliquant le récepteur Aryl hydrocarbon. L'approche est finalisée uniquement pour les HAPH ; 17 PCDD/F et 14 PCB sont dotés d'un TEF. La méthode TEF pose différentes hypothèses : **1)** La toxicité relative d'un isomère est identique d'une espèce à une autre, **2)** La toxicité relative est identique quel que soit l'effet étudié, **3)** La toxicité du mélange est égale à la somme des effets de chaque composé.

Cependant, il subsiste de nombreuses incertitudes : 1) Il existe une grande variabilité dans les valeurs de potentiel toxique selon les effets, les tissus/organes cibles, les espèces, les doses, durées et voies d'exposition, ainsi que selon le point de la courbe dose-réponse utilisé pour calculer le TEF. Ainsi, la représentativité des TEF pose question, d'autant que la méthode d'attribution des TEF n'est pas normalisée et relève du consensus entre experts. 2) Le comportement des congénères en mélange est mal connu (*quid* des interactions synergiques ou antagonistes entre dioxin-like ou avec d'autres composés du mélange ?).

Ces incertitudes peuvent être liées à plusieurs facteurs : 1) Des différences d'affinité pour Ah et de distribution du récepteur selon les cellules, les organes, les espèces, 2) La mise en jeu d'autres mécanismes (hormonaux...), 3) Des différences pharmacocinétiques inter et intraspécifiques.

La construction de scénarios d'exposition a permis de montrer que le niveau d'exposition de la population générale dépendait étroitement du choix des hypothèses destinées à combler les incertitudes. L'adoption d'une position conservatrice, comme celle de l'OMS, conduit à la conclusion que la population générale est exposée à des valeurs supérieures avoisinant, voire dépassant (50% des individus) la DJA. Ceci implique que des effets adverses sont susceptibles d'apparaître dans la population générale, même au bruit de fond, et que des stratégies de diminution des expositions doivent être envisagées.

Les TEF offrent un ordre de grandeur du potentiel toxique et leur précision dépend d'un grand nombre de facteurs. Malgré tout, l'approche TEF reste une méthode simple qui en fait un bon outil de régulation, internationalement adopté. En revanche, la multiplicité des nomenclatures existantes rend les données difficiles à interpréter. Il y a donc un besoin flagrant d'harmonisation, de manière à bénéficier d'une approche consistante et transparente pour diffuser les données et éviter toute confusion.

Abstract

Evaluation of the exposure of population to complex mixtures of dioxins and related compounds – The Toxic Equivalency Factors approach

Populations of industrialized countries are exposed chronically to a variety of chemicals. The concept of Toxic Equivalency Factors (TEFs) has been developed to facilitate risk assessment and regulatory control of exposure to complex HAP mixtures. It uses similarities of structure among congeners and the occurrence of a common mechanism (binding to the Ah receptor). But there is criticism regarding the TEF concept. Pharmacokinetic differences between species or tissues can significantly influence the TEF value and uncertainties due to the additive or non additive interactions might hamper the derivation for consensus TEF values.

In this study, it has been observed that changes to the TEF schemes can have significant impacts on the evaluation of emissions and exposure, and on regulation and management. The conservative changes recommended by the WHO imply that general population is exposed to values that are very close (or even superior) to the TDI and that adverse effects are likely to occur at the background levels. This indicates that there is a need for diminishing the emissions and better monitoring the body burden of general population.

However it can be concluded that the TEF concept remains the most feasible approach for risk assessment purposes, in spite of the uncertainties associated with its use.

Keywords : additivity, Ah receptor, exposure, interactions, PAH, PCDDs, PCDFs, PCBs, TEF

Sommaire

1	INTRODUCTION.....	1
2	NATURE ET TOXICITÉ DES MOLÉCULES	2
2.1	STRUCTURE CHIMIQUE ET PROPRIÉTÉS.....	2
2.2	ORIGINE DES COMPOSÉS.....	2
2.3	MODES D’ACTION ET EFFETS SUR L’ORGANISME.....	4
2.3.1	<i>Toxicocinétique</i>	<i>4</i>
2.3.2	<i>Toxicodynamie</i>	<i>4</i>
2.3.3	<i>La notion de composé « dioxin-like ».....</i>	<i>5</i>
2.3.4	<i>Effets adverses</i>	<i>6</i>
2.4	CONCLUSION SUR LE POTENTIEL DANGEREUX.....	8
3	L’UTILISATION D’UN INDICE GLOBAL POUR ÉVALUER LE POTENTIEL TOXIQUE DES MÉLANGES DE DIOXINES ET COMPOSÉS VOISINS - LA MÉTHODE DES FACTEURS D’EQUIVALENCE DE TOXICITÉ (TEF)	10
3.1	DÉFINITION ET PRINCIPES DE L’APPROCHE TEF.....	10
3.2	LES MODALITÉS D’ATTRIBUTION DES TEF	11
3.2.1	<i>Quels composés ?.....</i>	<i>11</i>
3.2.2	<i>Quels critères de choix ?.....</i>	<i>13</i>
3.2.3	<i>Valeurs de TEF actuellement admises</i>	<i>14</i>
3.3	INCERTITUDES INHÉRENTES À LA MÉTHODE DES FACTEURS D’EQUIVALENCE DE TOXICITÉ.....	15
3.3.1	<i>Incertitudes sur la valeur d’extrapolation des TEF</i>	<i>15</i>
3.3.2	<i>Incertitudes liées au comportement des molécules dans les mélanges complexes</i>	<i>22</i>
3.3.3	<i>Hypothèses explicatives</i>	<i>25</i>
3.4	CONCLUSION : QUELLE VALEUR PRÉDICTIVE ACCORDER AU TEQ ?	28
3.4.1	<i>Des valeurs de TEF plus ou moins fiables</i>	<i>28</i>
3.4.2	<i>La méthode TEF, un outil d’orientation.....</i>	<i>30</i>
4	NORMALISATION DES APPORTS JOURNALIERS TOTAUX EN PCDD/F DANS L’ALIMENTATION ET AUTRES MESURES RÉGULATRICES	32
4.1	VALEURS DE RÉFÉRENCE D’EXPOSITION AUX DIOXINES ET COMPOSÉS VOISINS : DOSES JOURNALIÈRES ADMISSIBLES (DJA).....	32
4.2	MESURES CONCERNANT LA SURVEILLANCE DE L’ALIMENTATION	33
4.3	MAÎTRISE DES ÉMISSIONS.....	34
4.4	MAÎTRISE DE L’UTILISATION DES COMPOSÉS PRÉCURSEURS	34
4.5	LIGNES DIRECTRICES POUR LES SOLS.....	35

5	EXPOSITION ALIMENTAIRE DE LA POPULATION GÉNÉRALE AUX DIOXINES ET COMPOSÉS VOISINS – CONSTRUCTION DE DIFFÉRENTS SCÉNARIOS.....	35
5.1	OBJECTIFS.....	35
5.2	MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	35
5.2.1	<i>Présentation du logiciel @risk®.....</i>	35
5.2.2	<i>Les données de base.....</i>	36
5.2.3	<i>Hypothèses.....</i>	37
5.3	RÉSULTATS.....	41
5.3.1	<i>Résultats d'exposition des 3 scénarios étudiés.....</i>	41
5.3.2	<i>Variabilité des expositions au sein de la population générale</i>	45
5.4	CONSÉQUENCES EN MATIÈRE DE DÉCISION EN SANTÉ PUBLIQUE.....	48
5.4.1	<i>Choix du scénario d'exposition.....</i>	48
5.4.2	<i>Impacts sur les niveaux de contamination des aliments</i>	49
5.4.3	<i>Implications sanitaires</i>	50
5.4.4	<i>Impacts sur l'inventaire des émissions et des sources.....</i>	50
5.4.5	<i>Conclusion : la définition de stratégies d'action</i>	50
6	CONCLUSION	52
	LISTE DES ANNEXES	53
	ANNEXE 1 : STRUCTURE ET TOXICITÉ DES MOLÉCULES.....	54
	ANNEXE 2 – NOMENCLATURES DE TEF	62
	ANNEXE 3 – DIOXINES ET COMPOSÉS VOISINS : CADRE RÉGLEMENTAIRE	65
	ANNEXE 4 – PRÉSENTATION DU LOGICIEL @RISK.....	70
	ANNEXE 5 – DONNÉES DE MODÉLISATION.....	72
	ANNEXE 6 – RÉSULTATS D'EXPOSITION.....	75
	BIBLIOGRAPHIE.....	80

Lexique

- **Agoniste** : se dit d'une molécule qui agit sur un récepteur et entraîne une réponse spécifique, soit en tant que ligand naturel de ce récepteur, soit à la place du ligand naturel (contraire : antagoniste)
- **Antagoniste** : entité exerçant des actions opposées à celle d'un ligand sur un récepteur (substance qui bloque un message nerveux, hormonal ou local)
- **Cancérogène complet** : substance qui, appliquée seule à l'animal pendant 2 ans, est capable d'augmenter significativement le nombre de tumeurs.
- **Charge corporelle** : dose interne de dioxines cumulée depuis la 1^{ère} exposition
- **Chloracné** ou acné chlorique : kystes sébacés associés à des comédons
- **Congénères** : molécules aux structures chimiques voisines
- **Cytochrome** : Protéine contenant du fer et de la porphyrine, liée aux mécanismes biologiques de l'oxydation. C'est le dernier maillon dans la chaîne d'enzymes respiratoires chargées du transfert d'électrons
- **Demi-vie** : Temps nécessaire à la disparition de 50% de la quantité initiale d'un composé
- **Dioxin-like** : Composé chimique de structure identique à la 2,3,7,8-TCDD, exhibant des effets et des propriétés bioaccumulatrices similaires
- **Effets déterministes** : effets dont la gravité est fonction de la dose, et qui présentent un seuil d'action
- **Effets stochastiques** : effets sans seuil, perceptibles même aux doses les plus faibles
- **Endométriose** : Emplacement anormal de tissu endométrial (tissu de la muqueuse utérine), en dehors de cette muqueuse
- **Fente palatine** : bec de lièvre (palatin est l'adjectif relatif au palais)
- **Hémopathie** : maladie du sang
- **Hydroxylation** : réaction chimique d'ajout de groupement hydroxyle –OH à une molécule
- **Hyperkératinisation** : Imprégnation excessive des cellules épidermiques par la kératine, qui acquièrent une très grande solidité

- **Immunosuppression** : Réduction ou abolition des réactions immunologiques d'un organisme contre un antigène
- **Interactions : Effet +** : la réponse observée est supérieure à la somme des effets des congénères individuels : synergie, potentiation, supra-additivité ; **Effet -** : la réponse observée est inférieure à la somme des effets des congénères individuels : antagonisme, sub-additivité, inhibition
- **Métabolisme** : Ensemble des transformations physiques, chimiques et biologiques que subissent les substances qui sont introduites ou qui se forment dans les organismes vivants
- **Mutagénicité** : augmentation de l'apparition de mutations génétiques
- **PC12** : phéochromocytes : cellules intensément colorables par les sels de chrome. Ces cellules sont présentes dans la médullosurrénale, les ganglions coccygiens (coccyx) et carotidiens, le long des nerfs sympathiques et dans différents organes contenant des catécholamines
- **Pharmacocinétique** : Devenir du composé dans l'organisme : absorption, distribution, métabolisme, excrétion
- **Pharmacodynamie** : Action des composés chimiques sur le récepteur, la cellule ou l'organe cibles
- **Plaque cellulaire splénique** : lésion cutanée colorée, à surface bien délimitée, au niveau de la rate
- **Porphyrie** : Affection due à une anomalie du métabolisme des porphyrines à cause d'un déficit enzymatique spécifique
- **Porphyrine** : Pigment coloré largement présent chez les organismes végétaux et animaux
- **Promoteur de tumeurs** : substance qui favorise la prolifération de cellules dont le génome a été muté par un autre cancérigène
- **Récepteur Ah** : Aryl hydrocarbon. Récepteur cytoplasmique jouant un rôle clé dans l'induction d'effets toxiques par les dioxines et composés voisins
- **Sarcome** : Tumeur maligne
- **Toxicité aiguë** : toxicité résultant d'une exposition de courte durée (généralement < 24h) et d'une absorption rapide du toxique
- **Toxicité subaiguë** : toxicité résultant d'expositions fréquentes ou répétées, sur une courte période
- **Toxicité chronique** : toxicité résultant d'une exposition répétée pendant une longue période
- **Voie intrapéritonéale** : à travers le péritoine, membrane qui tapisse les parois abdominales et la surface inférieure du diaphragme, ainsi que les viscères. Il sert à maintenir les viscères en place et permet la distribution vasculaire au moyen de ses replis

Liste des sigles utilisés

- B[a]P : benzo[a]pyrène
- C : concentration
- DJA : Dose Journalière Admissible
- DIS : Déchets Industriels Spéciaux
- ED50 : effective dose 50 : dose induisant 50% de l'effet maximal
- Enzyme ACOH : Acetanilide 4 hydroxylase
- Enzyme AHH : Aryl Hydrocarbon Hydroxylase
- Enzyme EROD : Ethoxyresorufin O deethylase : enzyme des cytochromes P450
- FAO : Food and Agriculture Organization
- HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques
- HAPH : hydrocarbures aromatiques polycycliques halogénés
- IARC : International Association Research Cancer
- IPCS : International Programme on Chemical Safety
- I-TEQ : international TEQ (nomenclature OTAN) : équivalent toxique = $\sum \text{TEF} * \text{Concentration}$
- LOAEL / DMEQ : Low Observed Adverse Effects Level
- LMR : Limites Maximales Résiduelles
- MG : matières grasses
- NOAEL / DSEO : No Observed Adverse Effects Level : Dose en dessous de laquelle on n'observe pas d'effets adverses
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé / WHO : World Health Organization
- OTAN : Organisation des Traités de l'Atlantique Nord

- Pc : poids corporel
- PCB / PBD: polychloro biphényles / polybromo biphényles
- PCDD / PBDD: polychloro dibenzo dioxines / polybromo dipenzo dioxines
- PCDF / PBDF : polychloro dibenzo furanes / polybromo dibenzo furanes
- P peut prendre la valeur de : T (tétra), Pe (penta), Hx (hexa), Hp (hepta), O (octa)
- TCDD : 2,3,7,8 - tétrachloro dibenzo-p-dioxine
- TEF : facteur d'équivalence de toxicité : mesure permettant de rapporter la toxicité d'un congénère donné à une fraction de celle de la TCDD
- TEQ : EQuivalent Toxique
- UIOM : usine d'incinération d'ordures ménagères

1 Introduction

Les populations des pays industrialisés sont exposées de façon chronique à des mélanges chimiques contenant des milliers de molécules de nature, d'origine et de toxicité très variées. Cette exposition est très difficile à estimer, car la complexité et la diversité de ces mélanges les rendent intrinsèquement difficiles à caractériser. De nombreux composés ne sont ni quantifiables, ni même identifiables par les techniques actuelles de mesure. D'autre part, 95% environ des connaissances en toxicologie portent sur des composés étudiés individuellement, et les méthodes quantitatives d'estimation du risque associé à des mélanges de molécules sont beaucoup moins développées (Groten, 2000).

Les recherches sur l'estimation du risque lié aux mélanges complexes d'Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) et d'Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques Halogénés (HAPH) ont débuté dans les années 1970-80, lorsque les effets toxiques de composés individuels comme la 2,3,7,8-tétrachloro dibenzo-p-dioxine (TCDD) ont commencé à être connus et que sont apparues la diversité et la nature ubiquitaire de ces polluants. Deux accidents ont particulièrement marqué les esprits et ouvert la voie à de nombreuses recherches sur la toxicité et le(s) mode(s) d'action de ces molécules :

- A Seveso en 1976 en Italie : une explosion dans une usine de trichlorophénol¹ entraîne la dispersion d'un nuage toxique sur plusieurs km², causant la mort de centaines d'animaux, et 200 cas de chloracné chez l'homme (kystes sébacés cutanés)
- A Yusho (Japon) et Yucheng (Taiwan) : intoxications alimentaires de respectivement 1800 et 1900 personnes par de l'huile de cuisine contaminée en 1968 et 1979

De ces recherches est née la méthode des facteurs d'équivalence de toxicité (TEF), développée par la communauté scientifique internationale comme outil d'évaluation de risque et de réglementation. Cette méthode utilise les données sur les constituants individuels des mélanges et sert actuellement pour évaluer les niveaux de contamination des milieux et les expositions. Les expositions aiguës (expositions professionnelles, accidents) ont été très étudiées. En revanche, l'exposition chronique de la population générale est beaucoup moins bien connue.

Les objectifs de ce mémoire sont :

- Synthétiser les informations disponibles dans la littérature concernant la façon dont sont élaborés les TEF et les incertitudes qui leur sont associées
- Faire le point sur l'utilisation de la méthode TEF comme outil de réglementation
- Construire différents scénarios d'exposition de la population générale et étudier leurs conséquences en terme d'impact sanitaire et de décision en santé publique

¹ Trichlorophénol : intermédiaire de synthèse d'herbicides

2 Nature et toxicité des molécules

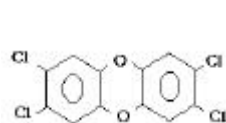
2.1 Structure chimique et propriétés

Les hydrocarbures polycycliques aromatiques regroupent :

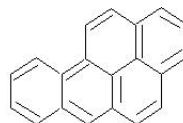
- **Les composés non halogénés : HAP** (anthracène, pyrène et benzopyrène, fluoanthène ...)
- **Les composés halogénés : HAPH** : certains atomes de carbone sont substitués soit par des atomes de brome (HAPB), soit par des atomes de chlore (HAPC), soit les deux (composés mixtes) : dioxines (PCDD/PBDD), furanes (PCDF/PBDF), biphényles (PCB/PBB), naphthalène... Les multiples combinaisons en terme de nombre et de position des substitutions conduisent respectivement à 75, 125 et 209 sortes de PCDD/PBDD, PCDF/PBDF et PCB/PBB (appelés "congénères ") (annexe 1 : tableau 14 et figure 11).

Les ressemblances structurales entre les molécules sont très fortes. Deux modèles ont été définis et plus largement étudiés : le benzo[a]pyrène pour les HAP et la TCDD pour les HAPH (figure 1) :

Figure 1– Structures moléculaires de 2 Hydrocarbures Aromatiques



2,3,7,8-tétrachloro dibenzo-p-dioxine (TCDD)



benzo[a]pyrène (B[a]P)

Toutes ces molécules ont des propriétés physico-chimiques communes : elles sont peu volatiles et faiblement hydrosolubles, mais sont hautement lipophiles. Polluants ubiquitaires (on les retrouve dans tous les compartiments des écosystèmes), leur grande stabilité les rend d'autre part difficilement dégradables. Ces propriétés leur confèrent un **fort pouvoir bioaccumulatif**², en particulier dans les tissus adipeux des organismes vivants.

2.2 Origine des composés

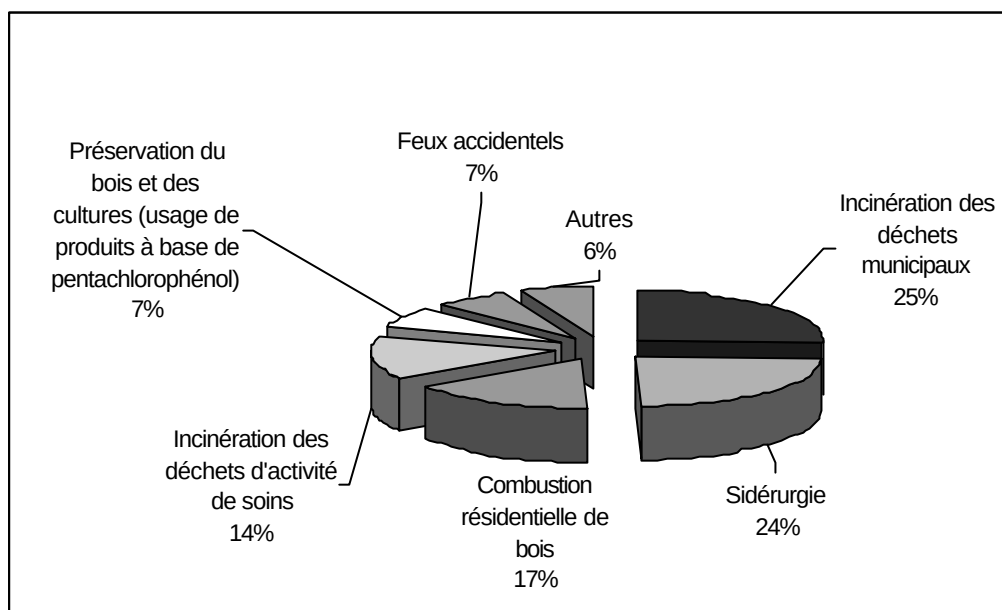
Les HAP et HAPH sont le fruit de **combustion incomplète**. Ils sont rejetés naturellement dans l'atmosphère lors de feux de forêts, d'éruptions volcaniques (...), mais les plus grosses émissions proviennent de l'industrie : incinération des déchets et procédés métallurgiques thermiques (production d'aluminium, d'acier...), fabrication de pesticides... (figure 2). A noter que dioxines et furanes sont des **sous-produits indésirables** des processus de combustion, contrairement aux PCB qui ont été

² Bioaccumulation = somme des absorptions d'une substance par voie directe et alimentaire par les espèces animales aquatiques et terrestres

commercialisés depuis les années 1930 (Aroclor®, Pyralen®...) et qui ont été très utilisés dans les transformateurs et condensateurs électriques.

Les HAP non substitués peuvent aussi être des intermédiaires de la production de polychlorures de vinyle et de plastiques (naphtalène), de pigments (acénaphène, pyrène), et de teintures (anthracène, fluoranthène). On les retrouve également dans la fumée de cigarette.

Figure 2 – Répartition des principaux contributeurs à l'émission de PCDD/F dans 17 pays de l'Europe de l'ouest entre 1993 et 1995 (Agence de l'Environnement de Rhénanie-Wesphalie)



D'après ADEME, 2000

NB) Dans le graphique ci-dessus, le terme « autres » contributeurs recouvre le brûlage sauvage de déchets domestiques, la circulation routière, l'incinération de déchets industriels, les installations thermiques industrielles, les cimenteries.

L'expansion des industries chimiques productrices d'organochlorés et l'explosion du volume de déchets à traiter par incinération ont beaucoup contribué à l'augmentation des émissions de HAP et HAPH à partir de 1940 (avec 2 pics de production en 1961-1965 et 1976-1980). Cependant, depuis 1991-1993, les niveaux d'émission ont chuté dans de nombreux pays européens (essentiellement Allemagne, Pays-Bas, pays nordiques et Royaume Uni, où la production de dioxines a été divisée par 2 entre 1993 et 1997 (Seta *et al.*, 2000)), grâce à la réduction volontaire de la production. Concernant les PCB, la production a même été interdite dans les systèmes ouverts comme les systèmes hydrauliques.

2.3 Modes d'action et effets sur l'organisme

2.3.1 Toxicocinétique³

Du fait des propriétés de bioaccumulation des HAP et HAPH, la voie alimentaire représente une voie d'exposition très importante pour la population générale (> 95% des expositions aux HAPH) (INSERM, 2000). Pour les HAP, les voies pulmonaires (tabagisme) et cutanées sont également non négligeables (OMS, 1998). Le taux d'absorption est fonction de la voie d'exposition (cf partie 3.3.3.2), il varie entre 50 et 90% pour les PCDD/F et PCB ingérés via l'alimentation (FAO/OMS, 2001).

Une fois absorbées, les molécules passent facilement du tractus gastro-intestinal vers le sang et sont transportées vers le foie et le tissu adipeux où elles peuvent s'accumuler et/ou subir des transformations métaboliques (ajout de groupements hydroyles -OH...). Les métabolites sont éliminés principalement par la bile (l'urine et la lactation sont des voies mineures d'excrétion). Les molécules mères non métabolisées peuvent aussi être éliminées par voie fécale.

La demi-vie⁴ des HAP, HAPH et de leurs métabolites peut être très variable, selon les individus (âge, alimentation, adiposité, métabolisme). Chez l'humain, la demi-vie moyenne de la TCDD est de 8,5 ans pour les cohortes professionnelles et de 15,5 ans pour la population générale (Van der Molen *et al.*, 1998). Les composés les moins substitués sont éliminés plus rapidement (2 à 7 ans, Van den Berg *et al.*, 1994).

2.3.2 Toxicodynamie⁵

Le(s) mécanisme(s) d'action des HAP et HAPH sont encore mal connus. Un mécanisme d'action commun a été mis en évidence par Poland *et al.* (1976). Il a montré pour différents congénères l'existence d'une corrélation entre la structure des molécules, l'induction d'effets toxiques et l'affinité pour un **récepteur cytoplasmique Ah (Aryl Hydrocarbon)**. La liaison de molécules au récepteur Ah (ex : TCDD) déclenche une cascade d'événements (figure 3). Le complexe Ah-TCDD pénètre dans le noyau et interagit avec l'ADN, induisant la transcription de gènes cibles codant pour des enzymes biotransformateurs et des facteurs de différenciation et de prolifération cellulaires. Tous les gènes n'ont pas encore été identifiés, mais ils sont

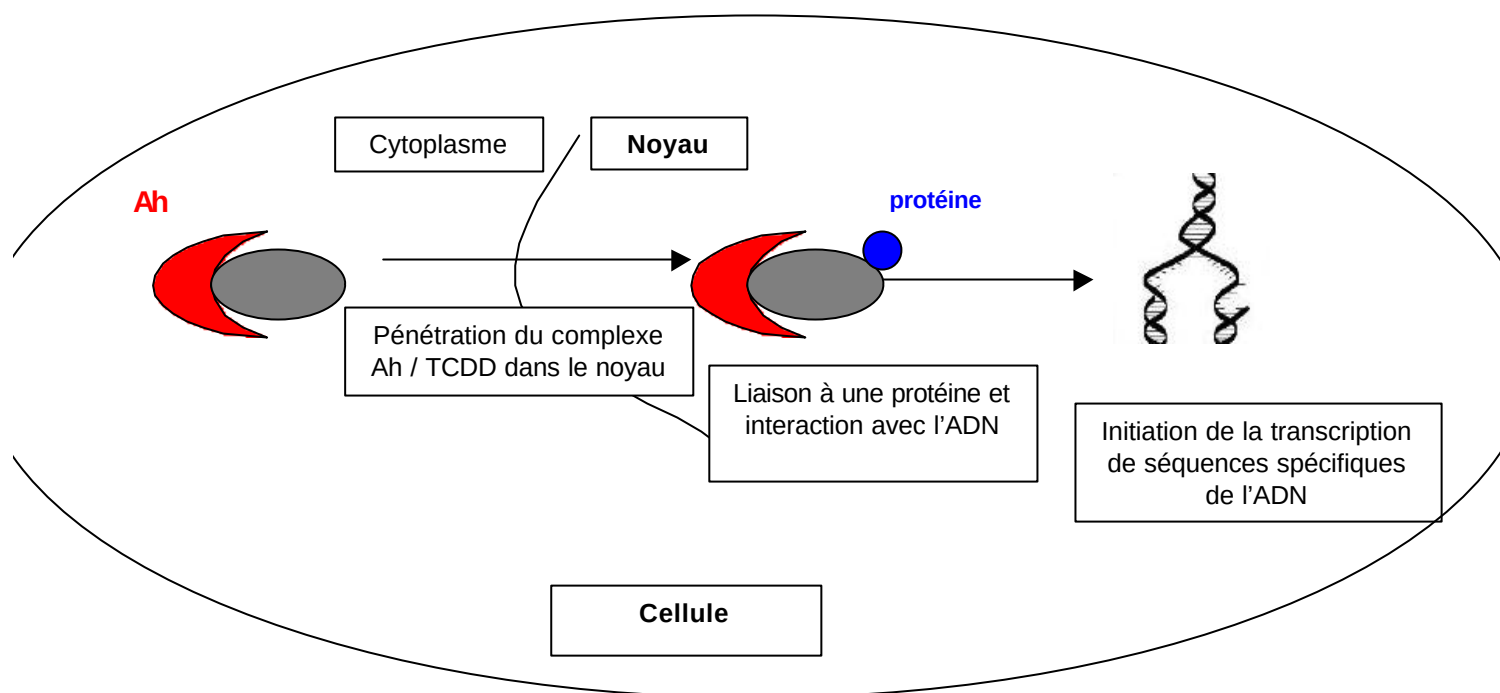
³ Toxicocinétique : devenir des composés dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisme, excrétion)

⁴ Demi-vie : temps nécessaire à la disparition de 50% de la quantité initiale du composé

⁵ Toxicodynamie : mode d'action des composés au niveau du récepteur, de la cellule ou de l'organe cible

suspectés d'être nombreux. On peut citer les cytochromes⁶ P450 : CYP1A1 / 1A2, CYP1B1 (...), dont les enzymes jouent un rôle crucial dans le métabolisme de nombreuses molécules chimiques toxiques.

Figure 3 – Mécanisme faisant intervenir le récepteur Ah



2.3.3 La notion de composé « dioxin-like »

On définit comme « dioxin-like » les composés présentant la capacité à se lier au récepteur Ah et à engendrer des effets toxiques similaires à la TCDD. L'affinité pour le récepteur Ah est un paramètre fondamental de la toxicité des HAPH, et dépend étroitement du nombre et de la position des atomes de chlore des cycles benzéniques. Les congénères les plus toxiques (exemple : TCDD) possèdent une conformation stérique favorisant leur fixation au récepteur Ah : ils ont 4 sites substitués en 2,3,7,8 par du Cl et au moins un site non substitué sur l'un des 2 noyaux aromatiques (Poland *et al.*, 1976). Ceci concerne 7 congénères de PCDD et 10 de PCDF. La toxicité augmente quand le nombre d'atomes de Cl augmente mais chute brutalement au-delà de 5 atomes de Cl, car la taille de la molécule (encombrement stérique) limite alors la fixation au récepteur (affinité pour Ah 10 à 10 000 fois plus faible que celle de la TCDD).

Dans le cas des PCB, il faut distinguer (Barnes *et al.*, 1991):

- **Les PCB "dioxin-like"** : Ils sont au nombre de 14. Ils montrent des effets toxiques similaires à la TCDD, et ont probablement un même mécanisme d'action, via le récepteur Ah. Ce sont principalement

⁶ Cytochrome : protéine contenant du fer, liée aux mécanismes biologiques de l'oxydation : elle joue un rôle dans le transfert d'électrons au cours de la respiration, dans les mitochondries et les chloroplastes

les PCB co-planaires et mono-ortho substitués (cf annexe 1 pour la nomenclature : tableau 15 et figure 11). Les PCB n° 170 et 180 di-ortho substitués sont également inclus, car ils sont d'actifs inducteurs de l'enzyme EROD et sont présents abondamment dans les mélanges environnementaux (Ahlborg, 1994).

- **Les PCB "non dioxin-like"** (autres di-ortho substitués), dont les effets toxiques se manifestent principalement par un mécanisme différent, et qui ne se lient pas (ou très peu) à Ah.

2.3.4 Effets adverses

Que ce soit en épidémiologie ou en expérimentation animale, la TCDD et le B[a]P ont été les plus largement étudiés, principalement pour leurs effets cancérogènes. Les données sur les autres congénères et les autres effets (concernant les différentes formes de toxicité ci-dessous) sont très limitées (voire absentes) :

- **Toxicité aiguë**, résultant d'une exposition de courte durée (<24 h) et d'une absorption rapide du toxique
- **Toxicité subaiguë**, résultant d'expositions fréquentes ou répétées, sur une courte période (quelques jours, voire quelques semaines)
- **Toxicité chronique**, résultant d'une exposition répétée pendant une longue période

(Définitions de Lauwerys, 1999)

2.3.4.1 Effets toxiques des HAP

La toxicité aiguë des HAP, reflétée par les valeurs de Dose Létale 50 (DL50⁷) semble être faible à modérée : les DL50 sont généralement supérieures à 100 mg /kg pc en administration intrapéritonéale ou intraveineuse et supérieures à 500 mg /kg pc en administration orale (cf données de DL50 en annexe 1, tableau 16). Ils engendrent des effets toxiques très divers.

Chez l'animal, l'OMS (1998) recense :

En toxicité aiguë / subaiguë :

- Effets cutanés (inflammations cutanées et oculaires, hyperkératose⁸, ulcération cutanée, sensibilisation ...)
- Effets sur la reproduction (diminution de la fertilité : ovotoxicité et effets antispermatozoogènes)
- Immunotoxicité, tératogénicité (malformations ...), embryotoxicité, retards de croissance
- Atteintes pulmonaires et rénales (nécroses), hémopathies, anémie (naphtalène)

⁷ DL50 : Dose induisant 50% de mortalité chez les sujets expérimentaux

⁸ Hyperkératose : imprégnation excessive des cellules épidermiques par la kératine

En toxicité chronique (données concernant quasi exclusivement la cancérogénicité) :

- Proliférations cellulaires (hyperplasie) pouvant dégénérer en tumeurs cancéreuses. Sur les 33 HAP étudiés par l'IPCS, 26 sont (ou sont suspectés d'être) cancérogènes (annexe 1 tableau 17) Le B[a]P est par exemple classé cancérogène probable chez l'homme par le IARC.
- Induction de mutations génétiques (mutagénicité) : elle concerne la plupart des HAP étudiés par l'IPCS (3 exceptions : anthracène, fluorène, naphthalène, 5 cas douteux)
- Autres effets non cancérogènes : retards de croissance, lésions hépatiques, irritations

Chez l'homme, il existe peu d'études, hormis les expositions accidentelles au naphthalène, ou les expositions professionnelles (raffineries, usines productrices d'aluminium...). Elles s'intéressent essentiellement aux effets cancérogènes. Cancers du poumon, de la peau et de l'appareil urinaire sont cités à fortes doses (Schneider *et al.*, 2002), ainsi que des lésions cutanées réversibles, des anémies hémolytiques et une diminution des défenses immunitaires... (OMS, 1998, données IPCS)

2.3.4.2 Effets toxiques des HAPH

2.3.4.2.1 Chez l'animal

En toxicité aiguë, on observe un syndrome de dépérissement caractéristique, dû à un dysfonctionnement de la prise alimentaire, et conduisant à la mort de l'animal (Seefeld *et al.*, 1984). (cf DL50 en annexe 1, tableau 18).

En toxicité subaiguë à chronique, on observe :

- **Effets foetotoxiques et tératogènes⁹** :
 - **Atteintes neurocomportementales** : malformations, altération du développement psychomoteur, neurotoxicité (Peterson *et al.*, 1993 ; Birnbaum, 1995 a et b ; Huisman *et al.*, 1995). Les PCB non dioxin-like seraient plus neurotoxiques que les dioxin-like (Seegal *et al.*, 1996)
 - **Immunotoxicité** : Immunosuppression humorale et cellulaire, atrophie du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques (Neubert *et al.*, 1994 ; Vos *et al.*, 1997-98)
 - **Perturbations endocriniennes** : dysfonctionnement des hormones sexuelles et thyroïdiennes (Van Birgelen *et al.*, 1995 ; Birnbaum, 1994, 1995).
 - **Effets sur la reproduction** : Baisse de fertilité, endométriose¹⁰ (Peterson *et al.*, 1993).
- **Effets cancérogènes** : les effets cancérogènes de la TCDD sont avérés chez l'animal en de nombreux sites, principalement le foie et les voies biliaires.

⁹ Effets tératogènes : effets qui atteignent la descendance des individus exposés

¹⁰ Endométriose : emplacement anormal du tissu de la muqueuse utérine, en dehors de cette muqueuse

- **Effets biochimiques** (pas forcément de toxicité directe) : dysfonctionnement du système de coagulation sanguine, porphyrie¹¹, diminution des stocks hépatiques en vitamine A, élévation du taux d'enzymes hépatiques... (Birnbbaum, 1992)

Remarque : certains effets sont plus sensibles que d'autres, ils se manifestent à des doses plus faibles (cf annexe 1, tableau 19)

2.3.4.2.2 Chez l'homme

Chez l'homme, la chloracné est le seul signe clinique aigu visible (accidents, expositions professionnelles). **La plupart des effets chroniques observés chez les animaux ne sont pas démontrés chez l'homme**, en particulier la tératogénicité (immuno et neurotoxicité...) et la cancérogénicité (Mukerjee, 1998 ; Wissing, 1998 ; Neubert *et al.*, 1999 ; Bertazzi *et al.*, 2001). (cf annexe 1, tableau 21). Sur la base d'études épidémiologiques réalisées soit en milieu professionnel, soit à la suite d'accidents (Seveso) (cf annexe 1, tableau 20), et malgré un niveau de preuves limité, la TCDD est classée dans la catégorie des cancérogènes certains pour l'homme (IARC, 1997). Les autres HAPH ne sont pas classés car les preuves sont jugées « inadéquates ». L'OMS considère que la TCDD est non mutagène. Elle agirait comme promoteur de tumeurs, sans réel pouvoir d'induction, en favorisant la prolifération de cellules au génome muté par un autre cancérogène. L'US-EPA a adopté une position plus conservatrice : faisant l'hypothèse que la TCDD agit en cancérogène complet (capable à elle seule d'induire des tumeurs), elle l'a qualifiée de « plus puissant cancérogène connu ».

2.4 Conclusion sur le potentiel dangereux

Le potentiel dangereux est avéré chez l'animal, avec une multitude d'effets toxiques possibles. Chez l'homme, hormis en cas d'exposition aiguë, il est difficile de mettre en évidence certains effets. L'évaluation du risque lié à l'exposition chronique aux dioxines et composés voisins est néanmoins très importante du point de vue de la santé publique, et ceci pour 3 raisons :

- La difficulté à observer des effets ne signifie pas qu'il y ait absence de risque.
- Le risque « dioxines » est un souci majeur de l'opinion publique, notamment à cause des effets tératogènes suspectés : les nouveaux-nés, exposés à travers le lait maternel, font partie des individus les plus sensibles.
- Les HAP et HAPH sont des polluants ubiquitaires. Ils font partie des nombreux polluants auxquels les populations des pays industrialisés sont soumises à très faibles doses tout au long de leur vie. L'apport

¹¹ Porphyrie : affection due à une anomalie du métabolisme des porphyrines (pigments colorés largement présents chez les organismes végétaux et animaux), à cause d'un déficit enzymatique spécifique

se fait à plus de 95% par voie alimentaire et par les produits animaux, car ce sont les plus riches en lipides : viande et poisson représentent 50 à 65% de l'apport journalier (Seta *et al.*, 2000)).

D'autre part, le développement des techniques analytiques a permis de montrer que les HAP et HAPH étaient présents sous forme de mélanges complexes, contenant des centaines, voire des milliers de molécules, et dont la composition qualitative et quantitative est imparfaitement connue. Une importante base documentaire a été constituée pour la TCDD, car elle a été la première étudiée. En revanche, les données concernant les autres congénères sont beaucoup plus limitées. Pour tenter d'estimer le risque associé à l'exposition à ces mélanges complexes de composés «dioxin-like », l'approche des Facteurs d'Equivalence de Toxicité (TEF) a été développée par la communauté scientifique internationale.

3 L'utilisation d'un indice global pour évaluer le potentiel toxique des mélanges de dioxines et composés voisins - La méthode des Facteurs d'Equivalence de Toxicité (TEF)

3.1 Définition et principes de l'approche TEF

Le concept de TEF est apparu en 1977 pour donner une valeur toxicologique à un mélange de composés chimiquement proches et agissant par le même mécanisme d'action via le récepteur Ah. Il est né de l'observation des corrélations entre l'affinité des composés pour Ah et leurs potentialités à induire des réponses biochimiques et toxiques. Le concept a d'abord été appliqué aux PCDD et PCDF, puis étendu à d'autres membres de la famille des HAPH.

La toxicité des PCDD/F et PCB est exprimée en équivalent TCDD. On établit un TEF en faisant un rapport de toxicités entre :

- La TCDD, qui représente la dioxine de référence, de potentiel toxique le plus élevé quel que soit l'effet biologique étudié. On lui attribue conventionnellement la valeur de TEF maximale 1
- Le congénère étudié

Les TEF prennent des valeurs comprises entre 0 et 1. On parle de **potentiel toxique relatif** ou de **toxicité relative** :

$$\text{TEF} = \text{potentialité toxique d'un composé individuel} / \text{potentialité toxique de la TCDD}$$

Après dosage, la concentration des congénères est convertie en TEQ (EQuivalent Toxique), qui représente la quantité de TCDD nécessaire pour produire le même effet toxique que celui susceptible d'être induit par le congénère étudié à la dose mesurée.

$$\text{TEQ} = \sum_i \text{TEF}_i * C_i$$

Où TEF_i et C_i sont le TEF et la concentration du congénère i contenu dans un mélange complexe de différents congénères.

Les hypothèses sous-tendues par les TEF et le TEQ sont les suivantes :

- **Le mécanisme d'action fait intervenir la liaison au récepteur Ah**
- **La toxicité relative d'un isomère est la même d'une espèce à une autre**
- **La toxicité relative d'un isomère est la même quel que soit l'effet considéré**
- **Les effets toxiques des différents congénères sont additifs** (la toxicité du mélange est la somme des effets toxiques des congénères individuels)

3.2 Les modalités d'attribution des TEF

3.2.1 Quels composés ?

3.2.1.1 Composés pris en compte dans l'actuel TEQ

Les TEF sont attribués aux composés «dioxin-like » les plus toxiques et les plus bioaccumulatifs, c'est-à-dire présentant une structure identique à la TCDD, leur permettant de se lier au récepteur Ah, et capables d'engendrer des réponses toxiques et biochimiques similaires à la TCDD. Ceci concerne actuellement :

- Les PCDD/F substitués en position 2,3,7,8 : 7 PCDD sur 75, 10 PCDF sur 135
- 14 PCB sur 209 (depuis les nouvelles recommandations de l'OMS, 1998). Ce sont les PCB dioxin-like :
 - PCB non ortho substitués : 77, 81, 126, 169
 - PCB mono ortho substitués : 105, 114, 118, 123, 156, 157, 167, 189
 - PCB di ortho substitués : 170, 180

Cependant , en pratique 7 PCB «indicateurs de contamination » (cf annexe 1) sont dosés dont seulement 2 dioxin-like (PCB 118 et 180).

3.2.1.2 Composés non pris en compte dans l'actuel TEQ, mais susceptibles de l'être

D'autres composés agissant par l'intermédiaire du récepteur Ah ne sont pas pris en compte dans le TEQ. Ce sont :

- **Parmi les autres dibenzodioxines et dibenzofuranes halogénés** : les composés bromés et mixtes substitués en 2,3,7,8. Leur toxicité est jugée comparable à celle des PCDD/F. L'OMS a recommandé en 1996 de considérer les congénères bromés comme leurs homologues chlorés. Ceci n'est pas appliqué actuellement dans les calculs standards de TEQ.

- **Parmi les autres HAPH** : certains PCB/PBB et naphtalènes polychlorés (...) sont suspectés d'avoir des effets toxiques proches des dioxines.
- **Certains HAP (B[a]P...)** : L'approche TEF est non finalisée pour ces composés : différentes nomenclatures ont été proposées, utilisant le B[a]P comme molécule de référence (revue par Nisbet et LaGoy, 1992 : annexe 2, tableau 24). Mais à ce stade, aucune n'a fait l'objet d'un consensus international.
- **Autres ligands naturels du récepteur** : Différents agonistes¹² du récepteur, potentiellement présents dans l'alimentation humaine, ont déjà été identifiés. Ils ont des structures chimiques diverses et sont capables d'induire des réponses identiques aux dioxin-like (Chen *et al.*, 1996). Outre les HAP précédemment cités, on peut ajouter les **amines aromatiques** (pouvant se former lors de la cuisson), les **indoles** (indole-3-carbinol et composés voisins que l'on retrouve dans les légumes, notamment les Brassicacées (choux)). Les estimations divergent selon les auteurs, mais l'ingestion quotidienne d'agonistes naturels serait de toute façon bien supérieure à celle des dioxin-like (figure 4). Safe (1997/98) l'évalue à 1000-1500 pg TEQ /kg pc /j, soit plus de 1000 fois plus que l'apport quotidien en TCDD (sur la base d'études d'apports alimentaires dont celle de Menzie, (1992)). Starr (1997) l'estime quant à lui à 5 pg TEQ /kg pc /j. Ainsi, malgré un métabolisme rapide, une bioconcentration négligeable, et un potentiel toxique bien inférieur aux PCDD, **les agonistes naturels contribueraient significativement à la charge corporelle** (Starr, 1997).

¹² Agoniste : se dit d'une molécule qui agit sur un récepteur et entraîne une réponse spécifique, soit en tant que ligand naturel de ce récepteur, soit à la place du ligand naturel (contraire : antagoniste)

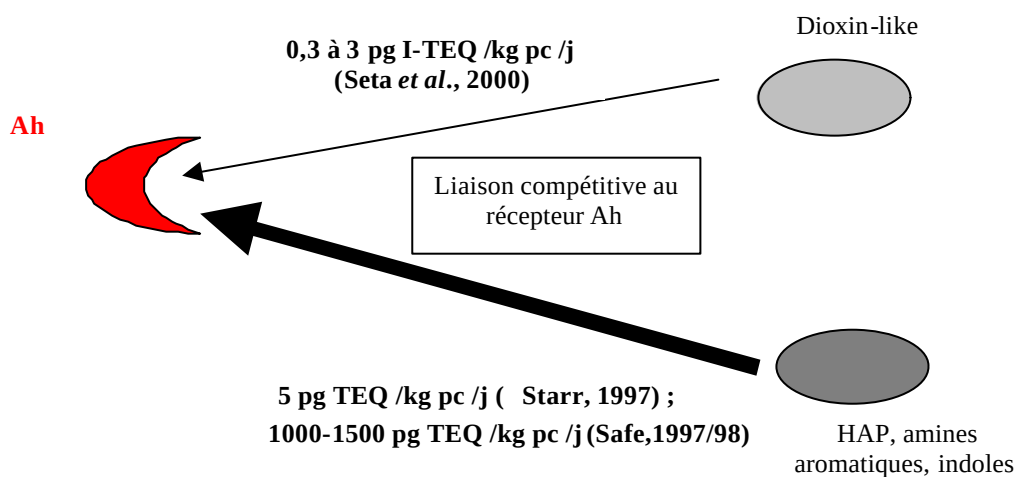
Figure 4 – Comparaison de l'apport quotidien en agonistes naturels du récepteur Ah par rapport au TEQ journalier théorique

3.2.1.3 Composés de la famille des HAP et HAPH auxquels on ne peut pas attribuer de TEF

Ce sont tous les autres HAP et PCB non dioxin-like, qui montrent une activité sur le récepteur Ah faible à non détectable.

3.2.2 Quels critères de choix ?

Les TEF proposés sont basés sur toutes les données disponibles. **La plus grande base de données concerne la mesure *in vitro* de la liaison au récepteur Ah.** Ceci permet la détermination de



constantes d'affinité des molécules pour le récepteur. D'autres études portent sur la mesure de la capacité d'induction des enzymes des cytochromes CYP1A1 (les enzymes AHH¹³ et EROD¹⁴), sur des cultures cellulaires (Safe, 1990). ***In vivo*, on dispose de beaucoup d'études de toxicité aiguë, à court terme** (avec administration d'une dose unique).

Parmi ces propositions, le choix des TEF se fait en privilégiant certaines données (OTAN, 1992) :

¹³ AHH : enzyme Aryl Hydrocarbon Hydroxylase

¹⁴ EROD : enzyme EthoxyResorufin -O- Deethylase

3.2.2.1 Les données *in vivo*

- Elles priment sur les données *in vitro* ou les données biochimiques basées sur des similitudes structurales entre les composés.
- Parmi ces études *in vivo*, la hiérarchie est la suivante : **Chroniques > Subaiguës > Aiguës**. Les données les plus nombreuses concernent cependant les toxicités subaiguës et aiguës (effets sur la reproduction, atrophie du thymus, diminution du taux de croissance, létalité...).
- **Certains effets sont privilégiés : effets cancérogènes et effets se produisant aux expositions les plus faibles** (endométriose, altération du développement neurocomportemental et reproducteur, immunotoxicité) (Safe, 1997-98 ; OMS, 1998). (annexe 1, tableau 22)
- On retient en priorité les études menées sur les mammifères, et celles utilisant la voie orale comme voie d'exposition.

3.2.2.2 Autres données

Les données d'induction enzymatique (*in vivo* ou *in vitro*) servent à confirmer les valeurs de potentiel toxique dérivées des études *in vivo* citées ci-dessus. En effet, il existe chez les rats une bonne corrélation entre l'induction d'enzymes hépatiques comme l'enzyme AHH, et l'induction *in vivo* d'effets toxiques à court terme comme l'atrophie du thymus ($r^{15} = 0,91$) et la perte de poids ($r = 0,84$) (Safe, 1990, 1994).

En dernier recours, les TEF se basent sur l'affinité des molécules pour le récepteur Ah, voire sur de simples comparaisons structurales entre molécules.

3.2.3 Valeurs de TEF actuellement admises

La première nomenclature TEF a été proposée par l'US-EPA en 1986. Elle a été internationalement adoptée en 1988 par l'OTAN (l'index TEQ de l'OTAN est noté I-TEQ pour « international TEQ »). Cet index est fréquemment réévalué en fonction des avancées scientifiques. La dernière révision date de 1998 (OMS, Genève). (cf annexe 2, tableau des TEF, n°23). Il existe une nomenclature commune aux mammifères, ainsi que des nomenclatures spécifiques aux oiseaux et aux poissons.

Dans la suite de cette étude, on s'intéressera essentiellement aux composés pour lesquels une valeur de potentiel toxique a été internationalement acceptée (17 PCDD/F et 14 PCB).

¹⁵ r : coefficient de corrélation

3.3 Incertitudes inhérentes à la méthode des Facteurs d'Equivalence de Toxicité

Ces incertitudes sont compilées dans le tableau 1. Elles sont liées :

- A la disponibilité d'observations scientifiques chez l'animal ou chez l'homme, ainsi qu'aux difficultés d'interprétation de ces observations. On manque notamment très souvent de puissance statistique pour pouvoir conclure à des résultats significatifs.
- Aux difficultés d'extrapolation entre l'homme et l'animal, par exemple : un échantillon animal restreint peut-il refléter les variabilités interindividuelles de la population générale ?
- A la complexité des mélanges de composés présents dans l'environnement, en particulier à la méconnaissance de leur composition qualitative et quantitative, ainsi que des interactions entre composés (quid de la toxicité globale ?)

Tableau 1 - Incertitudes inhérentes à l'évaluation du risque lié aux mélanges complexes de HAPH

Paramètre	Incertitude	Facteurs explicatifs
Effet	Le potentiel toxique d'un congénère est-il conservé quel que soit l'effet étudié ?	• Différences au niveau du récepteur Ah (distribution et affinité différentes selon les tissus/espèces..., existence de variantes alléliques) • Différences pharmacocinétiques (absorption, distribution et métabolisme dépendent des modalités d'exposition et des espèces) • Autres facteurs : intervention d'autres mécanismes que le récepteur Ah (mécanismes non dioxin-like, hormonaux...)
Tissu / organe cible	La réponse est-elle identique selon les tissus/organes ?	
Espèce	La réponse est-elle identique selon les espèces ?	
Dose et durée d'exposition	Les effets en exposition aiguë sont-ils les mêmes en exposition chronique ? Allure de la courbe dose-réponse aux faibles doses ?	
Voie d'exposition	Influence sur le taux d'absorption du congénère et sur l'organe cible ?	
Additivité des effets	Existence d'interactions non additives entre composés du mélange ?	

3.3.1 Incertitudes sur la valeur d'extrapolation des TEF

Une valeur unique de TEF ne peut refléter de manière adéquate la multiplicité et la variabilité des réponses toxicologiques engendrées dans les différentes espèces et organes cibles. En effet, une valeur de TEF donnée est spécifique d'une molécule, mais aussi - et ceci remet en cause les hypothèses de base de la méthode TEF citées précédemment - :

- D'un effet
- D'un organe / tissu

- D'une espèce
- D'un protocole expérimental d'exposition

3.3.1.1 Les TEF sont spécifiques à un effet

Pour un protocole expérimental rigoureusement identique (même espèce, même organe cible, mêmes modalités d'exposition), un congénère peut présenter un potentiel toxique relatif différent selon l'effet considéré (tableau 2). L'amplitude des écarts observés dépassent cependant rarement un facteur 2 (Birnbaum et De Vito (1995)).

Tableau 2 – Toxicité relative de différents congénères liée à l'induction des enzymes EROD et ACOH¹⁶ dans le foie (étude de 90 jours sur la souris, exposition voie orale, 5 échantillons par congénère)

Congénère	Induction de l'enzyme EROD	Induction de l'enzyme ACOH
PCB 169	0,001	0,002
PCB 118	0,000002	0,0003
OCDF	0,0001	0,0002

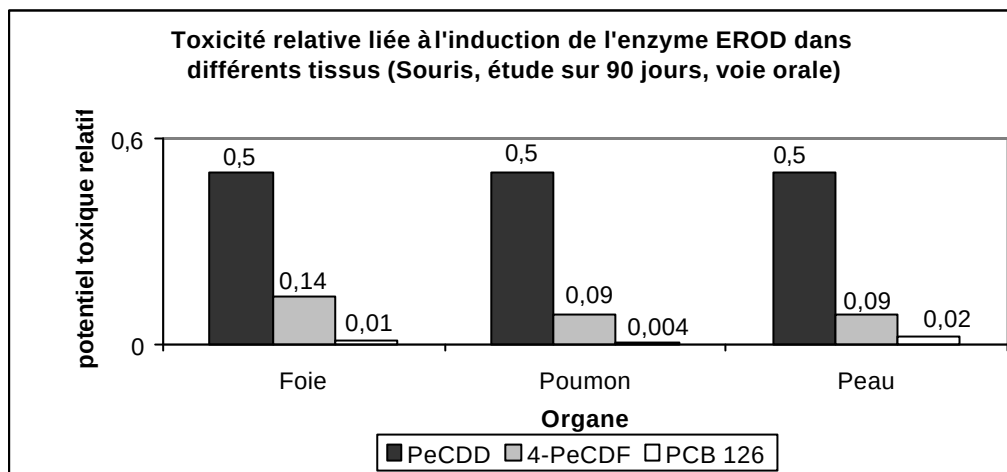
Birnbaum et De Vito, 1995

3.3.1.2 Les TEF sont spécifiques d'un tissu / organe

Certaines études ont montré qu'il était difficile d'extrapoler les effets obtenus sur des cultures de tissus à un organisme vivant entier, car **la réponse peut être différente selon les tissus**. Birnbaum et de Vito (1995) l'ont illustré pour l'induction de l'enzyme EROD (figure 5).

¹⁶ ACOH : Acetanilide 4 hydroxylase, enzyme hépatique

Figure 5 - Toxicité relative liée à l'induction de l'enzyme EROD dans différents tissus (Etude chez la souris sur 90 jours et par voie orale, 5 échantillons par congénère)



D'après Birnbaum et De Vito, 1995

Seegal (1996) a fait la même constatation en comparant les effets neurotoxiques de PCB et de mélanges de HAPH *in vitro* (sur des cellules PC12¹⁷) et *in vivo* (chez le rat). Il a montré que la neurotoxicité des congénères co-planaires était perceptible *in vivo*, mais pas *in vitro*. Ceci prouve que **certaines lignées cellulaires sont inadaptées à l'étude des effets toxiques chez les organismes vivants entiers.**

3.3.1.3 Les TEF sont spécifiques d'une espèce

Tous les effets ne sont pas inductibles chez toutes les espèces (exemple : rat / immunotoxicité), et certaines espèces sont plus sensibles à certains effets, ce qui signifie que l'effet apparaît à des doses beaucoup plus faibles que chez d'autres espèces (exemple : souris / induction de fentes palatines¹⁸ (Birnbaum et de Vito, 1995)). De même, les DL50 varient fortement en fonction des espèces, mais aussi des souches, de la voie d'administration et des individus (sexe, âge...). Un facteur 8000 a par exemple été observé pour la TCDD entre la DL50 du Hamster syrien et celle du cobaye (Pohjanvirta *et al.*, 1995).

On aboutit ainsi à des TEF significativement différents suivant les espèces, les lignées cellulaires utilisées (tableau 3).

¹⁷ Cellules PC12 : phéochromocytes = cellules intensément colorables par les sels de chrome. Ces cellules sont présentes dans la médullosurrénale, les ganglions coccygiens et carotidiens, le long des nerfs sympathiques et dans différents organes contenant des catécholamines.

¹⁸ Fentes palatines : becs de lièvre

Tableau 3 – Facteurs d'équivalence de toxicité pour certains HAPH, dérivés d'études *in vitro* de l'induction de l'enzyme EROD, et significativement différents au seuil α 5%.

Congénère	Durée d'exposition	TEF moyen (écart type, taille de l'échantillon)	
		Cellules hépatiques de truite RTL-W1	Cellules hépatiques de rat H4IIE
2,3,7,8-TCDF	24 h	0,14 (+/- 0,04 ; n=5)	0,35 (+/- 0,088 ; n=5)
2,3,7,8-TCDF	48 h	0,12 (+/- 0,028 ; n=5)	0,057 (+/- 0,016 ; n=5)
PCB 77	48 h	0,0036 (+/- 0,0004 ; n=5)	0,00091 (+/- 0,0004 ; n=5)

Clemons et al., 1997

Se pose donc la question de la représentativité d'une valeur unique de TEF commune à tous les mammifères, et au premier plan, la **question de la sensibilité relative de l'homme par rapport à l'animal** : différents effets non cancérogènes se retrouvent à la fois chez l'homme et l'animal (effets biochimiques), d'autres non : certains sont spécifiques à l'homme (sarcomes des tissus mous, et dans une moindre mesure chloracné), d'autres sont typiquement animaux ou n'ont jamais été démontrés chez l'homme (syndrome de dépérissement, effets immunotoxiques). Il est cependant suspecté que l'homme soit moins sensible que les rongeurs (Aylward *et al.*, 1996 ; Hays *et al.*, 1997).

Remarque : Les incertitudes relatives à la sensibilité de l'homme vis à vis des dioxines et composés voisins sont en réalité prises en compte dans l'étape ultérieure à l'application de la méthode TEF, et qui est la détermination des Doses Journalières Admissibles. L'OMS tient compte notamment d'un facteur de sécurité de 10 (à noter que ce facteur est purement arbitraire).

3.3.1.4 Les TEF sont spécifiques d'une dose et d'une durée d'exposition

Les TEF sont généralement dérivés d'études animales en exposition aiguë/subaiguë et aux fortes doses (courte exposition mais de façon répétée à des doses supérieures à 10-30 µg/kg, autour de l'ED50¹⁹). En effet, les doses nécessaires à l'induction de cancers chez les animaux sont plus de 1000 fois supérieures à l'exposition de la population générale) (Neubert, 1998). Or, **du point de vue de la santé publique, ce sont les faibles expositions chroniques aux HAPH qui sont importantes**. Les expositions fortes doses (accidentelles ou professionnelles) ne sont en principe plus d'actualité compte tenu de changements de produits fabriqués et de procédés industriels. Il faut donc extrapoler :

¹⁹ ED50 : Dose Effective 50 : dose induisant 50% de l'effet maximal

- Des fortes doses vers les faibles doses
- Des expositions aiguës vers les expositions chroniques

3.3.1.4.1 Les extrapolations fortes doses-faibles doses : incertitudes relatives à l'allure de la courbe dose-réponse

De nombreux modèles toxicocinétiques et toxicodynamiques ont été développés (Leung *et al.*, 1990 ; Lucier *et al.*, 1993 ; Kohn *et al.*, 1993 ; Carrier *et al.*, 1995 a et b ; Van der Molen *et al.*, 1996...). La plupart utilisent des paramètres spécifiques de la TCDD. Un des objectifs de ces modèles est d'améliorer la précision des extrapolations aux faibles doses, et à terme, des extrapolations interespèces, en s'affranchissant des facteurs de sécurité qui n'ont pas réellement de fondement scientifique. Il est possible de les utiliser pour une évaluation de risque fortes doses (INSERM, 2000), par exemple en cas de contamination accidentelle. Cependant, **aux faibles doses l'allure de la courbe dose-réponse n'est que pure spéculation**. Il n'est pas possible de vérifier expérimentalement ou épidémiologiquement qu'un modèle reflète mieux qu'un autre la réalité des événements biologiques à très faible dose, car la plupart du temps la population est exposée à des concentrations très inférieures aux données pour lesquelles des informations fiables existent. Ainsi, on ne dispose d'aucun modèle pleinement satisfaisant.

Les scientifiques s'interrogent notamment sur :

- **la nature des effets aux faibles doses** : sont-ils identiques ou opposés aux effets fortes doses ?
- **l'existence de seuil d'action**, en dessous duquel il n'y aurait pas d'effet, en raison du caractère limitant de la liaison au récepteur dans l'induction d'effets toxiques. En d'autres termes, cela signifierait qu'un certain degré d'occupation du récepteur est nécessaire pour que l'induction des effets se produise (Putzrath et Dabt, 1997). Or, les seuils peuvent être difficiles à déterminer par extrapolation, car le passage des fortes aux faibles doses entraîne parfois un changement dans la fonction et la forme de la courbe dose-réponse. McGrath *et al.* (1995) ont par exemple observé que la cinétique de la liaison au récepteur Ah changeait d'ordre lors du passage des fortes aux faibles doses.

Ainsi, à faible dose, les estimations du potentiel toxique varient généralement de plusieurs ordres de grandeur selon les modèles et les études (Portier, 2000). Par exemple, pour l'étude des effets sur la fertilité du rat, 2 modèles différents peuvent donner une réponse de différence d'amplitude de 115 pour une variation de dose d'un ordre de grandeur (Starr, 1997). Selon les modèles, un effet peut d'autre part être considéré comme étant à seuil ou sans seuil. L'OMS et l'US-EPA ont généralement des positions différentes (voir en annexe).

3.3.1.4.2 Les extrapolation entre les expositions aiguës et chroniques

Les modalités d'exposition (aiguë / chronique) sont fondamentales. De Vito et Birnbaum (1995) ont par exemple montré chez les rongeurs que les potentiels toxiques du 2,3,7,8-TCDF et de la TCDD étaient égaux en exposition aiguë mais que le TCDF était moins toxique en exposition chronique, car il est rapidement métabolisé et ne s'accumule pas. (cf aussi tableau 3 : selon la durée d'exposition (24 ou 48h), les TEF peuvent varier d'un facteur 6). Ceci rend les extrapolations entre les modalités d'exposition complexes et pose la question du bien-fondé de l'utilisation des doses ingérées pour établir les TEF.

3.3.1.5 Les TEF sont spécifiques d'une voie d'exposition

Le potentiel toxique d'un congénère dépend de la voie d'exposition. En effet, celle-ci **conditionne la fraction de la dose externe qui pénètre dans la circulation générale et atteint l'organe cible** (ou biodisponibilité). Par ingestion, respectivement 90% et moins de 10% des doses de TCDD et d'OCDD ingérées sont absorbées chez l'homme (Neubert *et al.*, 1992). Par contact cutané, les PCDD sont très faiblement absorbés (biodisponibilité <1 %; Van den Berg *et al.*, 1994). Par contre, la voie cutanée est non négligeable pour les PCB (14% d'absorption environ).

La voie d'exposition joue également sur l'organe cible. Par voie digestive, le foie est souvent un organe cible, car il constitue un passage obligé pour les molécules absorbées, avant qu'elles ne soient éventuellement diluées dans la circulation générale. Ceci n'est pas le cas pour les voies cutanées ou pulmonaires.

3.3.1.6 Les TEF dépendent du point de la courbe dose-réponse choisi pour comparer les potentiels toxiques

Pour pouvoir comparer la toxicité de différents congénères pour un même effet, il faut que les relations dose-réponse soient parallèles. Sinon, selon le point de la courbe choisi pour comparer les réponses, le TEF variera (tableau 4). Généralement, c'est l'ED50 (en échelle linéaire) qui est conventionnellement utilisée dans la plupart des calculs de TEF, mais il existe d'autres méthodes : comparaison des seuils d'apparition des effets, ou comparaison des ED50 en échelle logarithmique. A noter que le choix de l'ED50 en échelle linéaire n'est pas forcément le plus conservateur. Parrott (1997) évoque des écarts de TEF d'un facteur 2 à 10 chez la truite arc-en-ciel, selon le congénère et le point de la relation dose-réponse choisi pour calculer le TEF (avec des extrêmes : 57 pour le TCDF et 19 pour le 1,2,3,7,8-PnCDF).

Tableau 4 – Relations dose-réponse significativement non parallèles à celles de la TCDD au seuil $\alpha = 5\%$ (log de l'activité de l'enzyme EROD en fonction du log de la concentration en congénère dans le foie chez la truite arc-en-ciel)

Congénère		Pente de la relation dose-réponse	Approche TEF			
			Seuil de la RDR	ED50 (échelle log)	ED50 (échelle linéaire)	I-TEF
PCDD	TCDD	1,1				1
	1,2,3,4,7,8-HxCDD	0,839	0,41	0,25	0,13	0,1
	HpCDD	0,760	0,045	0,023	0,008	0,01
PCDF	1,2,3,7,8-PeCDF	0,611	0,42	0,12	0,022	0,05
	2,3,4,7,8-PeCDF	0,707	4,4	1,9	0,58	0,5

Parrott, 1995, 1997

3.3.1.7 Variabilité des TEF individuels rencontrés dans la littérature

Une gamme plus ou moins large de TEF d'une molécule peut donc être calculée pour divers effets, divers animaux d'expérience et diverses durées d'exposition (tableau 5). Dans la littérature, on observe un facteur de variation moyen entre les TEF des PCDD/F de 13 environ, avec des valeurs s'échelonnant de 3 à 300.

Tableau 5 – Amplitude de variation des TEF rapportés dans la littérature

congénère	TEF OTAN (1988)	TEF OMS (1998)	TEF <i>in vivo</i>	TEF <i>in vitro</i>	facteur de variation TEF max / TEF min
2,3,7,8-TCDD	1	1	-	-	-
1,2,3,7,8-PeCDD	0,5	1	0,59 - 0,053	0,64 - 0,07	12,08
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0,1	0,1	0,24 - 0,013	0,13 - 0,05	18,46
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0,1	0,1	0,16 - 0,0152	0,5 - 0,005	100
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0,1	0,1	0,14 - 0,016	0,009	15,56
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0,01	0,01	0,0076	0,003	3,33
OCDD	0,001	0,001	> 0,0013	0,006	6
2,3,7,8-TCDF	0,1	0,1	0,17 - 0,016	0,43 - 0,006	71,67
2,3,4,7,8-PeCDF	0,05	0,05	0,8 - 0,12	0,67 - 0,11	7,27
1,2,3,7,8-PeCDF	0,5	0,5	0,9 - 0,018	0,13 - 0,003	300
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0,1	0,1	0,18 - 0,038	0,2 - 0,013	15,38
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0,1	0,1	0,097 - 0,017	0,1 - 0,015	6,67
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0,1	0,1	-	0,048 - 0,037	2,70
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0,1	0,1	-	-	-
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0,01	0,01	0,22	-	22
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0,01	0,01	0,2	-	20
OCDD	0,001	0,001	-	-	-

D'après Safe, 1990, 1997-98

3.3.2 Incertitudes liées au comportement des molécules dans les mélanges complexes

Aux incertitudes relatives à la variabilité des TEF individuels s'ajoutent celles liées au comportement des composés présents en mélanges complexes. Les scientifiques supposent que les effets des composés dioxin-like sont additifs, c'est-à-dire que la toxicité du mélange est égale à la somme des effets attendus pour chaque composé du mélange. Les congénères sont supposés agir selon le même mécanisme, mais avec différents potentiels toxiques. On fait donc l'hypothèse d'absence d'interactions :

- Synergiques (réponse observée > à la somme des effets des constituants du mélange)
- Antagonistes²⁰ (réponse observée < à la somme des effets des constituants du mélange)

3.3.2.1 Interactions entre composés dioxin-like

L' hypothèse d'additivité des effets dans les mélanges de composés dioxin-like a été vérifiée dans la majorité des études expérimentales publiées. La validation se fait en comparant l'effet du mélange à la somme des effets des différents constituants du mélange, à des concentrations, des durées et des doses d'exposition comparables (exemple : mélange de 4 PCDD, Stahl *et al.*, 1992, mélange de 49 PCDD, Schrenk *et al.*, 1994, mélanges binaires de PBDD, PBDF et PBB, Hornung *et al.*, 1996).

Cependant, cette validation est contestable. D'une part, les doses utilisées (autour de l'ED50) sont beaucoup plus élevées que le bruit de fond de charge corporelle. Ainsi, même si aux fortes doses les effets ne s'écartent pas significativement de l'hypothèse d'additivité, **rien ne permet de conclure qu'aux faibles doses les effets seraient additifs** (Starr, 1997). D'autre part, la validation des TEF s'est faite principalement sur des mélanges simples (1 à 4 congénères de PCDD/F et PCB dioxin-like), et **l'additivité des mélanges complexes a été très peu étudiée** (Birnbaum et De Vito, 1995 ; Sexton *et al.*, 1995 ; Teuschler et Hertzberg, 1995). En effet, les possibilités d'interactions augmentent avec le nombre de composés présents dans le mélange. On arrive très vite à des systèmes expérimentaux très lourds à gérer, et il est impossible de tester tous les mélanges complexes qui existent ou toutes les combinaisons de composés chimiques à différentes doses.

²⁰ Un antagoniste est une entité exerçant des actions opposées à celle d'un ligand sur un récepteur (substance qui bloque un message nerveux, hormonal ou local)

3.3.2.2 Interactions avec d'autres molécules non prises en compte dans le TEQ

3.3.2.2.1 Interactions entre dioxin-like et non dioxin-like

Si l'hypothèse d'additivité a été validée dans la plupart des cas pour des mélanges de composés dioxin-like, il n'en est pas forcément de même dans le cas des mélanges complexes, qui contiennent à la fois des composés dioxin-like et des composés non dioxin-like. En effet, il existe dans la littérature des exemples d'interactions synergiques ou antagonistes, impliquant fréquemment le PCB 153 (Schmitz *et al.*, 1995). Celles-ci ne concernent que certains mélanges, avec des ratios de composés précis, et seulement pour certains effets toxiques.

Des interactions antagonistes ont été observées pour divers effets (induction de l'enzyme hépatique EROD, formation de plaques cellulaires spléniques²¹, formation de fentes palatines, malformations fœtales...) et divers congénères, généralement à de fortes doses :

- Antagonisme à forte dose entre le PCB 153 et la TCDD pour l'induction enzymatique, l'immunotoxicité, le développement et l'induction de tumeurs (Davis et Safe, 1989 ; Biegel *et al.*, 1989 ; Wölflé, 1997/98).
- Antagonisme à forte dose entre PCB dioxin-like et non dioxin-like, comme les PCB 126 et PCB 153 (Johansson *et al.*, 1999).

Des interaction synergiques ont également été observées : à faible dose et dans des ratios équivalents à ceux qu'on rencontre dans l'alimentation, le PCB 153 agit en synergie avec la TCDD sur l'induction enzymatique (CYP1A1), ainsi que l'induction de porphyrie et de fentes palatines (Birnbaum *et al.*, 1985). Van Birgelen *et al.* (1996) rapportent une augmentation de la réponse porphyrique d'un facteur 800 chez le rat.

3.3.2.2.2 Interactions avec les ligands naturels du récepteur Ah

L'identification des ligands naturels du récepteur Ah et de leurs effets toxiques potentiels reste encore du domaine de l'hypothétique. L'incertitude majeure concerne la réponse spécifique des agonistes naturels par rapport aux dioxin-like et leurs interactions (tantôt agonisme, tantôt antagonisme ?).

Le diindolylméthane²² (Chen *et al.*, 1998) et certains de ses dérivés dichlorosubstitués (Ramamoorthy *et al.*, 1999) peuvent par exemple se lier compétitivement au récepteur Ah et exhiber des

²¹ Plaques cellulaires spléniques: lésions cutanées colorées, au niveau de la rate

²² Diindolylméthane : produit du métabolisme de l'indole-3-carbinol, agoniste du récepteur Ah présent notamment chez les Brassicacées (chou-fleur)

propriétés antioestrogènes et/ou antitumorigènes. Une autre étude (Casper *et al.*, 1999) a montré que le resveratrol²³ était un compétiteur naturel de la dioxine pour la liaison à Ah et jouerait un rôle protecteur face aux effets adverses des agonistes du récepteur Ah.

3.3.2.3 Conclusion sur les effets non additifs

L'existence d'interactions non additives chez l'homme a été jugée non recevable par la communauté scientifique internationale, jusqu'à preuve tangible du contraire, car :

- **Les effets non additifs sont hautement dépendants de l'espèce, de l'effet, de l'âge de l'organisme, ainsi que des ratios des congénères dans le mélange et des niveaux d'exposition** (Hornung *et al.*, 1996).
- **Les effets synergiques ou antagonistes se produisent aux fortes doses.** Différentes études ont montré que le ratio antagoniste/agoniste nécessaire à l'inhibition des réponses était généralement de 1000:1 (ratio fréquemment rencontré dans les mélanges environnementaux), mais qu'il fallait aussi de fortes teneurs en agonistes et antagonistes (Safe, 1997/8). Il a également été observé que la synergie se produisait à des doses plus faibles que l'antagonisme (Van Den Berg *et al.*, 1994). Mécaniquement on peut expliquer l'antagonisme aux fortes doses par une compétition accrue entre les congénères de forte potentialité toxique (moins nombreux) et les congénères les moins toxiques (par exemple les autres HAPH non substitués en 2,3,7,8, et qui sont les plus nombreux) (Biegel *et al.*, 1989).
- **Aux faibles doses, l'amplitude de ces interactions (1 à 4) est généralement inférieure aux autres incertitudes :** (incertitudes inhérentes à l'évaluation des risques non cancéreux : facteur 10 ; incertitudes sur les valeurs des TEF). Ces écarts sont trop faibles pour être significatifs (par exemple : étude avec des mélanges binaires de TCDD, PCB 77 et PCB 126 de Zabel *et al.*, 1995 ; et de TCDD + PCB 156 de Van Birgelen *et al.*, 1994, sur l'activité du CYP2B et les teneurs en vitamine A hépatique).
- **Les mécanismes d'interaction sont mal connus.**

Ainsi, aux faibles doses comparables au bruit de fond de charge corporelle, la non-additivité reste à démontrer. Une question reste en suspens : quand observe-t-on des effets non additifs et quel type d'interaction (antagonisme ou synergie) est le plus fréquent ?

²³ Resveratrol = phytoalexine présente chez les spermatophytes comme l'eucalyptus et la vigne et donc dans le vin rouge

3.3.3 Hypothèses explicatives

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer les incertitudes liées à la variabilité des valeurs de TEF et aux interactions entre congénères :

3.3.3.1 Distribution du récepteur Ah et différences d'affinité

Selon les espèces, l'affinité de la TCDD pour le récepteur Ah varie de 1 à 10 nM. Chez l'homme, elle est plus faible que chez les rongeurs, ce qui pourrait expliquer en partie une sensibilité inférieure (Okey *et al.*, 1994). Il peut même y avoir des variations inter-individus, y compris chez l'homme, car il existe des variantes alléliques du récepteur (polymorphisme génétique), affectant les possibilités de liaison des dioxin-like (Van den Berg *et al.*, 1998 ; Simanainen *et al.*, 2002).

De même, des différences de distribution du récepteur Ah dans les tissus sont susceptibles d'affecter la valeur des TEF : l'absence du récepteur Ah dans certaines cellules (comme les cellules PC12, Seegal, 1996) empêche la fixation des dioxin-like.

Les différences d'affinité pour le récepteur Ah sont cependant trop faibles pour expliquer les différences de toxicité inter/intra-espèces. En effet, des lignées de rongeurs ayant des affinités équivalentes peuvent présenter des DL50 variant d'un facteur supérieur à 300, voire 5000 (Pohjanvirta *et al.*, 1988). Il existe d'autres facteurs :

3.3.3.2 Facteurs pharmacocinétiques

Le devenir des composés dans l'organisme (absorption, distribution, transformation, élimination) ou pharmacocinétique varie selon les congénères, les organes, les cellules, les doses et les durées d'exposition. Il dépend de 3 propriétés fondamentales : lipophilie, métabolisme et liaison au cytochrome CYP1A2 dans le foie.

Certains auteurs avancent d'autre part l'hypothèse d'interactions pharmacocinétiques (au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion) ou pharmacodynamiques (au niveau de l'action des composés chimiques sur le récepteur, la cellule ou l'organe cibles) pour expliquer les effets non additifs.

3.3.3.2.1 L'absorption

Elle dépend :

- Des **propriétés du congénère** (taille moléculaire et lipophilie) (Van Den Berg *et al.*, 1994) : les octachlorés sont 2 fois moins absorbés que les tétrachlorés.
- De la **dose** et de la **durée d'exposition** : l'octa-CDD est par exemple d'autant moins absorbé par le tractus gastro-intestinal que la dose ingérée est forte. Administré à des rongeurs, il s'accumule dans le foie consécutivement à des expositions chroniques faible dose (TEF de 0,01), mais pas en exposition aiguë dose unique (TEF < 0,000001) (Birnbaum et Couture, 1988).
- Des **espèces**

3.3.3.2.2 La distribution tissulaire

Selon les espèces et les doses utilisées, les congénères se distribuent différemment entre les tissus (foie et tissu adipeux notamment) (Van Den Berg *et al.*, 1994). Ceci est susceptible d'engendrer des réponses différentes selon les tissus.

Chez de nombreux rongeurs, certains des congénères les plus toxiques (2,3,4,7,8-PeCDF, TCDD, PCB 126) se concentrent dans le foie, à cause de leur très forte affinité de liaison au CYP1A2 (Birnbaum et De Vito, 1995). Cette concentration est dose-dépendante (Abraham, 1989) :

- Aux fortes doses, la liaison des HAPH au récepteur Ah induit une forte augmentation des teneurs hépatiques en CYP1A2. Ceci accroît les possibilités de liaison à haute affinité des congénères dans le foie. A cause de ce phénomène de séquestration hépatique, les doses ingérées et les teneurs tissulaires résultantes sont différentes. Ainsi, un TEF basé sur les doses ingérées sera inférieur au TEF basé sur les teneurs hépatiques, mais supérieur aux TEF basés sur les teneurs dans les autres tissus (De Vito *et al.*, 1997).
- Aux faibles doses, l'accumulation hépatique chez les rongeurs disparaît.

Ceci laisse supposer que la population générale, compte tenu des niveaux d'exposition, ne fait pas d'accumulation hépatique (Van den Berg *et al.*, 2000). Les concentrations en HAPH dans le tissu adipeux chez l'homme seraient 10 fois supérieures à celles du foie (Neubert, 1997/98). Se pose donc la question de l'extrapolation des effets observés chez ces espèces à l'homme : il est probable que les effets adverses soient surestimés si l'organe cible étudié en expérimentation animale est le foie. Cependant, cette question n'est pas encore tranchée, car l'importance toxicologique de l'accumulation des HAPH dans le foie des rats est discutée.

3.3.3.2.3 Le taux d'élimination

Le degré de métabolisme (excrétion ou accumulation) des congénères varie en fonction de la position et du nombre d'halogénations, ainsi qu'en fonction des espèces, des individus, des doses et des durées d'exposition. Des écarts de plusieurs ordres de grandeur sont observés entre les demi-vies des HAPH chez les espèces et à l'intérieur d'une même espèce. La TCDD notamment est éliminée plus rapidement chez les animaux. Sa demi-vie atteint (INSERM, 2000) :

- 10 à 30 jours chez la souris et le rat
- 1 an chez le singe
- 2 ans à 30 ans chez l'homme en fonction de l'âge (la demi-vie est plus courte chez les enfants) et de facteurs individuels (alimentation, adiposité, variabilité interindividuelle de métabolisme).

En exposition chronique, l'homme accumule donc plus que l'animal (100 fois plus pour la TCDD ; Neubert, 1997/98), ce qui est sensé entraîner une durée d'interférence plus longue avec les organes cibles. Ces facteurs n'ont pas été pris en compte dans l'élaboration des TEF (Neumann, 1996) : la nomenclature de l'OMS (1998) est commune à tous les mammifères.

3.3.3.3 Autres facteurs

Les auteurs émettent d'autres hypothèses (Neubert, 1998) :

- **Intervention d'autres mécanismes et d'autres récepteurs.**
 - Autres mécanismes que la liaison au récepteur Ah : il a été montré que les PCB mono-ortho agissaient à la fois par des mécanismes dioxin-like et non dioxin-like, notamment pour des effets comme la cancérogénicité, les perturbations hormonales thyroïdiennes, et la neurotoxicité (Van den Berg *et al.*, 2000). L'intervention de multiples mécanismes des congénères individuels pourrait être l'une des hypothèses explicatives des interactions non-additives.
 - Autres récepteurs (hormonaux...) : dans les cellules PC12, l'absence de récepteur aux hormones thyroïdiennes masque les effets de perturbation hormonale causés par les PCB et explique les différences de réponse entre les tissus (Seegal, 1996).
- **Influence d'autres facteurs modificateurs d'effets** (distribution tissulaire, hormones...) : ils pourraient expliquer la variabilité entre les sexes (ex : formation de tumeurs hépatiques chez la femelle rat uniquement).

3.4 Conclusion : quelle valeur prédictive accorder au TEQ ?

3.4.1 Des valeurs de TEF plus ou moins fiables

L'approche TEF dépend de la qualité de l'information scientifique disponible. Il y a une très grande hétérogénéité dans les TEF, entre :

- Ceux qui ont été extraits d'une vaste base de données expérimentales (exemple : congénères tétra et pentachlorés de dioxines/furanes),
- Ceux qui sont issus d'un nombre très faible d'études, ou même d'une simple comparaison structurale de 2 composés proches (exemple : congénères hexa, hepta et octachlorés, PCB 81 : une seule étude *in vitro* d'induction du CYP 1A).

3.4.1.1 Des choix parfois pragmatiques ou conventionnels

La procédure de détermination des TEF n'est ni facile, ni rigoureuse. Il n'existe pas de méthode normalisée décrivant comment choisir un TEF (quelles études retenir, quelle courbe dose-effet choisir...), ni quelles doivent être les informations toxicologiques minimales permettant de calculer un TEF. Concrètement, on établit un TEF en comparant les courbes dose-réponse du composé et de la TCDD pour un même effet. Par commodité, on se contente souvent de faire le rapport entre les Doses Effectives 50 (ED50), ou toute autre valeur de référence appartenant à la relation dose-réponse. Certains effets sont privilégiés (voir 3.2.2). Dans la pratique, il arrive aussi souvent que la potentialité toxique relative du congénère soit dérivée d'études *in vitro* à partir des constantes d'affinité pour Ah, corrigées en tenant compte de différences pharmacocinétiques. Il faut également être conscient que **l'estimation de la nocivité d'un effet est sujette à la subjectivité** et que le niveau d'acceptation d'un effet toxique diffère selon les sociétés. Par exemple, ne sont pas pris en compte par l'Inserm les modifications des concentrations tissulaires ou plasmatiques en rétinol, en cholestérol ou en triglycérides, ou encore des altérations de la fonction immune. Le poids accordé aux études de cancérogénicité peut paraître également arbitraire. Ainsi, **les valeurs de TEF standard retenues restent l'objet de consensus entre experts.**

3.4.1.1.1 Exemple du choix du TEF pour le PCB 169

On ne dispose pas toujours de comparaison entre les relations dose-réponse de la TCDD et du congénère dans une même étude. Il faut parfois comparer 2 études. Dans le meilleur des cas, le protocole expérimental est identique, mais ce n'est pas toujours le cas (exemple du PCB 169, tableau 6).

Tableau 6 - Etudes semi-chroniques chez le vison – dérivation d'un TEF pour le PCB 169

Etude / Congénère	Sujet expérimental	Durée de l'expérience	Modalité d'exposition	DL50
1 : TCDD	Mâles visons adultes	28 j	Dose unique voie orale	4,2 µg /kg
2 : PCB 169	Femelles visons adultes	131 j	Dose journalière de 0,05 mg /kg pc, voie orale	1000 µg /kg

En faisant le rapport de ces 2 DL50, on obtient un potentiel toxique relatif de $4,2 / 1000 = 0,0042$. Compte tenu des incertitudes (DL50 obtenues sur des sexes différents, approximations liées à la consommation journalière de nourriture et au poids de corps), le TEF a été attribué par sécurité à 0,01 (Van den Berg *et al.*, 1998).

3.4.1.1.2 Exemple du choix du TEF pour l'OCDF

Il arrive que le choix du TEF soit purement arbitraire, quand les données sont insuffisantes. Par exemple, on ne dispose d'aucune donnée réelle sur la toxicité relative de l'OCDF. Par défaut, les scientifiques lui ont attribué un TEF identique à l'OCDD (même si pour ce dernier les données sont également limitées) (Birnbaum et De Vito, 1995).

3.4.1.2 Des TEF basés sur des concentrations tissulaires ?

Les TEF ne sont que des ordres de grandeur de la toxicité des congénères. Ils dépendent de la dose, de l'espèce, de l'effet étudié du protocole expérimental et ne reflètent pas la diversité des réponses toxicologiques engendrées dans les différentes espèces et organes cibles. Les facteurs pharmacocinétiques ne sont par ailleurs pas considérés. Pour réduire ces incertitudes et tenir compte des différences de cinétique, il faudrait un autre critère que la dose ingérée :

- **La charge corporelle²⁴** ? l'OMS calcule la DJA en se basant sur la charge corporelle et non la dose absorbée, pour tenir compte des différences de cinétique en intégrant le taux d'absorption de la

²⁴ Charge corporelle : quantité qui s'accumule dans les tissus, donnée par la formule :

$$BB = fDt / \ln 2$$

substance par le système digestif et la vitesse d'élimination reflétée par la demi-vie. Cependant, cette méthode n'est pas non plus exempte d'incertitudes, car on attribue arbitrairement la demi-vie moyenne de la TCDD aux substances dont la demi-vie est inconnue.

- **Les concentrations tissulaires effectives ?** L'idéal serait de baser les TEF sur les concentrations tissulaires effectives, mais on manque de données plus complètes sur la distribution des congénères chez l'homme dans les différents tissus.

3.4.2 La méthode TEF, un outil d'orientation

Il est donc impossible de déterminer le degré d'incertitude d'un TEF à partir de sa seule valeur. Birnbaum et De Vito (1995) évoquent une variabilité des TEF d'un facteur 2 à 10. La communauté scientifique s'accorde à dire que cette marge d'erreur est relativement minime. Cependant, lorsque l'on passe des TEF à l'indice global de toxicité TEQ, les incertitudes s'ajoutent. La question qui se pose est donc de savoir si le TEQ sous-estime, surestime ou prédit de façon adéquate la toxicité réelle du mélange. Ceci dépendra de la composition qualitative et quantitative de celui-ci :

- Dans le cas de mélanges de composés dioxin-like, seuls quelques congénères contribuent significativement à l'exposition alimentaire globale : TCDD, 1,2,3,7,8-PeCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD, 2,3,4,7,8-PeCDF, et PCB 126 représentent plus de 80% de l'apport journalier en TEQ (US-EPA, 2000). Or, les TEF de ces composés ont été développés à partir d'un large échantillon d'études, excepté pour la 1,2,3,6,7,8-HxCDD (une seule étude disponible). L'US-EPA considère donc que le TEQ prédit relativement bien, ou au pire surestime légèrement (d'un facteur < 5), la toxicité des mélanges de composés dioxin-like présents dans l'alimentation. En effet, les TEF attribués aux PCB dioxin-like sont plutôt conservateurs. (Ahlborg, 1994; Giesy et Kannan, 1998).
- Cependant, dans les mélanges plus complexes, contenant par exemple des PCB non dioxin-like, il est fort probable que le TEQ ne reflète pas la toxicité réelle du mélange : outre les incertitudes relatives aux interactions entre composés, il faut tenir compte de la contribution des PCB non dioxin-like au potentiel toxique global. Celle-ci peut être non négligeable, car ils ont leur propre toxicité : ce sont des carcinogènes, des neurotoxiques, et des perturbateurs endocriniens (certains PCB et leurs métabolites ont des propriétés d'oestrogènes dans le cancer du sein, tandis que les PCB dioxin-like sont anti-oestrogènes (Wolff *et al.*, 1997 ; Holford *et al.*, 2000). Ils sont d'autre part abondamment présents dans l'environnement (ils représentent la majeure partie des PCB, dont les teneurs dans l'environnement sont 10^{-3} à 10^{-6} fois supérieures aux TCDD/F ou HxCDD/F ; Safe, 1997/98). Ainsi, le TEQ peut sous-estimer les risques de cancérogénicité lorsque certains PCB non dioxin-like (comme le PCB 153), possédant

(BB : body burden ou charge corporelle (ng/kg) ; f : fraction de dose absorbée (%) ; D : dose ingérée (ng /kg /j) ; t : demi-vie (j))

intrinsèquement un fort pouvoir promoteur de tumeurs, sont abondamment présents dans le mélange (exemple : mélange commercial de PCB Aroclor 1260, Safe, 1994).

Ainsi, compte tenu des connaissances disponibles, **le TEQ n'a souvent qu'une valeur d'approximation** plutôt que de prédiction. Sa simplicité d'utilisation en fait néanmoins un bon outil de régulation et d'orientation des politiques, au niveau national et international.

4 Normalisation des apports journaliers totaux en PCDD/F dans l'alimentation et autres mesures régulatrices

Dans différents pays, dont la France, des mesures ont été prises pour réduire les émissions de HAPH. Ce programme s'inscrit dans une série d'accords internationaux, parmi lesquels la convention internationale de Stockholm (mai 2001) sur les Polluants Organiques Persistants. Le traité signé par l'Union Européenne vise à contrôler la production, l'importation, l'exportation, l'élimination et l'utilisation des substances chimiques les plus toxiques. Les dioxines et furanes font partie des substances prioritaires. (Quelques compléments de réglementation figurent en annexe 3).

4.1 Valeurs de référence d'exposition aux dioxines et composés voisins : Doses Journalières Admissibles (DJA)

Le groupe de travail réuni par l'OMS en 1998 a fait le point sur différents modèles utilisés dans l'évaluation de risque faible dose et leurs estimations (tableau 7).

Tableau 7 – Comparaison de différents modèles de relation dose-réponse à la TCDD (OMS, 1998) – Charge corporelle et dose ingérée donnant un excès de risque vie-entière de 1%

Modèles	Cancérogénicité			Effets non cancérogènes
	Chez l'homme	Chez l'animal		Chez l'animal
	Modèle multiplicatif linéaire	Modèle mécanistique	Modèle Armitage-Doll	Modèle de Hill - Fonction puissance ²⁵
Hypothèses	RDR linéaire sans seuil	Prolifération cellulaire et mutations induites directement par l'exposition	Modèles suivis par l'induction de tumeurs : 50% linéaire, 50% fonction puissance non linéaire	Hill : $R(d) = b + \frac{v d^n}{k^n + d^n}$ Puissance : $R(d) = b + s d^n$
Charge	3 – 13 ng /kg	2,6 ng /kg	10 – 746 ng /kg	< 1 – 100 ng /kg

²⁵ R : réponse

n : coefficient de Hill, décrit la forme de la RDR. ($n \leq 1$: effet sans seuil ; $n >> 1$, effet à seuil).

b : bruit de fond de la réponse

v (réponse maximale), d (dose), k (50% de v) : paramètres à estimer

s : paramètre d'échelle, décrit l'ampleur de l'effet par unité de dose

corporelle				selon l'effet
Dose journalière	2 – 7 pg /kg /j	150 pg /kg /j	1,3 – 41,4 ng /kg /j	

A la lumière de ces résultats, et considérant que les effets cancérogènes apparaissent à partir d'une certaine dose (effets à seuil), **l'OMS a fixé une DJA pour les pays développés de 1 à 4 pg TEQ /kg pc /j** (1 étant la valeur à atteindre, et 4 la limite à ne pas dépasser). Pour elle, aux doses quotidiennes d'exposition (comprises entre 1 et 4 pg /kg /j), le risque de survenue du cancer liée aux dioxines est vraisemblablement nul.

Cette DJA a été établie à partir de Doses Sans Effets Observables (DSEO), ou à défaut de doses minimales pour lesquelles on observe un effet (DMEO), en appliquant des facteurs de sécurité. Ces facteurs de sécurité (ou d'incertitudes) sont destinés à prendre en compte les différences de sensibilité homme/animal et les différences inter-individuelles (diversité génétique des hommes, diversité des habitudes alimentaires). Ils varient généralement entre 10 et 1000. Pour réduire ces facteurs d'incertitudes, l'OMS utilise non pas les doses ingérées, mais la charge corporelle.

A l'inverse, **l'US-EPA** considère que la méthode des facteurs d'incertitudes est inappropriée, car pour elle il existe un risque de cancer quelle que soit la dose. Elle **utilise un modèle linéaire sans seuil**, qui fournit une dose journalière virtuellement sûre (correspondant à un excès de risque acceptable sur une vie-entière de 70 ans de 10^{-6}) de **0,006 pg TEQ /kg pc /j**.

Ces valeurs sont valables pour des expositions vie-entière et des excès ponctuels de doses ne sont pas considérés comme pouvant provoquer des effets toxiques au long cours (INSERM, 2000).

4.2 Mesures concernant la surveillance de l'alimentation

Au niveau européen, une série de règlements fixe des teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires (ou LMR) (règlement 466/2001 de la commission du 8 mars 2001 et ses modifications : règlements 2375/2001, 221/2002, 472/2002, 563/2002). Les aliments animaux sont également concernés, avec la directive 2001/102/CE du Conseil du 27 novembre 2001 (modifiant la directive 1999/29/CE), concernant les substances et produits indésirables dans l'alimentation des animaux (y compris les agents liants et coagulants de l'alimentation animale). Un seuil maximal de 500 pg I-TEQ/kg est fixé dans les pulpes d'agrumes. Les méthodes de prélèvement et de dosage sont harmonisées par la directive 2002/69/CE de la Commission du 26 juillet 2002.

Au niveau français, le Ministère de l'Agriculture et de la Pêche a mis en place depuis 1994 un plan de surveillance des dioxines dans le lait et les produits laitiers. A partir d'un seuil d'alerte de 3 pg TEQ/g de MG, des mesures sont prises pour identifier et réduire les sources. En France, les services

vétérinaires utilisent un seuil de 5 pg/g de MG pour interdire la commercialisation du lait de vache. Depuis 1998, ce plan ne concerne plus seulement les produits laitiers. Cependant, les actions sont plutôt ponctuelles et limitées à une catégorie de produits.

4.3 Maîtrise des émissions

L'objectif au niveau européen est de réduire de 90% des émissions de dioxines entre 1985 et 2005. **L'effort se porte sur l'incinération**, qui est l'une des sources principales de PCDD/F dans l'environnement. Une valeur limite juridiquement contraignante de 0,1 ng I-TEQ/m³ pour des PCDD/F est demandée pour les incinérateurs de déchets spéciaux par le **décret 94/67/CE**. La **directive 96/61/CE** du Conseil du 24 septembre 1996 prévoit que la Commission établisse progressivement des valeurs d'émissions pour toutes les autres installations d'élimination des déchets.

La France (comme quelques autres pays) est allée plus loin et a inclus dans la réglementation les incinérateurs de déchets ménagers, de boues de STEP et de déchets hospitaliers : **l'arrêté ministériel du 10 octobre 1996 et la circulaire du 24 février 1997** imposent aux installations d'incinération et de co-incinération des DIS et aux UIOM une valeur limite à l'émission de dioxines de 0,1 ng/m³. Pour les autres sources, en particulier la métallurgie et la sidérurgie, seul un bilan exhaustif des émissions de dioxines des plus gros émetteurs a été prescrit (**circulaire du 7 novembre 1997**).

4.4 Maîtrise de l'utilisation des composés précurseurs

Au niveau européen, des directives ont été prises pour notamment :

- **Interdire l'utilisation de certains produits** (la plupart des substances actives organochlorées (directive 79/117/CEE), les PCB (directive 85/467/CEE).
- **Limiter les teneurs en HAPH dans certains produits** : 50 ppm maximum de PCB et PCT dans les huiles régénérées ou utilisées comme combustibles (directive 75/439/CE), 1% maximum de pentachlorophénols dans les produits chimiques (directive 91/173/CEE).
- **Interdire des rejets** : Les directives 76/464/CEE et 80/68/CEE interdisent le rejet dans les eaux de substances organohalogénées.
- **Classer les sites industriels "à risque d'accident majeur"** : sites où les stocks de dioxines dépassent 1 kg (directives "Seveso" 82/501/CEE et 96/82/CE).

Toutes les directives ci-dessus ont été transcrites en droit français. NB) Bien que les PCB soient interdits dans presque tous les pays industrialisés, le pentachlorophénol est toujours fabriqué et utilisé hors de l'Union Européenne.

4.5 Lignes directrices pour les sols

Des concentrations indicatives de teneurs en dioxines et composés voisins dans les sols ont été établies par l'Allemagne, les Pays Bas et la Suède. Allemagne, Irlande, Pays Bas, Royaume Uni et France ont d'autre part établi des lignes directrices pour les exploitations laitières.

5 Exposition alimentaire de la population générale aux dioxines et composés voisins – Construction de différents scénarios

5.1 Objectifs

Le premier objectif de cette étude est de déterminer les quantités de dioxines ingérées par la population générale. Pour cela, 2 approches seront utilisées :

- Une **approche ponctuelle**, qui s'intéressera à un individu λ et comparera différents scénarios en terme de niveaux d'exposition (hypothèses basse, moyenne et haute).
- Une **approche probabiliste**, qui s'intéressera à l'ensemble de la population et prendra en compte l'hétérogénéité des niveaux de consommation des individus et des niveaux de contamination des aliments. Cette approche permettra de quantifier la fraction de la population absorbant une dose supérieure à la DJA. Elle fera l'objet de l'utilisation d'un logiciel de simulation (@risk©)

Dans un deuxième temps, on évaluera l'impact du choix des hypothèses utilisées en terme d'exposition individuelle ou collective et en terme de décision en santé publique. Pour cela, les différentes expositions seront comparées aux valeurs limites recommandées de l'OMS et de l'US-EPA.

5.2 Matériels et méthodes

5.2.1 Présentation du logiciel @risk©

Ce logiciel, produit par la société Palisade, est une macro utilisable sous Excel. Il peut être utilisé dans le cadre de l'évaluation des risques et de doses d'exposition. Son intérêt majeur est de permettre une approche « variable », dans laquelle concentration en toxique et consommation peuvent être modélisées par des fonctions de distribution (annexe 4). Le résultat de la simulation se présente sous la forme d'une distribution des expositions de la population.

5.2.2 Les données de base

5.2.2.1 Données de modélisation

La dose absorbée est calculée à partir de la formule TEQ (pg /kg pc /j) suivante, en conservant l'hypothèse d'additivité des effets :

$$\text{TEQ} = \sum_i \sum_j a_{\text{aliment } i} [\sum_j a_{\text{congénère } j} (\text{TEF}_j * C_j)] * \text{Consommation}_i * \% \text{MG}_i \text{ } \hat{y} \text{ / pc}$$

Ceci nécessite des informations sur les niveaux de contamination (concentration C par g de matière grasse), de consommation, les teneurs en matière grasse et le poids corporel des individus. De telles données sont disponibles dans :

- **Le rapport AFSSA (2000) sur l'exposition de la population générale aux dioxines :**
 - Valeurs moyennes de **consommation alimentaire** issues des résultats de l'enquête ASPCC²⁶, 1993-94 concernant les individus de la population générale de plus de 2 ans, soit un échantillon de 1161 personnes (tableau 28, annexe 5).
 - Données de **contamination de différents aliments**, issues de prélèvements réalisés par les services de la DGAL et de la DGCCRF, ainsi que par la profession agroalimentaire (1996, 1998-99). L'ensemble représente 444 échantillons d'aliments courants. Pour certains de ces échantillons d'aliments (viande bovine, lait, poissons d'eau douce, graisses animales, œufs, fruits et légumes), des données de distribution des congénères sont disponibles dans le rapport sur les résultats du plan de surveillance de 1998 de la DGAL (tableau 29, annexe 5).
 - Autres données : teneur en matière grasse moyenne des aliments (AFSSA, 2000), poids moyen des individus (60 kg, AFSSA, 2000) (tableau 28, annexe 5).
- **L'Exposure Factors Handbook de l'US-EPA (1997)** : percentiles de consommation de la population générale pour différents aliments (tableau 30, annexe 5).

5.2.2.2 Valeurs limites d'exposition

Les scénarios d'exposition seront comparés aux valeurs limites préconisées par l'OMS :

- DJA : 1-4 pg TEQ /kg pc /j
- 10 pg TEQ /kg pc /j : dose quotidienne estimée être la limite d'apparition d'effets adverses

²⁶ ASPCC : Association Sucre, Produits sucrés, Chocolaterie, Confiserie

- 14 pg TEQ /kg pc /j : dose quotidienne estimée être la limite d'apparition d'effets sur la fertilité de la descendance masculine (diminution du nombre de spermatozoï des) (tableau 22, annexe 1).

On comparera également les résultats aux valeurs préconisées par l'US-EPA :

- 0,006 pg TEQ /kg pc /j : dose virtuellement sûre
- 0,15 pg TEQ /kg pc /j : dose quotidienne estimée être la limite d'apparition d'effets sur la fertilité de la descendance masculine (diminution du nombre de spermatozoï des) (calcul effectué par le groupe d'expertise INSERM (2000) à partir des modélisations de l'US-EPA).

5.2.3 Hypothèses

5.2.3.1 Hypothèses générales

Différents scénarios d'exposition seront testés, en faisant varier divers paramètres :

- L'exposition : 3 cas de figure seront examinés en approche ponctuelle : exposition faible / moyenne / forte (en terme de consommation et de contamination)
- La nomenclature de TEF utilisée dans les calculs d'exposition (hypothèses +/- péjoratives sur l'estimation du potentiel toxique des composés)
- Les composés pris en compte :
 - hypothèse minorante : prise en compte uniquement des PCDD/F
 - hypothèse intermédiaire : prise en compte des PCDD/F et des PCB dioxin-like
 - hypothèse péjorative : prise en compte des dioxin-like et des agonistes naturels du récepteur Ah

5.2.3.1.1 Hypothèses sur les TEF

Différents TEF seront utilisés dans cette étude : les TEF de la nomenclature OTAN (1992), les TEF de la nomenclature OMS (1998), et différents TEF dérivés d'études *in vitro* ou *in vivo*, dans l'optique de scénarios soit plus péjoratifs, soit moins péjoratifs que les scénarios basés sur les TEF officiels. Les données sont issues de Safe (1997/8) (tableau 8).

Tableau 8 – TEF utilisés dans l'étude (Safe, 1997-1998)

Congénère	TEF OTAN	TEF OMS	TEF minimal		TEF maximal	
			valeur	donnée	valeur	donnée
2,3,7,8-TCDD	1	1	1	TEF OTAN	1	TEF OTAN
1,2,3,7,8-PeCDD	0,5	1	0,053	<i>in vivo</i>	0,64	<i>in vitro</i>
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0,1	0,1	0,013	<i>in vivo</i>	0,24	<i>in vivo</i>
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0,1	0,1	0,005	<i>in vitro</i>	0,5	<i>in vitro</i>
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0,1	0,1	0,009	<i>in vitro</i>	0,14	<i>in vivo</i>
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0,01	0,01	0,003	<i>in vitro</i>	0,01	TEF OTAN
OCDD	0,001	0,001	0,001	TEF OTAN	0,006	<i>in vitro</i>
2,3,7,8-TCDF	0,1	0,1	0,006	<i>in vitro</i>	0,43	<i>in vitro</i>
2,3,4,7,8-PeCDF	0,05	0,05	0,11	<i>in vitro</i>	0,8	<i>in vivo</i>
1,2,3,7,8-PeCDF	0,5	0,5	0,003	<i>in vitro</i>	0,9	<i>in vivo</i>
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0,1	0,1	0,013	<i>in vitro</i>	0,2	<i>in vitro</i>
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0,1	0,1	0,015	<i>in vitro</i>	0,1	TEF OTAN
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0,1	0,1	0,037	<i>in vitro</i>	0,1	TEF OTAN
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0,1	0,1	0,1	TEF OTAN	0,1	TEF OTAN
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0,01	0,01	0,01	TEF OTAN	0,22	<i>in vivo</i>
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0,01	0,01	0,01	TEF OTAN	0,2	<i>in vivo</i>
OCDF	0,001	0,001	0,001	TEF OTAN	0,001	TEF OTAN

5.2.3.1.2 Hypothèses sur les PCB dioxin-like et les agonistes naturels

Les contaminations en PCB n'ont pas été étudiées dans les enquêtes dont on dispose. On est donc amené à faire des hypothèses. D'après Van Leeuwen (2000), le TEQ augmente d'un facteur 2 à 3 lorsque sont pris en compte les PCB dioxin-like. Ici on prendra une augmentation moyenne d'un facteur 2,5.

Concernant les agonistes naturels, on retiendra l'hypothèse de Starr (1997), selon laquelle le TEQ augmente de 5 pg /kg pc /j quand sont pris en compte les agonistes naturels. On ne tiendra pas compte de l'hypothèse de Safe (1997 /98) (augmentation du TEQ de 1000 à 1500 pg /kg pc /j), car elle conduit à des scénarios d'exposition dans tous les cas très largement supérieurs à la limite OMS d'apparition d'effets adverses (10 pg TEQ / kg pc /j).

On conservera par ailleurs l'hypothèse d'un poids corporel individuel moyen et une teneur en matière grasse par aliment moyenne.

5.2.3.2 Scénarios d'exposition en approche ponctuelle : Etudes de cas

Cette approche a pour objectif d'étudier l'impact du choix de la nomenclature de TEF sur le résultat d'exposition. Elle fera l'objet de 3 études de cas (scénario d'exposition moyen / faible / fort).

5.2.3.2.1 Cas n°1 : hypothèse d'une exposition moyenne d'un individu 1 de la population générale.

Le TEQ sera calculé en utilisant les niveaux moyens de consommation (AFSSA, 2000), les teneurs moyennes en lipides des aliments (AFSSA, 2000), les niveaux moyens de contamination de certains aliments ²⁷, fournis congénère par congénère (DGAL, 1998).

- **TEQ apporté par la viande bovine, les poissons d'eau douce, les graisses animales, le lait, les œufs, et les fruits et légumes :**

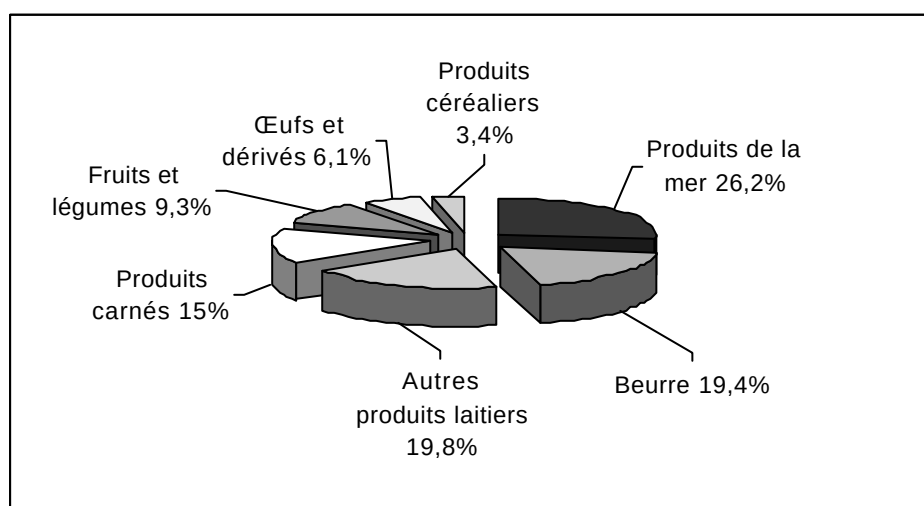
$$TEQ_{(1)} = \sum_i \alpha_{\text{aliment } i} \left[\sum_j \alpha_{\text{congénère } j} (TEF_j * C_j) \right] * Consommation_i * \% MG_i \text{ } \mu g / pc$$

- **TEQ global :**

D'après l'AFSSA (2000), le TEQ ₍₁₎ représente 26,6 % de l'apport journalier total en dioxines (figure 6), d'où un TEQ global de :

$$TEQ_{(global)} = TEQ_{(1)} * 100 / 26,6$$

Figure 6 – Contribution des différentes catégories d'aliments à l'exposition globale



AFSSA, 2000

²⁷ Viande bovine, poissons d'eau douce, graisses animales, lait, œufs, fruits et légumes

Remarque : Les produits de la mer intègrent les poissons d'eau douce (0,7% de la contribution globale)

- **Influence de la nomenclature TEF sur les niveaux d'exposition :**

Le TEQ global d'exposition sera calculé avec 4 nomenclatures différentes (TEF minimal / OTAN / OMS / maximal), ainsi que les facteurs de variations entre ces différents TEQ :

- $\text{TEQ OMS} / \text{TEQ OTAN} = f_1$
- $\text{TEQ minimal} / \text{TEQ OTAN} = f_2$
- $\text{TEQ maximal} / \text{TEQ OTAN} = f_3$

5.2.3.2.2 Cas n°2 : hypothèse d'une faible exposition d'un individu 1 de la population générale

On retiendra l'exposition au **premier quartile q1**, (0,8 pg TEQ / kg pc / j ; AFSSA, 2000), qui représente la valeur en dessous de laquelle se situent 25% de la population générale (annexe 3, tableau 31). Cette exposition est exprimée en I-TEQ (TEQ OTAN) et intègre directement les hypothèses sur la consommation et le niveau de contamination. Pour estimer l'exposition en nomenclature TEQ OMS, TEQ minimum ou maximum, on appliquera les facteurs multiplicatifs précédemment calculés : $f_1 f_2 f_3$.

A noter que ces approximations sont forcément entachées d'incertitudes, car le TEQ global dépend fortement des profils en congénères présents, qui eux-mêmes dépendent de la localisation géographique de l'individu, de son régime alimentaire....

5.2.3.2.3 Cas n°3 : hypothèse d'une forte exposition d'un individu 1 de la population générale

On retiendra l'exposition au **95^{ème} percentile** (2,5 pg TEQ /kg pc /j ; AFSSA, 2000), qui représente la valeur au-dessus de laquelle se situent les 5% de la population les plus exposés. De la même manière que dans le cas précédent, on considérera que les profils en congénères ne varient pas et on appliquera les facteurs $f_1 f_2$ et f_3 pour changer de nomenclature.

5.2.3.3 Scénarios de distribution des expositions en approche probabiliste

On fera l'hypothèse d'ajustement d'une **loi normale** aux données de consommation alimentaire (US-EPA, 1997) et aux données de contamination des aliments en I-TEQ (DGCCRF, DGAL, 1998). On conservera d'autre part l'hypothèse d'une teneur en lipides moyenne des aliments et d'un poids corporel moyen (AFSSA, 2000).

5.2.3.4 Récapitulatif des différents scénarios d'exposition

La combinaison de ces différentes hypothèses est compilée dans le tableau 9 :

Tableau 9 - Récapitulatif des scénarios d'exposition simulés dans cette étude

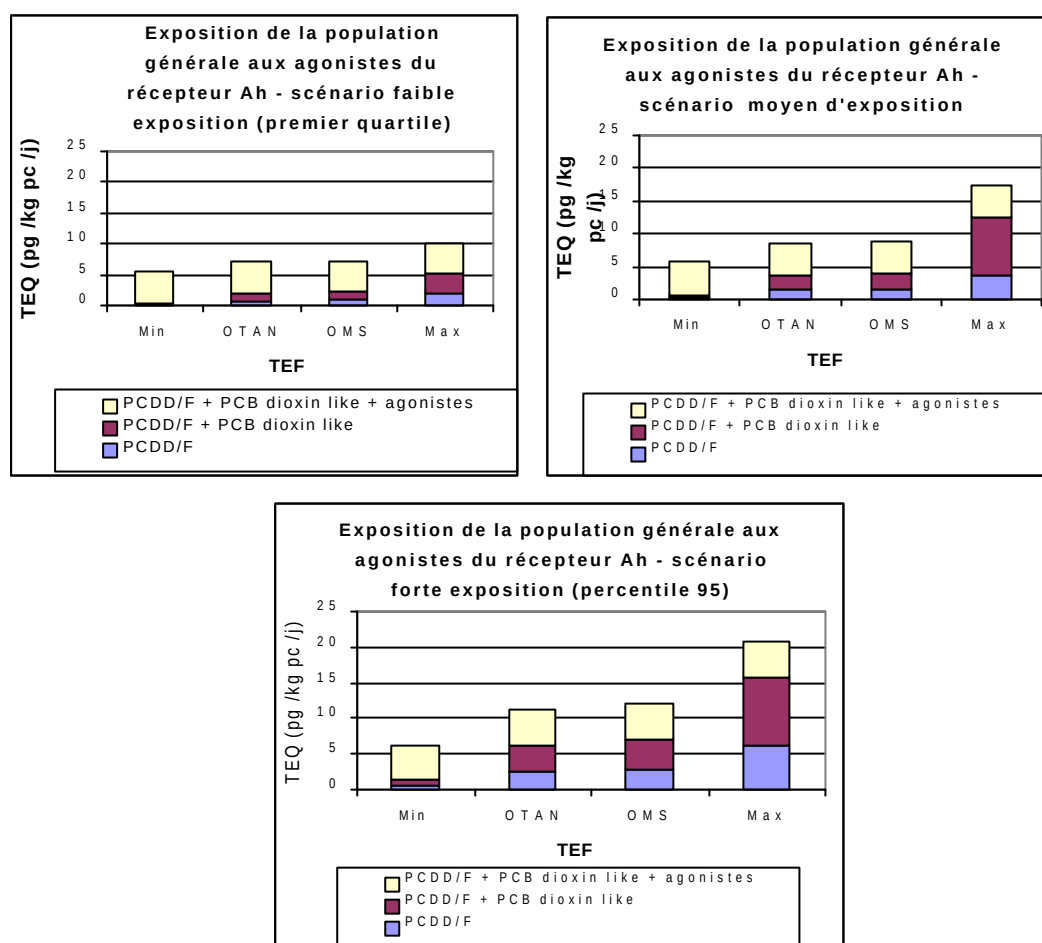
Approche	Exposition (contamination aliments)	TEQ min = TEQ OTAN * f2	TEQ OTAN	TEQ OMS = TEQ OTAN * f1	TEQ max = TEQ OTAN * f3
Ponctuelle	Faible (premier quartile q1)	1) PCDD /F – * 2,5 2) PCDD/F + PCB dioxin-like – + 5 pg /kg /j 3) PCDD/F + PCB dioxin-like + agonistes naturels			
	Moyenne	idem			
	Forte (percentile 95)	idem			
Probabiliste	Fonction normale	idem			

5.3 Résultats

5.3.1 Résultats d'exposition des 3 scénarios étudiés

Les valeurs exactes d'exposition figurent en annexe (annexe 6, tableau 32). Selon le scénario d'exposition choisi, les estimations sont très variables (figure 7). Avec les scénarios les plus péjoratifs, on peut observer des niveaux d'exposition très élevés, qui dépassent largement les estimations des experts (0,3 à 3 pg I-TEQ /kg /j selon Seta *et al.*, 2000).

Figure 7 – Résultats d'exposition de la population générale en fonction des différents scénarios retenus.



5.3.1.1 Variations des TEQ entre les différents scénarios

Les variations des niveaux d'exposition entre l'hypothèse haute et l'hypothèse basse atteignent en moyenne un facteur 50 d'amplitude selon le degré d'exposition (tableau 10). Ces variations intègrent les différences de prise en compte des composés (considère-t-on les PCB et les agonistes naturels ?) ainsi que les variations dues aux hypothèses émises sur les TEF (choix de la nomenclature la plus ou la moins péjorative).

Tableau 10 – Amplitude maximale de variation du TEQ en fonction de l'exposition

Nomenclature TEF	Exposition	Faible (premier quartile q1)	Moyenne	Forte (P95)
TEF min	PCDD/F	0,168	0,231	0,524
TEF max	PCDD/F + PCB dioxin-like + agonistes naturels (Starr, 1997)	10,041	11,932	20,754
Facteur de variation		59,9	51,7	39,6
Moyenne de variation		50,4		

5.3.1.2 Influence du choix de la nomenclature TEF sur la valeur d'exposition

Si l'on considère uniquement les variations de TEQ dues au choix de la nomenclature TEF, l'amplitude des variations des expositions se réduit à 3 en moyenne (maximum 12, voir tableau 11). L'amplitude entre la nomenclature OTAN et la nomenclature OMS est assez faible (+13%) et coïncide avec certaines valeurs rapportées dans la littérature (5-15% dans les aliments selon Dyke et Stratford, 2002). Il faut néanmoins prendre en compte le fait que ces augmentations de TEQ sont étroitement liées aux ratios des différents congénères (qui eux-mêmes dépendent de la zone géographique de l'échantillon) et qu'elles ne sont pas forcément généralisables.

Tableau 11 – Facteurs de variation entre les différents TEQ d'exposition aux PCDD/F

Rapport ligne / colonne	TEQ OTAN	TEQ OMS	TEQ min	TEQ max
TEQ OTAN	1	1,13	0,21	2,52
TEQ OMS		1	0,19	2,23
TEQ min			1	12,02
TEQ max				1

5.3.1.3 Comparaison des expositions aux valeurs de référence

5.3.1.3.1 Valeurs limites OMS

On constate (tableau 12) que :

- En exposition faible ou moyenne, l'exposition d'un individu λ de la population générale se situe autour des valeurs recommandées par l'OMS (<4 , mais >1 pg /kg /j qui est la limite à atteindre), voire au-dessus si les ligands naturels du récepteur Ah sont pris en compte dans l'exposition, ou si la nomenclature de TEF la plus péjorative est retenue. Le scénario « officiel » de l'OMS prenant en compte les PCB conduit à une exposition moyenne quasiment égale à la DJA (3,97 pg /kg pc /j).
- Les individus fortement exposés se situent au-delà des valeurs recommandées, voire au-delà des limites d'apparition d'effets toxiques dès que sont pris en compte les PCB dioxin-like (sauf choix de la nomenclature de TEF la moins péjorative). Or, depuis les recommandations de l'OMS en 1998, la prise en compte des PCB dioxin-like dans les estimations d'exposition devrait être effective.

→ Le choix du scénario et des hypothèses de calcul du TEQ influencent considérablement les niveaux d'exposition de la population et leur position vis-à-vis des valeurs recommandées. On aboutit donc à des conclusions complètement différentes quant aux effets adverses potentiels et quant au choix décisionnel.

Tableau 12 – Comparaison des valeurs d'exposition des différents scénarios aux valeurs limites fixées par l'OMS

Exposition		TEQ min	TEQ OTAN	TEQ OMS	TEQ max
Premier quartile q1	PCDD/F				
	PCDD/F + PCB dioxin like				
	PCDD/F + PCB dioxin like + agonistes				
Moyenne	PCDD/F				
	PCDD/F + PCB dioxin like				
	PCDD/F + PCB dioxin like + agonistes				
Percentile 95 (valeur au dessus de laquelle se trouvent les 5% de la population les plus exposés)	PCDD/F				
	PCDD/F + PCB dioxin like				
	PCDD/F + PCB dioxin like + agonistes				

Légende :	
	TEQ < 4 pg /kg pc /j
	TEQ 4 et < 10 pg /kg pc /j
	TEQ 10 et < 14 pg /kg pc /j
	TEQ 14 pg /kg pc /j

5.3.1.3.2 Valeurs limites US-EPA

Quel que soit le scénario, la limite de 0,006 pg /kg pc /j est dépassée. Seul le scénario le moins conservateur (exposition Q1, TEF minimal, prise en compte uniquement des PCDD/F) conduit à une exposition inférieure à la limite d'apparition d'effets sur la reproduction.

5.3.2 Variabilité des expositions au sein de la population générale

La modélisation par approche variable donne les résultats suivants (tableau 13) : (Voir aussi en annexe les graphiques relatifs à chaque approche (figure 12)) :

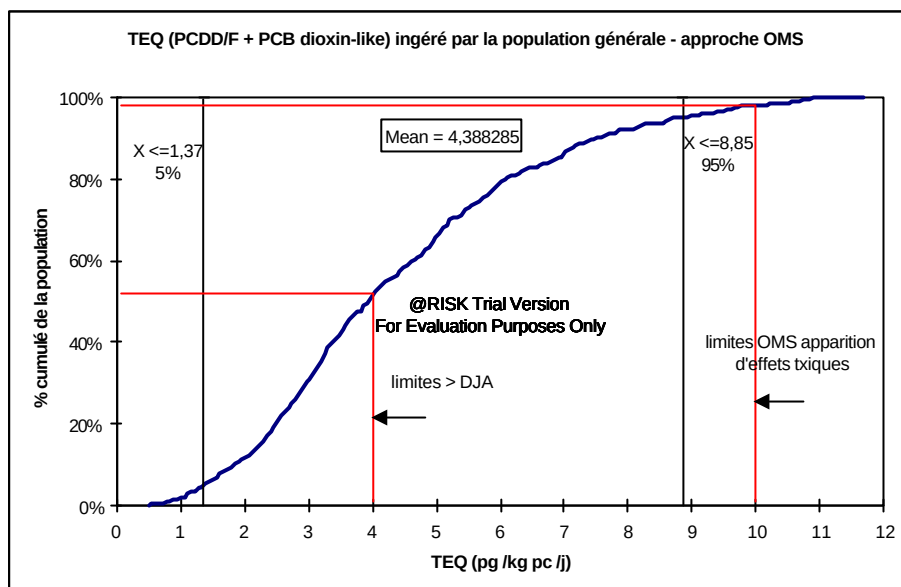
Tableau 13 - Pourcentage de la population générale affecté aux différentes classe d'exposition

TEQ	PCDD/F		PCDD/F + PCB dioxin-like		PCDD/F + PCB dioxin-like + agonistes naturels	
	> 4 pg/kg/j	> 10 pg/kg/j	> 4 pg/kg/j	> 10 pg/kg/j	> 4 pg/kg/j	> 10 pg/kg/j
Limites OMS						
Min	0%	0%	0%	0%	100%	0%
OTAN	2%	0%	42%	0%	100%	25%
OMS	3%	0%	51%	2%	100%	35%
Max	48%	2%	90%	40%	100%	82%

On constate que :

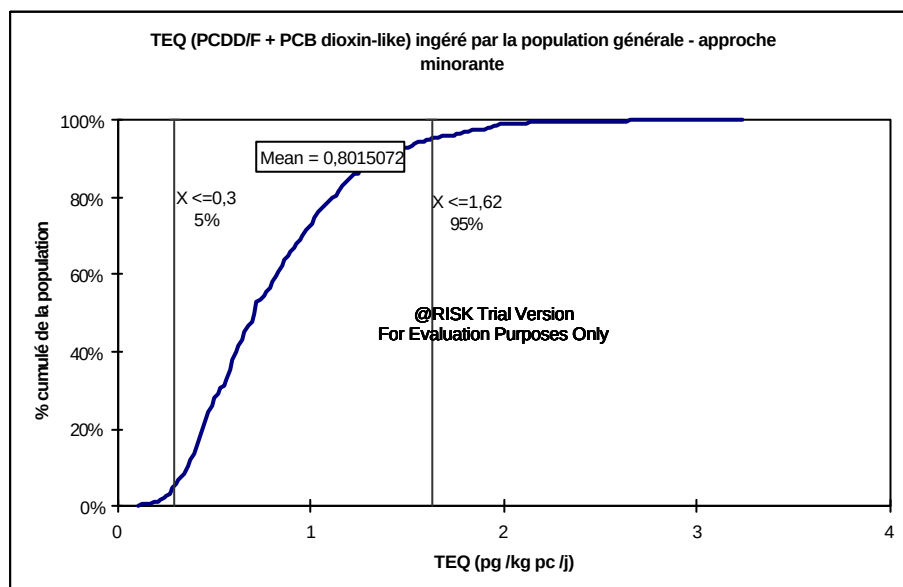
- L'approche « officielle », utilisant la nomenclature OMS et prenant en compte les PCB dioxin-like (en grisé dans le tableau), conduit à la conclusion qu'environ **la moitié de la population générale est exposée à des valeurs supérieures aux recommandations**. Quelques tranches de la population se trouvent également surexposées par rapport à la limite d'apparition d'effets toxiques (10 pg /kg /j). (figure 8).

Figure 8 – Distribution des expositions de la population générale selon l'approche OMS



- L'utilisation d'une nomenclature de TEF moins conservatrice donne des niveaux d'exposition « rassurants » au regard des recommandations de l'OMS, même lorsque sont pris en compte les PCB dioxin-like : 100% de la population est en-dessous de 4 pg/ kg /lj (figure 9).

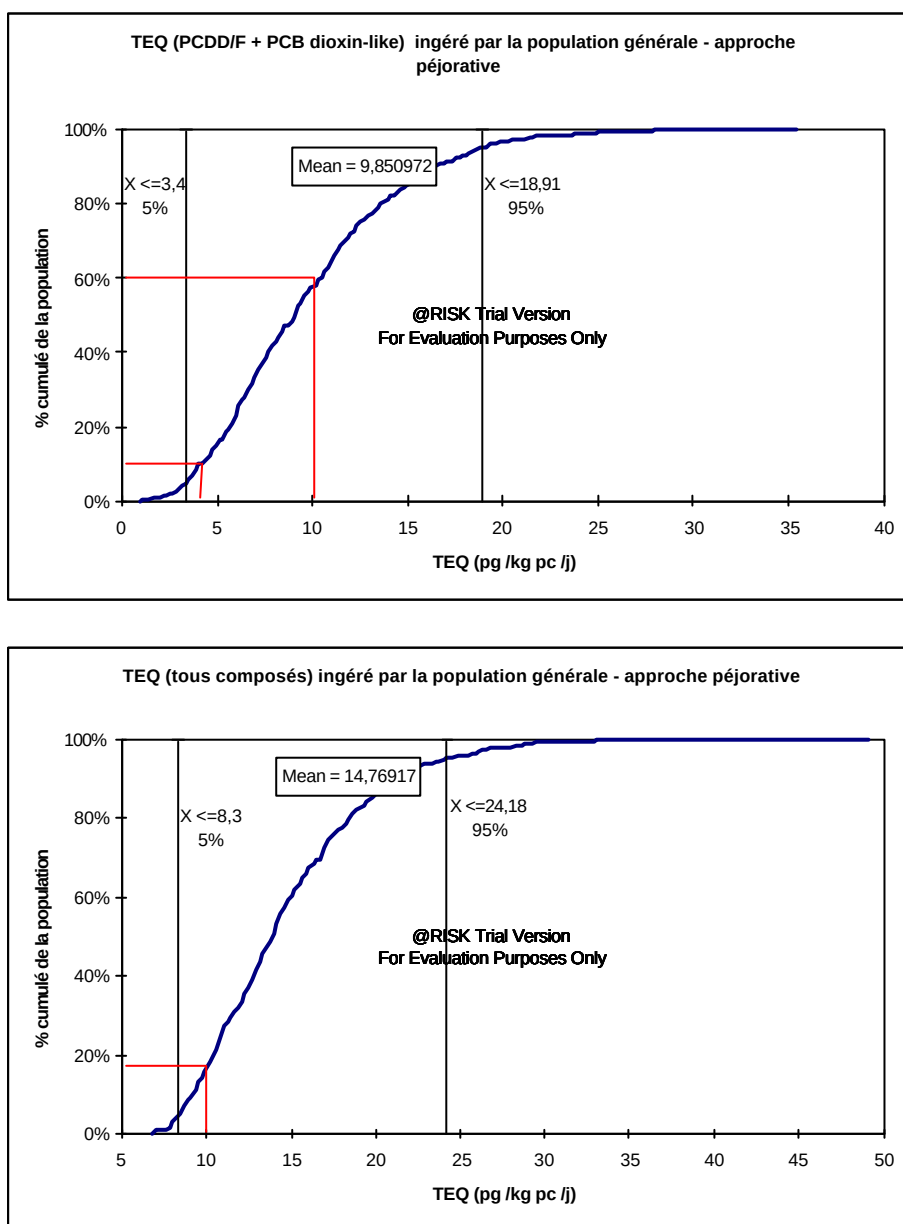
Figure 9 – Distribution des expositions de la population générale selon l'approche la moins conservatrice



- L'adoption d'une position conservatrice (nomenclature TEF maximal) conduit à des scénarios « catastrophes » où quasiment toute la population générale serait exposée à des valeurs supérieures

aux recommandations, et où plus d'un tiers de la population serait exposé à des niveaux susceptibles d'engendrer des effets toxiques (figure 10).

Figure 10 – Distribution des expositions de la population générale selon l'approche scénario la plus péjorative



D'autres études sur l'exposition de la population obtiennent des résultats d'exposition inférieurs aux résultats obtenus ici (AFSSA, 2000, étude européenne SCOOP, 1999). Cependant, pour effectuer une réelle comparaison, il faudrait des enquêtes plus précises recherchant également les PCB dans les aliments.

5.4 Conséquences en matière de décision en santé publique

5.4.1 Choix du scénario d'exposition

5.4.1.1 De fortes incertitudes

Tous ces résultats n'ont pas réellement de valeur prédictive, ils doivent davantage être utilisés comme des indicateurs permettant d'orienter la décision : leur degré de précision est inconnu, en raison de toutes les incertitudes inhérentes aux TEF, notamment les possibilités d'interactions entre congénères. Elles n'ont pas été prises en compte dans les scénarios, faute d'informations suffisantes. Cependant, si l'on en croit la littérature, aux faibles doses ces interactions sont non significatives. On a pu également constater que la prise en compte des agonistes naturels dans les estimations d'exposition pouvait conduire à des expositions très élevées. Les incertitudes concernent leur potentiel toxique (on a vu les différences d'estimation entre les auteurs) et les interactions possibles avec les dioxin-like.

A noter que la valeur de la DJA est elle même sujette à débat : l'OMS et l'US-EPA ont des positions très différentes et aucune ne fait l'unanimité chez les scientifiques. La DJA proposée par l'US-EPA est tellement faible qu'elle n'est pas utilisable comme outil réglementaire. Selon les experts néerlandais, la limite admissible devrait se situer à 1 pg /kg pc /j. D'autres auteurs, en se basant sur les effets toxiques les plus tangibles et les plus importants (malformations du fœtus, endométriose, immunotoxicité) proposent une DJA de 1-2 pg /kg /j (Van Poucke et Willems, 1998). En incluant des effets inductifs d'enzymes, on obtiendrait une DJA plus faible de 0,1 à 0,2 pg TEQ /kg /j. A l'heure actuelle, on ignore si cela est nécessaire. L'induction enzymatique constitue en soi un processus réversible et adaptatif dont l'OMS ne tient pas compte en tant qu'effet adverse. Elle peut toutefois être à l'origine d'interactions avec d'autres substances toxiques en changeant leur métabolisme (Van Poucke et Willems, 1998). Avec une DJA à 1 pg /kg /j, 100% de la population serait surexposée. Une autre question peut être soulevée concernant les DJA, qui sont basées sur des expositions chroniques vie-entière (70 ans) pour des adultes de 60 kg, alors que l'espérance de vie est en réalité supérieure, particulièrement chez les femmes. Pourquoi ne pas baser les évaluations de risque sur des durées d'exposition supérieures, plus réalistes ?

5.4.1.2 Quel scénario retenir ?

Ces incertitudes doivent conduire à l'adoption du principe de précaution. La décision doit également intégrer :

- **Des arguments sanitaires** : Les résultats précédents montrent qu'en fonction de la nomenclature choisie, le niveau d'exposition d'un individu λ moyen se situe soit au dessous, soit (le plus souvent) au-dessus de la DJA, mais il en est de toute façon très proche.
- **Des arguments éthiques et psychosociologiques** : les personnes les plus exposées sont les nouveaux nés. A ceci s'ajoute la perception du risque par la population, qui dépend du degré de confiance accordé aux différents acteurs identifiés comme responsables de la gestion des risques. Ici, la mauvaise image accordée aux industriels, la méfiance relative aux connaissances des effets à long terme des rejets, la critique portant sur le manque de supervision publique de pratiques privées peu normalisées, ainsi que la peur du cancer, perçu comme l'une des maladies les plus graves, constituent autant de motifs d'inquiétude.
- **Des arguments juridiques, techniques et économiques** (métrologie ...)

Certains auteurs considèrent que le scénario OMS est conservateur, notamment en ce qui concerne les PCB (Ahlborg, 1994; Giesy et Kannan, 1998). On aboutirait donc à une surestimation des expositions. Cependant, compte tenu des incertitudes, Il n'est pas envisageable, dans un souci de protection de la population, de retenir un scénario minorant les expositions. En revanche, retenir le scénario le plus conservateur risque d'affoler la population avec des expositions très élevées, peut-être sans raison compte tenu des incertitudes, et compte tenu du fait que les TEF maximaux sont pour la plupart dérivés d'études *in vitro* et donc probablement inadaptés à l'homme.

5.4.2 Impacts sur les niveaux de contamination des aliments

Selon Dyke et Stratford (2002), la nomenclature OMS augmenterait les niveaux d'émissions de 5 à 15% dans la nourriture (PCDD/F) par rapport à la nomenclature OTAN. Dans cette étude, on a pu calculer une augmentation de l'ordre de 13%. Ce n'est pas toujours le cas : pour les mélanges comportant une large proportion de composés hautement chlorés (exemple : boues de STEP ou pentachlorophénol), le TEQ global diminue significativement (Dyke et Stratford, 2002). Par ailleurs, la prise en compte des PCB dioxin-like dans le nouveau schéma préconisé par l'OMS a d'énormes répercussions sur la valeur du TEQ global. Selon Dyke et Stratford (2002), l'augmentation du TEQ dans les aliments est majoritairement due à l'inclusion des PCB dans le schéma plutôt qu'aux changements de valeur des TEF.

5.4.3 Implications sanitaires

Si l'on retient le scénario de l'OMS, en prenant en compte les PCB dioxin-like, cela signifie que l'on considère que des effets adverses sont susceptibles d'apparaître dans la population générale, même aux valeurs les plus basses du bruit de fond. Cependant, d'après le CSHPF, une exposition entre 1 et 10 ne semble cependant pas entraîner de signes avérés de toxicité chez l'homme et peut représenter une marge de sécurité suffisante pour exclure tout risque pour certains segments de la population particulièrement sensibles.

5.4.4 Impacts sur l'inventaire des émissions et des sources

La plupart des autorités régulatrices de par le monde se basent sur la méthode TEF pour fixer des valeurs limites à l'émission, à cause de sa simplicité d'utilisation. A ce stade, la nouvelle nomenclature OMS de TEF n'a pas été utilisée pour établir des valeurs limites d'émission : en général, celles-ci sont exprimées en I-TEQ (TEQ OTAN) et ne prennent en compte que les PCDD/F. D'autres part, des travaux insuffisants ont été menés sur les émissions de PCB par les autorités régulatrices pour estimer les niveaux d'émission attendus.

Or, les changements de nomenclature de TEF OTAN-OMS peuvent apparaître mineurs, mais ils peuvent avoir un large impact sur le calcul des émissions, des niveaux de contamination environnementaux ou des expositions de la population. Ceci est susceptible d'affecter les prises de décision des autorités régulatrices, le recensement des sources et l'interprétation des données. Les conséquences en terme d'émissions pourraient être qu'une industrie λ , émettant des dioxines à des niveaux inférieurs en terme de TEQ OTAN, se retrouverait au-delà des valeurs autorisées en terme de TEQ OMS, *a fortiori* si les PCB sont inclus dans les estimations.

Sur le plan technico-économique, cela impliquerait aussi des coûts supplémentaires en terme de suivi en routine des PCB et d'analyse des échantillons, avec les difficultés inhérentes au passage du composé simple aux mélanges (difficultés pratiques de collecte, de préparation, d'analyse des échantillons et des études d'interactions), ainsi qu'éventuellement des coûts en terme de mise aux normes des installations.

5.4.5 Conclusion : la définition de stratégies d'action

Etant donné le nombre d'incertitudes qui subsistent quand on élabore une DJA, il est inutile d'être alarmiste quant aux résultats d'exposition, mais il est indispensable d'envisager, dans la mesure du possible, des politiques de réduction de ces expositions, et une veille sanitaire efficace de la chaîne

alimentaire et du niveau d'imprégnation de la population. Les actions envisageables peuvent porter sur les points suivants :

- **Agir sur les sources et durcir la réglementation** encore lacunaire. Les LMR semblent notamment être insuffisantes, car dans le jeu de données utilisé pour la construction des scénarios, quasiment aucune analyse n'est supérieure aux valeurs limites d'intervention (3 pg / g MG ; exception faite d'un produit laitier à 3,15 pg /g MG), alors que les expositions avoisinent ou dépassent la DJA.
- Poursuivre **l'inventaire des sources**, des réservoirs, et des transferts des dioxines dans l'environnement, et interdire ou réglementer l'utilisation des sols trop pollués (exemple : pâture).
- Organiser un **suivi de la chaîne alimentaire**, pour évaluer l'exposition de la population et suivre l'efficacité des mesures de réduction des sources
- Une **veille sanitaire de la population** est également à envisager (dosages sanguins pour estimer le niveau d'imprégnation, questionnaires alimentaires, particulièrement pour les populations à risques (femmes enceintes, gros consommateurs de poissons et de fruits de mer)). Ces informations font actuellement défaut.
- **Informier** : Comment faire accepter le fait que la DJA soit dépassée ? Est-il possible de réduire de façon réaliste les expositions à un niveau de bruit de fond inférieur à la DJA sachant que de gros efforts ont déjà été réalisés et que les HAPH sont produits naturellement ? Selon Van Poucke et Willems (1998), même des changements radicaux dans le comportement et les habitudes alimentaires des consommateurs risquent de s'avérer insuffisants.
- Poursuivre les **recherches scientifiques**: études toxicocinétiques, épidémiologiques, sur les mécanismes moléculaires en jeu (intervention d'autres récepteurs, identification des ligands et des gènes cibles du récepteur Ah) ...

6 Conclusion

L'approche TEF est une méthode utilisant différentes hypothèses simplificatrices. Les TEF ont valeur d'approximation, ils fournissent un ordre de grandeur du potentiel toxique et leur précision dépend d'un grand nombre de facteurs. Elle varie notamment selon les congénères, les effets, les espèces et les variables expérimentales. Les valeurs de TEF sont une sorte de compromis entre toutes les valeurs de potentiel toxique disponibles dérivées des expérimentations. Le système a été initialement conçu pour être plutôt conservateur, en faisant l'hypothèse que les effets des congénères individuels sont additifs. Cependant, la question de l'additivité reste sujette à débat, car les interactions entre les congénères sont mal connues (l'hypothèse d'existence de mécanismes synergiques ou antagonistes ne peut être complètement écartée), et dans certains cas le potentiel toxique d'un milieu peut être sous ou surestimé.

Ces incertitudes conduisent à une multiplicité des nomenclatures de TEF, qui porte à confusion, et ont une grande répercussion sur les calculs d'exposition de la population. Selon les hypothèses retenues, les niveaux d'exposition peuvent se situer au-delà des DJA. Ils en sont de toute façon très proches. Malgré les controverses, l'approche TEF reste une méthode simple qui en fait un bon outil de régulation et de contrôle, internationalement adopté. En revanche, la multiplicité des nomenclatures existantes rend les données difficiles à interpréter (les chercheurs ou les industriels ne mentionnent pas la nomenclature utilisée pour le calcul, ni n'offrent de comparaison avec l'utilisation d'une nomenclature alternative), les composés pris en compte dans le calcul du TEQ ne sont pas toujours mentionnés. Il y a donc un besoin flagrant d'harmoniser toutes ces nomenclatures, de manière à bénéficier d'une approche consistante et transparente pour diffuser les données et éviter toute confusion.

Liste des annexes

ANNEXE 1 : Structure et toxicité des molécules

ANNEXE 2 : TEF

ANNEXE 3 : Réglementation

ANNEXE 4 : Présentation d'@risk

ANNEXE 5 : Données de modélisation

ANNEXE 6 : Résultats de modélisation

ANNEXE 1 : Structure et toxicité des molécules

Tableau 14 – Nomenclature des PCDD/F (d'après INSERM, 2000)

Nb de Cl	1	2	3	4	5	6	7	8
Préfixe	mono	di	tri	tétra	penta	hexa	hepta	octa
Sigle	MCDD/F	DCDD/F	TrCDD/F	TCDD/F	PeCDD/F	HxCDD/F	HpCDD/F	OCDD/F
Nb d'isomères de PCDD	2	10	14	22	14	10	2	1
Nb d'isomères de PCDF	4	16	28	38	28	16	4	1

Tableau 15 - Nomenclature IUAPC DES PCB toxiques

N° IUAPC	Congénères
Non ortho substitués : aucune substitution en position ortho	
77	3,4,3',4'-TeCB
126	3,4,5,3',4'-PeCB
169	3,4,5,3',4'-HxCB
Mono ortho substitués : une seule substitution en position ortho + une seule substitution en position para + 2 substitutions au moins en position méta	
105	2,3,4,3',4'-PeCB
114	2,3,4,5,4'-PeCB
118	2,4,5,3',4'-PeCB
123	3,4,5,2',4'-PeCB
156	2,3,4,5,3',4'-HxCB
157	2,3,4,3',4',5'-HxCB
167	2,4,5,3',4',5'-HxCB
189	2,3,4,5,3',4',5'-HpCB
Di ortho substitués : 2 substitutions en position ortho	
170	2,3,4,5,2',3',4'-HpCB
180	2,3,4,5,2',4',5'-HpCB

Les PCB indicateurs habituellement dosés sont :

- Les PCB dioxin-like (118, 180)
- Les PCB non dioxin-like
 - 28 (2,4,4'-TriCB)
 - 52 (2,2',5,5' – TétraCB)
 - 101 (2,2',4,5,5 – PeCB)
 - 138 (2,2',3,4,4',5'- HxCB)
 - 153 (2,2',4,4',5,5'-HxCB)

Figure 11 – Structure de base d'un PCB

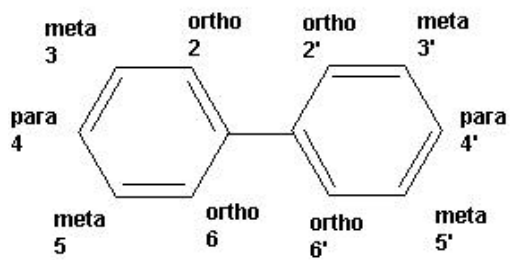


Tableau 16 – DL50 de certains HAP (données IPCS)

Composé	Espèce	Voie d'administration	DL50 (mg/kg) / DC50 (mg/l)	Référence
Anthracène	Souris	Orale	18 000	Montizaan <i>et al.</i> (1989)
	Souris	Intrapéritonéale	> 430	Salamone (1981)
Benzo[a]pyrène	Souris	Orale	> 1 600	Awogi et Sato (1989)
	Souris	Intrapéritonéale	# 250	Salamone (1981)
	Souris	Intrapéritonéale	> 1 600	Awogi et Sato (1989)
	Rat	Sous-cutanée	50	Montizaan <i>et al.</i> (1989)
Chrysène	Souris	Intrapéritonéale	> 320	Simmon <i>et al.</i> (1979)
Fluoranthène	Rat	Orale	2 000	Smyth <i>et al.</i> (1962)
	Lapin	Cutanée	3 180	Smyth <i>et al.</i> (1962)
	Souris	Intraveineuse	100	Montizaan <i>et al.</i> (1989)
Naphtalène	Rat	Orale	1 250	Sax et Lewis (1984)
	Rat	Orale	2 200	Gaines (1969)
	Rat	Orale	2 400	Gaines (1969)
	Rat	Orale	9 430	US-EPA (1978a)
	Rat	Orale	1 110	Montizaan <i>et al.</i> (1989)
	Rat	Orale	490	Montizaan <i>et al.</i> (1989)
	Rat	Orale	1 800	Montizaan <i>et al.</i> (1989)
	Rat	Cutanée	> 2 500	Gaines (1969)
	Rat	Cutanée	> 2 500	Gaines (1969)
	Rat	Intrapéritonéale	# 1000	Bolonova (1967)
	Rat	Intrapéritonéale	# 1 600	Plopper <i>et al.</i> (1992)
	Rat	Inhalation	> 0,5 mg/l (8h)	US-EPA (1978a)
	Souris	Orale	354	Plasterer <i>et al.</i> (1985)
	Souris	Orale	533	Shopp <i>et al.</i> (1984)
	Souris	Orale	710	Shopp <i>et al.</i> (1984)
	Souris	Sous-cutanée	5 100	Sandmeyer (1981)
	Souris	Sous-cutanée	969	Shopp <i>et al.</i> (1984)
	Souris	Intrapéritonéale	150	Sax et Lewis (1984)
	Souris	Intrapéritonéale	380	Warren <i>et al.</i> (1982)
	Souris	Intrapéritonéale	# 400	Plopper <i>et al.</i> (1992)
	Souris	Intraveineuse	100	Sax et Lewis (1984)
	Hamster	Intrapéritonéale	# 800	Plopper <i>et al.</i> (1992)
	Cochon d'Inde	Orale	1 200	Sax et Lewis (1984)
Phénanthrène	Souris	Orale	700	Montizaan <i>et al.</i> (1989)
	Souris	Orale	1 000	Montizaan <i>et al.</i> (1989)
	Souris	Intrapéritonéale	7 00	Simmon <i>et al.</i> (1979)
	Souris	Intraveineuse	56	Montizaan <i>et al.</i> (1989)
Pyrène	Souris	Intrapéritonéale	514 (7j)	Salamone (1981)
	Souris	Intrapéritonéale	678 (4j)	Salamone (1981)

Tableau 17 – Cancérogénicité de certains HAP (IARC, 1998)

Composé	Degré d'évidence de cancérogénicité		Classement IARC
	Chez l'homme	Chez l'animal	
Anthanthrène	Données inadéquates	Limitée	3
Anthracène		Inadéquate	3
B[a]anthracène		Suffisante	2A
B[b]fluoranthène		Suffisante	2B
B[j]fluoranthène		Suffisante	2B
B[k]fluoranthène		Suffisante	2B
B[ghi]fluoranthène		Inadéquate	3
B[a]fluorène		Inadéquate	3
B[b]fluorène		Inadéquate	3
B[ghi]pérylène		Inadéquate	3
B[c]phénanthrène		Inadéquate	3
B[a]pyrène		Suffisante	2A
B[e]pyrène		Inadéquate	3
Chrysène		Limitée	3
Coronène		Inadéquate	3
Cyclopenta[cd]pyrène		Limitée	3
DiB[a,h]anthracène		Suffisante	2A
DiB[a,e]pyrène		Suffisante	2B
DiB[a,h]pyrène		Suffisante	2B
DiB[a,i]pyrène		Suffisante	2B
DiB[a,l]pyrène		Suffisante	2B
Fluoranthène		Inadéquate	3
Fluorène		Inadéquate	3
Indéno[1,2,3-cd]pyrène		Suffisante	2B
5-méthylchrysène		Suffisante	2B
1-méthylphénanthrène		Inadéquate	3
Pérylène		Inadéquate	3
Phénanthrène		Inadéquate	3
Pyrène		Inadéquate	3
Triphénylène		Inadéquate	3

Classement IARC des substances cancérogènes :

1 : cancérogénicité pour l'homme

2A : cancérogénicité probable pour l'homme

2B : cancérogénicité possible pour l'homme

3 : Non classifiable

Tableau 18 – DL50 après administration orale de TCDD dans différentes espèces (IARC, 1997)

Espèce, souche (sexe)	DL50 (µg /kg)
Cobaye Hartley (mâle)	0,6-2
Poulet NR	< 25
Singe rhésus (femelle)	70
Rat Sherman, Spartan (mâle)	22
Rat Sherman, Spartan (femelle)	13-43
Rat Sprague-Dawley (mâle)	43
Rat Fischer Harlan (mâle)	340
Souris C57BL/6 (mâle)	181
Souris DBA2/2J (mâle)	2 570
Souris B6D2F1 (mâle)	296
Lapin New Zealand	115
Hamster syrien	1 157-5 051

Tableau 19 – Effets les plus sensibles de la TCDD chez l'animal (IARC, 1997)

Organe / type d'effet		Espèce	Dose effective
Cancérogénicité	Foie Carcinome	Rat (F)	100 ng /kg
Développement	Neurotoxicité (Diminution de la reconnaissance d'objets)	Singe rhésus	0,126 ng /kg /j
	Reproduction : Diminution du nb de spermatozoï des Formation de filaments vaginaux	Rat	64 ng /kg /j 200 ng /kg /j
	Immunotoxicité (augmentation de la sensibilité à l'infection virale)	Souris	10 ng /kg (7ème jour)
Système immunitaire	Immunosuppression	Souris	1 ng /kg /sem
Autres	Endométriose	Singe rhésus	0,126 ng /kg /j

Tableau 20 – Mortalité par cancer et par maladies cardiovasculaires dans les cohortes industrielles fortement exposées aux PCDD/F (IARC, 1997)

Source	Effectif exposé	Nb de décès	Mortalité par cancer (SMR) [IC 95%]	Mortalité par maladies cardio-vasculaires (SMR) [IC 95%]
Cohorte internationale IARC (10 pays, 20 cohortes)	13 831	394 (20 ans après la 1 ^{ère} exposition)	1,2 [1,1-1,3] (groupes des cohortes les plus exposés)	1,7 [1,2-2,3]
Cohorte NIOSH (USA)	5 142	40	1,6 [1,2-1,8]	1,8 [1,1-2,9]
Cohorte hollandaise	549	51	1,5 [1,1-1,9]	1,9 [0,9-3,6]
Cohorte BASF (allemande)	113	18	1,9 [1,1-1,3]	0,6 [0,2-1,3]

SMR : standardized mortality ratio

IC : intervalle de confiance

Tableau 21 – Effets autres que cancérogènes concernant les populations fortement exposées aux dioxines (IARC, 1997)

Effet	Evidence épidémiologique
Effets cutanés (chloracné)	Association prouvée
Effets gastrointestinaux et enzymes hépatiques	Augmentation temporaire des enzymes hépatiques
Maladies cardiovasculaires et changements des concentrations lipidiques	Association positive dans la plupart des études à fortes doses, mais résultats pas entièrement cohérents
Diabète	Augmentation des risques à Seveso et Ranch Hand (morbidité)
Fonction thyroïdienne	Quelques petites augmentations de taux en T4, TSH, TBG et T3
Effets neurologiques et psychologiques	Quelques effets rapportés à Seveso et Ranch Hand (troubles de la coordination ...) – Données non cohérentes
Appareil respiratoire	Données discordantes – irritation et réduction du volume expiratoire forcé dans certaines études
Appareil urinaire	Pas de dysfonctionnement majeur
Système immunitaire	Données non cohérentes

T4 : tétraiodothyronine (thyroxine)

TSH : thyroid stimulating hormone

TBG : thyroxin binding globulin

T3 : triiodothyronine

Tableau 22 – Charge corporelle des animaux d'expérience et doses quotidiennes humaines correspondantes (estimations) (OMS, 1998)

Réponse (DSEO)	Charge corporelle animale (ng TEQ /kg pc)	Dose quotidienne humaine estimée (pg TEQ /kg /j)
Baisse du nb de spermatozoï des chez la descendance	28	14
Suppression immunitaire chez la descendance	50	25
Augmentation des malformations congénitales chez la descendance	73	3
Troubles neurocomportementaux chez la descendance	42	21
Endométriose	42	21

NB : la charge corporelle n'inclut pas le bruit de fond

ANNEXE 2 – Nomenclatures de TEF

Tableau 23 – TEF pour les HAPH, nomenclatures OTAN et OMS

congénère	TEF OTAN (1988)	TEF OMS (1998)
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	0,001
2,3,7,8-TCDF	0,1	0,1
2,3,4,7,8-PeCDF	0,05	0,05
1,2,3,7,8-PeCDF	0,5	0,5
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0,1	0,1
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0,1	0,1
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0,1	0,1
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0,1	0,1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0,01	0,01
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0,01	0,01
OCDD	0,001	0,001
3,3',4,4'-TétraCB (PCB 77)	0,0005	0,0001
3,4,4',5-TétraCB (PCB 81)	-	0,0001
3,3',4,4',5-PeCB (PCB 126)	0,1	0,1
3,3',4,4',5,5'-HxCB (PCB 169)	0,01	0,01
2,3,3',4,4'-PeCB (PCB 105)	0,0001	0,0001
2,3,4,4',5-PeCB (PCB 114)	0,0005	0,0005
2,3',4,4',5-PeCB (PCB 118)	0,0001	0,0001
2',3,4,4',5-PeCB (PCB 123)	0,0001	0,0001
2,3,3',4,4',5'-HxCB (PCB 156)	0,0005	0,0005
2,3,3',4,4',5'-HxCB (PCB 157)	0,0005	0,0005
2,3',4,4',5,5'-HxCB (PCB 167)	0,00001	0,00001
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB (PCB 189)	0,0001	0,0001
2,2',3,3',4,4',5-HpCB (PCB 170)	0,0001	-
2,2',3,4,4',5,5'-OCB (PCB 180)	0,00001	-

Tableau 24 – TEF pour certains HAP non substitués, différentes nomenclatures

Composé	Clément (1986)	Chu et Chen (1984)	US-EPA (1984)	Nisbet et Lagoy (1992)
B[a]P	1	1	1	5
DiB[a,h]anthracène	1,1	0,69	1	1
B[a]anthracène	0,145	0,013	1	0,1
B[b]fluoranthène	0,140	0,08	1	0,1
B[k]fluoranthène	0,0066	0,004	1	0,1
Indéno(123,c,d)pyrène	0,232	0,017	1	0,1
Acénaphène	-	-	0	0,01
Acénaphthylène	-	-	0	0,01
Anthracène	0,32	-	0	0,01
B[g,h,i]pérylène	0,0022	-	0	0,001
Chrysène	0,0044	0,001	1	0,001
Fluoranthène	-	-	0	0,001
Fluorène	-	-	0	0,001
2-Méthylnaphtalène	-	-	0	0,001
Naphtalène	-	-	0	0,001
Phénanthrène	-	-	0	0,001
Pyrène	0,81	-	0	0,001

Ligands du récepteur Ah (Van den Berg *et al.*, 1998) :

- Ligands « classiques » : PCDD/F substitués en 2,3,7,8, PCB non ortho et mono ortho
- Autres ligands : Naphtalène, diphenyléthers, diphenyltoluène, phénoxy anisoles, biphenylanisoles, xanthènes, xanthones, anthracènes, fluorènes, dihydroanthracènes, biphenylméthanes, phénylxylyléthanes, dibenzothiophènes, quaterphényles, quaterphényléthers, biphenylènes.
- Ligands naturels :
Indoles (indole 3 carbinol, produits dérivés du tryptophane), caroténoïdes, amines hétérocycliques ...

Tableau 25 – Effets considérés comme à seuil ou sans seuil par l’OMS et l’US-EPA

	Effets à seuil	Effets sans seuil
OMS	Effets cancérogènes, altération de la qualité du sperme, du développement psychomoteur, immunotoxicité, malformations congénitales, endométriose	
US-EPA	Altération du comportement sexuel, tératogenèse, immunotoxicité	Effets cancérogènes, altération de la qualité du sperme, du métabolisme des hormones thyroïdiennes et du cholestérol, de la teneur en vitamine A dans le foie, induction d'enzymes hépatiques (CYP1A1 et 1A2), atrophie du thymus

ANNEXE 3 – Dioxines et composés voisins : cadre réglementaire

Textes européens

Règlement n° 563/2002 de la Commission du 2 avril 2002 modifiant le règlement n° 466/2001 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires

Règlement n° 472/2002 de la Commission du 12 mars 2002 modifiant le règlement n° 466/2001 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminant dans les denrées

Recommandation de la commission du 4 mars 2002 sur la réduction de la présence de dioxines, de furannes et de PCB dans les aliments pour animaux et les denrées alimentaires

Règlement n° 221/2002 de la Commission du 6 février 2002 modifiant le règlement n° 466/2001 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires

Règlement n° 2375/2001 du Conseil du 29 novembre 2001 modifiant le règlement n° 466/2001 de la Commission portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires

La convention internationale sur les polluants organiques persistants (POP) a été signée par l'Union Européenne dans le cadre de la conférence qui s'est tenue les 22 et 23 mai 2001 à Stockholm.

Ce traité vise à contrôler la production, l'importation, l'exportation, l'élimination et l'utilisation des substances chimiques les plus toxiques. Il établit de contrôles internationaux rigoureux pour une première série de 12 substances chimiques prioritaires (notamment les dioxines et les furanes), dont la plupart font l'objet d'une interdiction immédiate.

Rectificatif au règlement n° 466/2001 de la Commission du 8 mars 2001 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires

Règlement n° 466/2001 de la Commission du 8 mars 2001 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires

Directive 2001/102/CE du Conseil du 27 novembre 2001 modifiant la directive 1999/29/CE concernant les substances et produits indésirables dans l'alimentation des animaux

Directive du 16 septembre 1996 concernant l'élimination des polychlorobiphényles et des polychloroterphényles (PCB et PCT) (*JOCE du 24 septembre 1996*)

Directive du Conseil n° 85/467/CEE du 1er octobre 1985 portant sixième modification (polychlorobiphényles/polychloroterphényles) de la directive n° 76/769/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la limitation de la mise sur le marché et de l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses

Décrets

Décret n° 2001-63 du 18 janvier 2001, modifiant le décret n° 87-59 du 2 février 1987, relatif à la mise sur le marché, à l'utilisation et à l'élimination des polychlorobiphényles (PCB) et polychloroterphényles (PCT) (*texte consolidé*)

Décret n° 87-59 du 2 février 1987 relatif à la mise sur le marché, à l'utilisation et à l'élimination des PCB et PCT, modifié par le décret n° 92-1074 du 2 octobre 1992 (*JO du 4 février 1987*), par le décret n° 97-503 du 21 mai 1997 portant mesures de simplification administrative (art. 44) (*JO du 22 mai 1997*) et par le décret n° 2001-63 du 18 janvier 2001 (*JO du 25 janvier 2001*)

Texte consolidé

Décret n° 77-974 du 19 août 1977 relatif aux informations à fournir au sujet des déchets générateurs de nuisances (*texte consolidé*)

Arrêtés

Arrêté du 23 octobre 2001 portant création de la commission consultative pour l'élaboration du plan national de décontamination et d'élimination des appareils contenant des PCB et PCT

Arrêté du 13 février 2001 relatif à la déclaration de détention d'appareil contenant des polychlorobiphényles et des polychloroterphényles

Arrêté du 9 septembre 1987 relatif à l'utilisation des polychlorobiphényles et des polychloroterphényles (*JO du 29 décembre 1987*)

Circulaires

Circulaire DGS/DHOS n° 2001/326 du 9 juillet 2001 relative aux rejets de dioxine des incinérateurs de déchets en service dans les établissements de santé

Lettre circulaire du 19 mars 2001 de la DHOS relative à la déclaration d'appareils contenant des PCB présents dans les établissements de santé

Circulaire du 21 février 2001 sur l'application du décret n° 87-59 du 2 février 1987 relatif à la mise sur le marché, l'utilisation et l'élimination des PCB et PCT, modifié par le décret n° 2001-63 du 18 janvier 2001

Circulaire n° 27 du 26 août 1986 relative aux PCB et PCT. Installations classées pour la protection de l'environnement Rubrique 355 A - Polychlorobiphényles Prévention et gestion des accidents sur des appareils électriques

Tableau 26 - Liste des polluants organiques persistants concernés par la convention internationale

Première série de substances prioritaires

aldrine	endrine	PCB
chlordane	heptachlore	hexachlorobenzène
DDT	Mirex	dioxines
dieldrine	toxaphène	furanes

Valeurs de référence d'exposition dioxines

- Valeur OMS : 1 et 4 pg /kg pc /j.
- Valeur fixée par le Scientific Committee on Food : DHTP passée de 7 pg TEQ OMS /kg pc /sem à 14 pg TEQ OMS /kg pc /sem en mai 2001.

PCB indicateurs

- Rapport du CSHPF (1991) :
DJA : 5 µg /kg pc /j
Valeur moyenne acceptable : 0,1 µg /g MG
- Avis AFSSA (11 juin 1999) : somme des PCB 138 + 153 + 180
0,2 µg /g MG si valeur en dioxines est < 5 pg /g MG pour viande et produits dérivés (lait)
0,2 µg /g MG si valeur en dioxines < 20 pg /g MG pour œufs, ovoproduits, abats, poisson
- Arrêté du 16 février 1988 : valeur d'exclusion pour les PCB indicateurs pour les poissons d'eau douce :
2 µg /g de poisson frais

Valeurs limites pour les produits PCDD/F

Hors crise :

- **Avis du CSHPF (1998), concernant les produits laitiers :**
Limite d'exclusion de la commercialisation : 5 pg TEQ /g MG
Seuil d'intervention sur les sources de pollution : 3 pg TEQ /g MG
Objectif visé après limitation des sources de pollution : 1 pg TEQ /g MG
- **Europe**

Directive 1999/29 : limite maximale tolérable dans les aliments pour animaux et dans les matières premières des aliments pour animaux : somme de PCDD/F < 500 pg I-TEQ /kg dans la pulpe d'agrumes.

Tableau 27 - Règlement CE n° 2375/2001 modifiant le règlement 466/2001 (applicable au 1^{er} juillet 2002)
fixant des teneurs max et proposition 20-068-01 fixant des valeurs d'intervention

Denrées		Niveau d'intervention suivant les teneurs en PCDD + PCDF (pg TEQ OMS /g de MG ou de produit dans le cas des produits de la pêche)	Teneurs max en PCDD+PCDF (pg TEQ OMS /g de MG ou de produit dans le cas des produits de la pêche)
Viandes et produits à base de viande	Ruminants (bovins, ovins)	2	3
	Volailles ou gibier d'élevage	1,5	2
	Porcs	0,6	1
Foie et produits dérivés		4	6
Fruits, légumes et céréales		400	-
Chair musculaire de poisson et produits de la pêche et dérivés		3	4
Lait et produits laitiers		2	3
Œufs de poule et ovoproduits		2	3
Huiles et graisses	Graisses animales de ruminants	2	3
	Graisses animales de volailles et de gibier d'élevage	1,5	2
	Graisses animales de porcs	0,6	1
	Mélanges de graisses animales	1,5	2
	Huiles végétales	0,5	0,75
	Huiles de poisson destinées à l'alimentation humaine	1,5	2

Période de crise

- **Avis AFSSA (4 juin 1999)** : exclusion à
5 pg /g MG pour les viandes et les produits dérivés (lait)
20 pg /g MG pour les œufs, ovoproduits, abats et le cas échéant poisson
- **Avis AFSSA (1^{er} juillet 1999)** : exclusion à
2,5 pg /g d'aliment sec (fini) pour les aliments complets animaux

ANNEXE 4 – Présentation du logiciel @risk

L'approche variable repose sur une évaluation plus large de chaque composante de la formule de calcul de la dose ingérée, au moyen d'une fonction de répartition. L'évaluation des risques se fait en combinant chacune des valeurs prises par les différentes variables. Le résultat final se traduit en courbes de répartition des doses possibles.

L'utilisation du logiciel se fait en 3 étapes :

1. **Modélisation** : définition des entrées et des sorties. En approche ponctuelle, les entrées sont de simples valeurs (exemple : consommation moyenne, contamination moyenne...). En approche variable, ce sont des ensembles de valeurs (exemple : percentiles de consommation) modélisées par des fonctions, définies à partir de quelques paramètres (percentiles, moyenne, écart-type...). La fonction normale et Pert est fréquemment retenue pour modéliser des phénomènes physiques (mesure d'une concentration, d'une quantité avalée...). Les sorties contiennent la distribution des probabilités du résultat de la simulation.
2. **Simulation** :
 - Définition du nombre de simulations : Le nombre standard est 1 par défaut. Dans cette étude, on a conservé ce nombre.
 - Définition du nombre d'itérations : il reflète la précision de la simulation et est compris entre 100 et 50 000. Ici, un nombre d'itérations de 500 a été retenu, car plus le nombre d'itérations augmente, plus le temps de calcul est long.
 - Type d'échantillonnage des itérations : Le logiciel @risk offre la possibilité de choisir un échantillonnage de type Monte Carlo ou de type Latin Hypercube.

La méthode de Monte Carlo consiste à déterminer n probabilités comprises entre 0 et 1 de façon strictement aléatoire et leur valeur associée. L'inconvénient est qu'il faut un nombre de simulations très important, car il n'y a aucune assurance que l'ensemble du domaine compris entre la valeur minimale et la valeur maximale soit parcouru et le résultat de la simulation peut ainsi être faussé.

La simulation Latin Hypercube repose sur le même principe, mais le domaine de probabilités $[0;1]$ est divisé en n sous-domaines. Dans chaque sous-domaine, des probabilités sont aléatoirement déterminées, ce qui offre une meilleure représentativité du domaine. A nombre égal de probabilités tirées, la simulation Latin Hypercube permet une répartition plus homogène des valeurs sur le domaine. Ce sera donc cette simulation qui sera retenue dans cette étude.

- Définition du mode de génération des échantillons : le mode aléatoire a été retenu.

3. Interprétation des résultats : tableaux et graphiques. Il est également possible de réaliser une analyse de sensibilité de la variable de sortie, pour identifier quelles sont les variables d'entrée qui introduisent la plus grande variabilité. Pour le gestionnaire, la connaissance de ces éléments est utile. En effet, sachant que le facteur consommation est important, des campagnes d'information et de prévention peuvent être menées pour sensibiliser la population. La réglementation peut aussi jouer un rôle pour limiter les LMR dans les aliments.

ANNEXE 5 – Données de modélisation

Tableau 28 – Données AFSSA d'exposition de la population générale

	Produits	Consommation alimentaire moyenne (g/pers/j)	Teneur en MG du produit (%)	Teneur en dioxine (en pg/g MG, sauf *) : en pg/g matière fraîche	Exposition moyenne aux dioxines (g/pers /j)	Exposition moyenne aux dioxines (pg/kg pc/j)
Produits carnés	Viande de bœuf + produits à base de viande	53,08	10,4	0,8	4,42	0,09
	Viande d'agneau et de veau	12,75	11,7	0,61	0,91	0,02
	Viande de porc	13,51	14,9	0,16	0,32	0,01
	Abats	3,85	8,5	3,32	1,09	0,02
	Charcuterie	39,76	19,3	0,25	1,92	0,04
	Volailles et gibiers	30,95	6,3	0,6	1,17	0,02
Produits de la mer	Poissons d'eau douce	1,51	3,8	7,46	0,43	0,01
	Poissons d'eau de mer	24,25	7	5,23	8,88	0,17
	Petits crustacés (crevettes)	2,28	2,4	1,8	0,1	0
	Grands crustacés (tourteaux)	0,6	2,4	51,04	0,74	0,01
	Coquillages	3,7	3,8	50,31	7,07	0,13
Matières grasses	Graisses animales (sauf beurre)	0,24	83,5	0,88	0,18	0
	Graisses végétales	9,02	94,8	0,04	0,34	0,01
Produits laitiers	Lait	131,99	2,6	0,65	2,32	0,06
	Beurre	17,51	79,3	0,92	12,77	0,25
	Fromage pâte pressée cuite	10,98	28,8	0,64	2,02	0,04
	Autres fromages	22,36	25,3	0,77	4,36	0,08
	Crème fraîche	3,97	33,1	0,68	0,89	0,02
	Ultra frais laitier (autre que 0%)	90,14	3,3	1,16	3,45	0,08
Œufs et dérivés		21,41	12,5	1,51	4,04	0,08
Produits céréaliers	Pâtes, riz, céréales	60,55		0,012	0,73	0,02
	Pain, viennoiseries	108,36		0,01	1,08	0,02
	Biscuits, gâteaux	33,18		0,012	0,4	0,01
Fruits et légumes	Fruits	112,77		0,01	1,13	0,02
	Légumes feuilles	34,65		0,055	1,91	0,03
	Légumes racines	74,75		0,01	0,73	0,01
	Autres légumes	78,22		0,032	2,35	0,04
Autres produits liquides		753,49	0,1	0	0	0
Autres produits solides		411,18	2,8	0	0	0
somme						1,29

Tableau 29 – Données de contamination des aliments, en pg TEQ / g de MG (sauf fruits et légumes : pg TEQ / g MF) (données DGCCRF et DGAL, 1997-98)

	Produits	Moyenne	Ecart type	Max
Produits carnés	Viande de bœuf + produits à base de viande	0,8	0,39	1,52
	Viande d'agneau et de veau	0,61	0,44	1,53
	Viande de porc	0,16	0,16	0,47
	Abats	3,32	3,77	10,36
	Charcuterie	0,25	0,22	0,77
	Volailles et gibiers	0,6	0,29	1,06
Produits de la mer	Poissons d'eau douce	7,46	2,42	10,75
	Poissons d'eau de mer	4,64	6,67	34,16
	Petits crustacés (crevettes)	1,8	1,34	3,59
	Grands crustacés (tourteaux)	51,04	22,46	66,92
	Coquillages	50,31	6,38	58,12
Matières grasses	Graisses animales (sauf beurre)	0,88	0,4	1,4
	Graisses végétales	0,04	0,01	0,04
Produits laitiers	Lait	0,65	0,29	1,75
	Beurre	0,92	0,44	2,1
	Fromage pâte pressée cuite	0,64	0,37	1,44
	Autres fromages	0,77	0,36	1,75
	Crème fraîche	0,68	0,18	0,93
	Ultra frais laitier (autre que 0%)	1,16	0,67	3,15
Œufs et dérivés		1,51	1,7	5,68
Produits céréaliers	Pâtes, riz, céréales	0,0012	0,005	0,016
	Pain, viennoiseries, biscuits, gâteaux	0,01	0,003	0,014
Fruits et légumes	Fruits	0,01	0,011	0,029
	Légumes feuilles	0,055	0,065	0,23
	Légumes racines	0,01	0,004	0,015
	Autres légumes	0,032	0,036	0,102

Tableau 30 – Données de consommation de la population américaine (US-EPA, 1997)

Percentile	Produits carnés	Produits de la mer	Produits laitiers	Oeufs	Produits céréaliers	Fruits	Légumes
0	0		0	0	0	0	0
0,05	0,33		0,15	0	0,74	0	0,75
0,1	0,63		0,4	0	1,16	0	1,29
0,25	1,13		1,36	0	1,9	0	2,26
0,5	1,84		3,61	0	3,06	1,68	3,6
0,75	2,78		8,18	0,445	4,96	4,16	5,37
0,9	4,06		18,55	0,968	8,04	7,98	7,93
0,95	5,06	41,7	29,72	1,422	10,77	12,44	10
0,99	7,67		72,16	2,953	18,53	26,54	15,65
1	25,67		390,53	13,757	42,98	210,72	44,99
moyenne	2,146	14,3	8,015	0,317	4,061	3,381	4,259

Les unités s'expriment en g/kg-j sauf pour les produits de la mer où elles s'expriment en g/j

Tableau 31 – Données AFSSA d'exposition de la population générale aux dioxines : percentiles

Exposition	Faible (Q1)	Médiane	Moyenne (Cmoy)	Forte (P95)
TEQ OTAN (PCDD/F) (pg /kg pc /j)	0,8	1,1	1,3	2,5

ANNEXE 6 – Résultats d'exposition

Approche ponctuelle

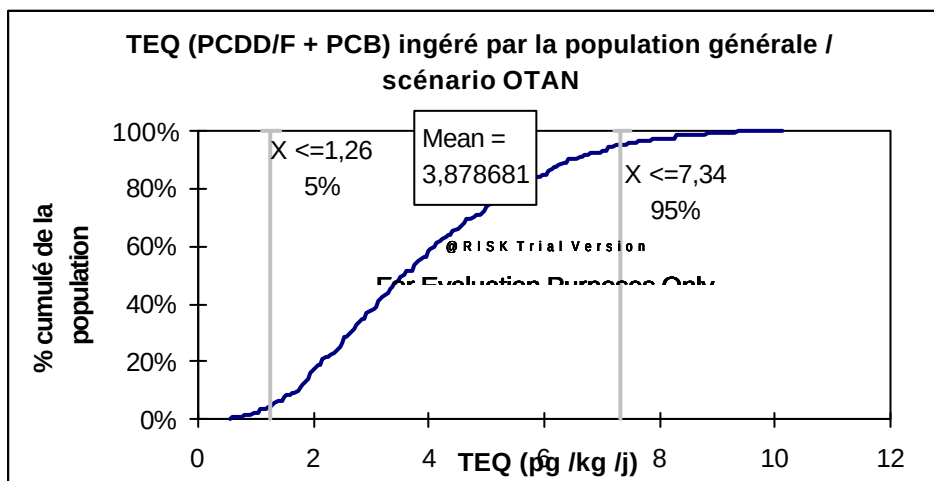
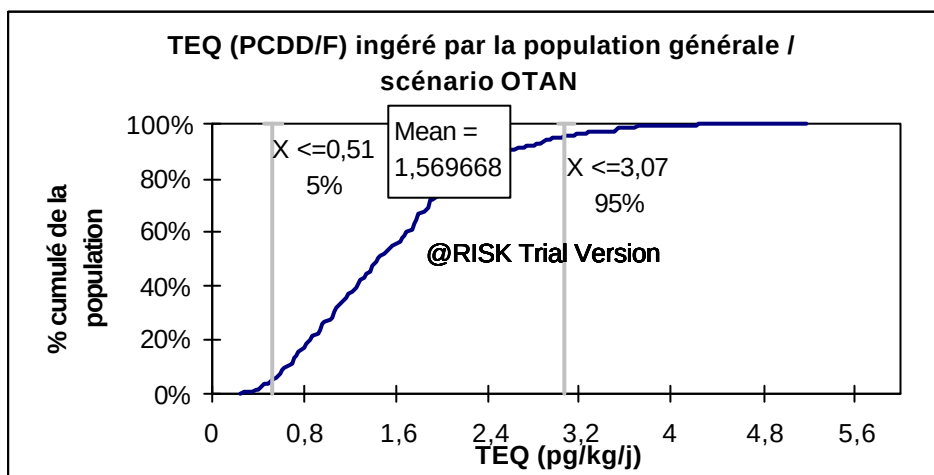
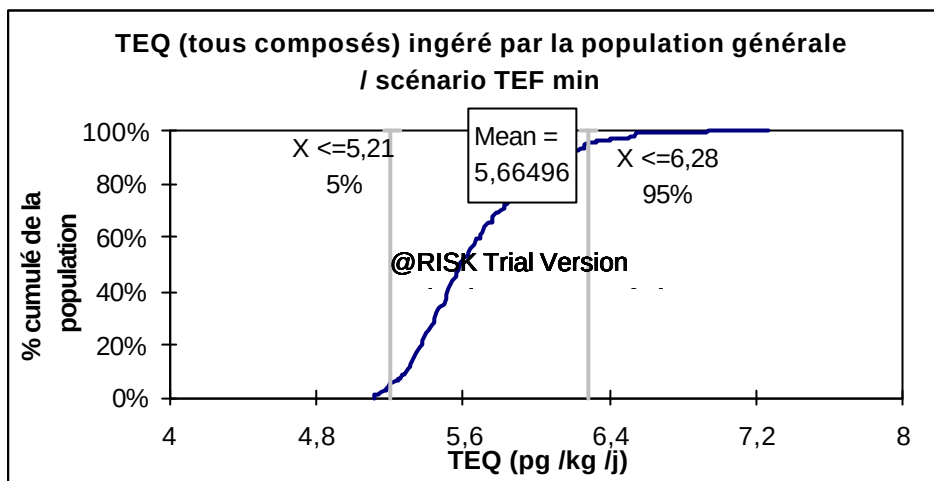
Tableau 32 – Résultats d'exposition de la population générale (pg TEQ /kg pc /j)

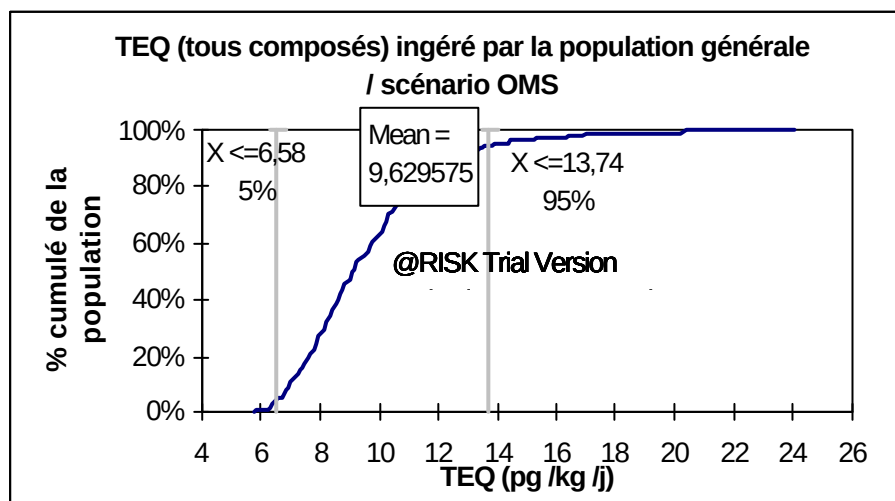
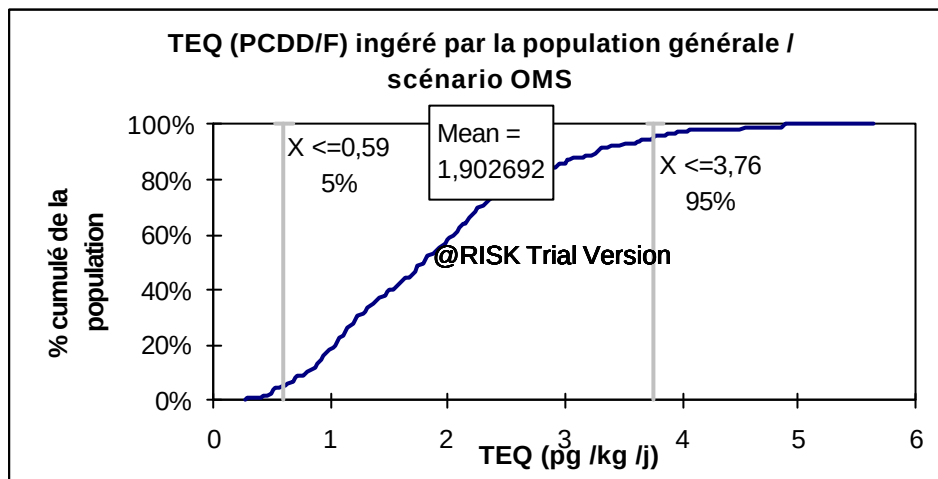
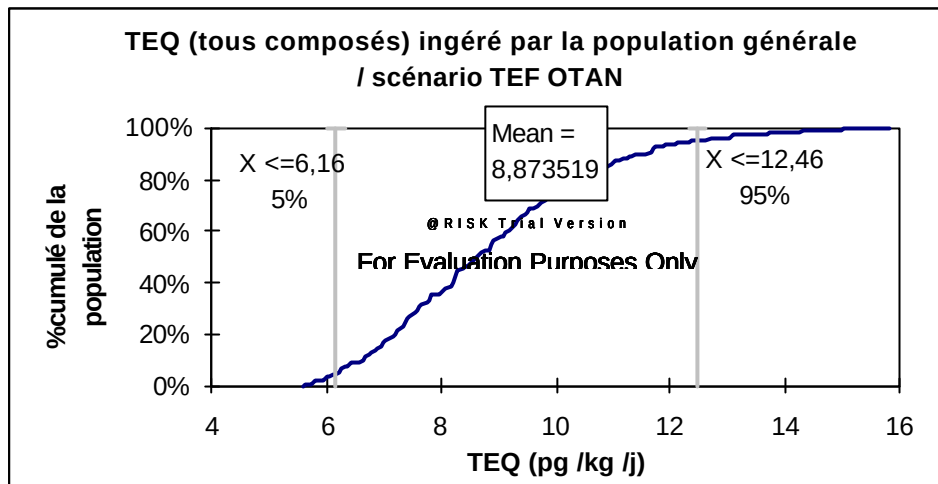
TEF	Exposition	Faible (Q1)	Moyenne	Forte (P95)
TEF min	PCDD/F	0,17	0,29	0,52
	PCDD/F + PCB dioxin-like	0,42	0,74	1,31
	PCDD/F + PCB dioxin-like + agonistes naturels	5,42	5,74	6,31
TEF OTAN	PCDD/F	0,80	1,41	2,50
	PCDD/F + PCB dioxin-like	2,00	3,51	6,25
	PCDD/F + PCB dioxin-like + agonistes naturels	7,00	8,51	11,25
TEF OMS	PCDD/F	0,91	1,59	2,83
	PCDD/F + PCB dioxin-like	2,26	3,97	7,07
	PCDD/F + PCB dioxin-like + agonistes naturels	7,26	8,97	12,07
TEF max	PCDD/F	2,02	3,54	6,30
	PCDD/F + PCB dioxin-like	5,04	8,85	15,75
	PCDD/F + PCB dioxin-like + agonistes naturels	10,04	13,85	20,75

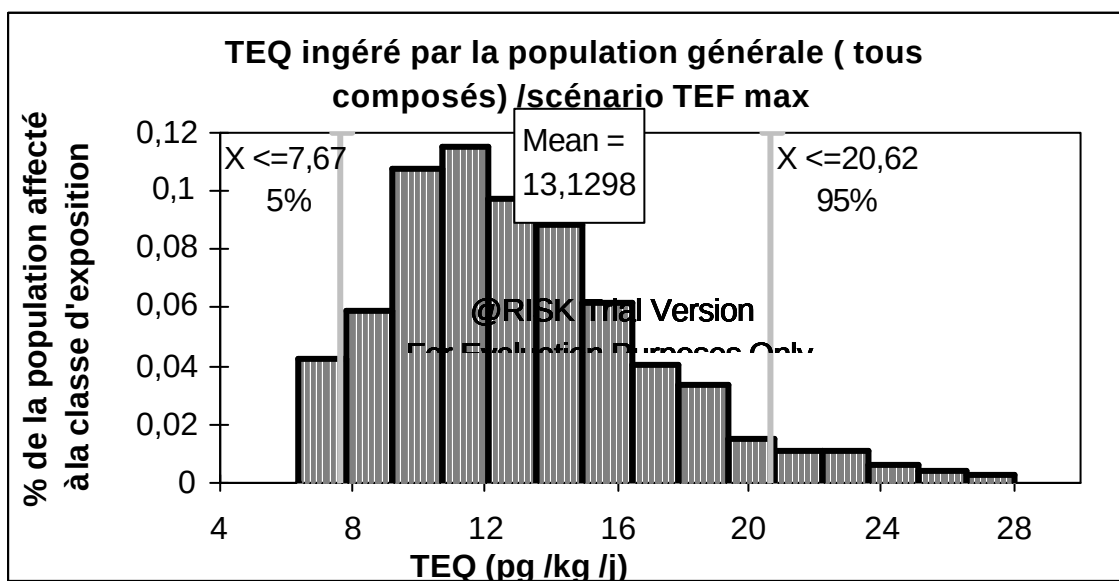
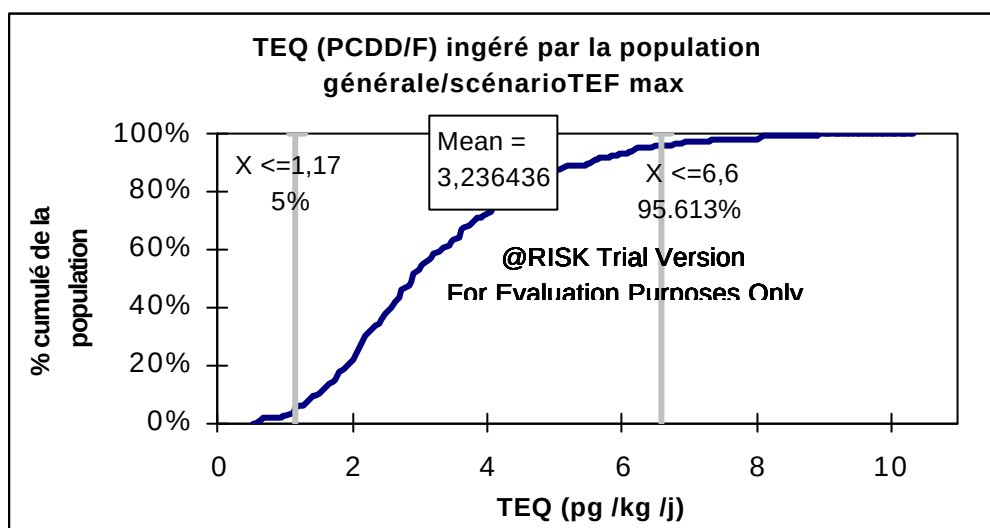
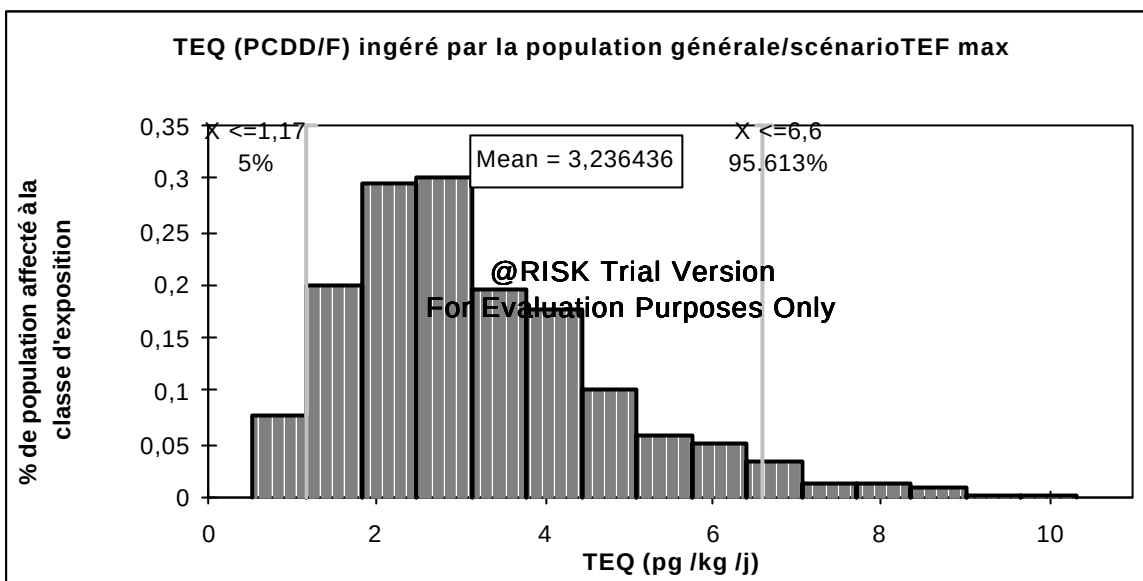
Approche variable

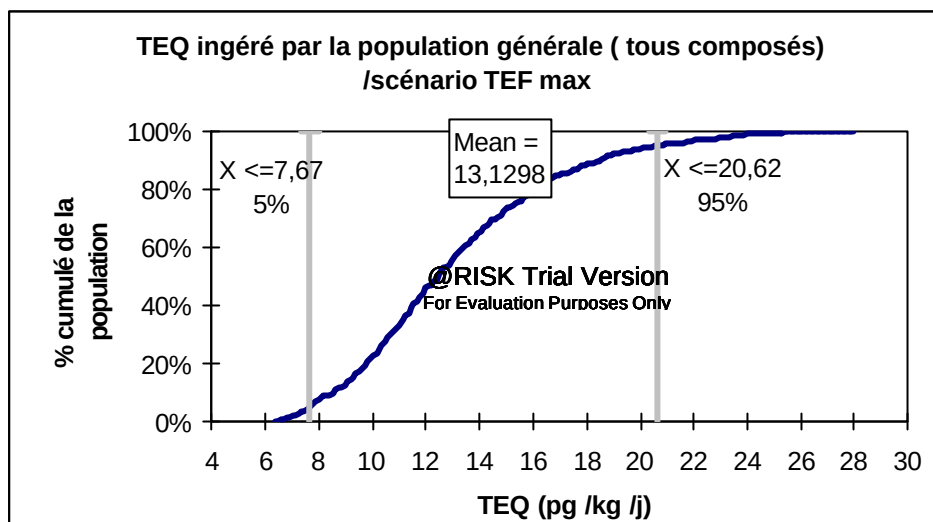
Population générale

Figure 12 – Distribution des expositions de la population générale – Résultats des simulations









Remarque : Les résultats en TEQ max PCDD/F + PCB dioxin-like sont inclus dans le corps de texte. Les autres résultats du TEQ min ne figurent pas car ils donnent des résultats similaires : 100% de la population < DJA OMS.

Bibliographie

ABRAHAM K., WEBERUSS U., WIESMÜLLER T. *et al.* (1989). Comparative studies on absorption and distribution in the liver and adipose tissue of PCDDs and PCDFs in rats and marmoset monkeys. *Chemosphere*, 19, 887-892.

ADEME (2000). L'évolution récente des émissions de dioxines dans l'atmosphère. <http://WWW.environnement.gouv.actua/cominfos/dosdir/DIRPPR/dioxine/>

AFSSA (2000). Dioxines : données de contamination de la population française. Rapport rédigé dans le cadre du groupe de travail "Contaminants et Phytosanitaires" du CSHPF, 45p.

AHLBORG U.G., BECKING G.C., BIRNBAUM L.S., *et al.* (1994). Toxic Equivalency factors for dioxin-like PCBs. *Chemosphere*, 28 (6), 1049-1067.

AYLWARD L.L., HAYS S.M., KARCH N.J. *et al.* (1996). Relative susceptibility of animals and humans to the cancer hazard posed by 2,3,7,8-TCDD using internal measures of dose. *Environ. Sci. Technol.*, 30, 3534-3543.

BARD D. (1999). Effets sanitaires des dioxines et composés voisins. Journées techniques de l'ADEME – Angers les 8 et 9 juin 1999 – *Dioxines, toute la vérité sur une grande peur*.

BARNES, ALFORD-STEVENSON, BIRNBAUM, KUTZ, WOOD, PATTON. (1991). Toxic Equivalency Factors for PCB ?. *Quality Assurance, Good Practice, Regulation and Law*, 1 (1), 70-81.

BERTAZZI P.A., CONSONNI D., BACHETTI S., *et al.* (2001). Health effects of dioxin exposure : a 20-year mortality study. *American Journal of Epidemiology*, 153 (11), 1031-1044.

BIEGEL L., HARRIS M., DAVIS D. *et al.* (1989). 2,2',4,4',5,5'-HxCB as a 2,3,7,8-TCDD antagonist in C57BL/6J in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 97 (3), 561-571.

BIRNBAUM L.S. (1995a). Developmental effects of dioxins. *Environ. Health Perspect.*, 103 (suppl. 7), 89-94.

BIRNBAUM L.S. (1995b). Developmental effects of dioxins and related endocrine disrupting chemicals. *Toxicol. Lett.*, 82/83, 743-750.

BIRNBAUM L.S., COUTURE L.A. (1988). Disposition of OCDD in female rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 93 (1), 22-30.

BIRNBAUM L.S., De VITO M.J. (1995). Use of TEF for risk assessment for dioxins and related compounds. *Toxicology*, 1995, vol. 105, 391-401.

BIRNBAUM L.S. (1994). The mechanism of dioxin toxicity : relationship to risk assessment. *Environ. Health Perspect.*, 102, (suppl. 9), 157-167.

BIRNBAUM L.S., WEBER H., HARRIS M.W. *et al.* (1985). Toxic interactions of specific PCBs and 2,3,7,8-TCDD : increased incidence of cleft palate in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 77 (2), 292-302.

CARRIER G., BRUNET RC., BRODEUR J. (1995a). Modeling the toxicokinetics of PCDDs and PCDFs in mammals, including humans. I. nonlinear distribution of the toxicokinetics of PCDD/PCDF body burden between liver and adipose tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 131 (2), 253-266.

CARRIER G., BRUNET RC., BRODEUR J. (1995b). Modeling the toxicokinetics of PCDDs and PCDFs in mammals, including humans. II. Kinetics of absorption and disposition of PCDDs/PCDFs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 131 (2), 267-276.

CASPER R.F., QUESNE M., ROGERS I.M. *et al.* (1999). Resveratrol is a competitive antagonist on the Ah receptor. *Organohalogen Compounds*, 42, 475-480.

CHEN I., McDOUGAL A., WANG F. *et al.* (1998). Aryl hydrocarbon receptor-mediated antioestrogenic and antitumorigenic activity of diindolylmethane. *Carcinog.*, 1998, 19 (9), 1631-1639.

CHEN I., SAFE S., BJELDANES L. (1996). Indole-3-carbinol and diindolylmethane as aryl hydrocarbon (Ah) receptor agonists and antagonists in T47D human breast cancer cells. *Biochem. Pharmacol.*, 51 (8), 1069-1076.

CLEMONS J.H., DIXON D.G., BOLS N.C. (1997). Derivation of 2,3,7,8-TCDD Toxic Equivalency Factors for selected dioxins furans and PCB with rainbow trout and rat liver cell lines and the influence of the exposure time. *Chemosphere*, 34 (5-7), 1105-1119.

DAVIS D, SAFE S. (1989). Dose-reponse immunotoxicities of commercial polychlorinated biphenyls (PCBs) and their interaction with 2,3,7,8-TCDD. *Toxicol. Lett.*, 48 (1), 35-43.

DeVITO M.J., BIRNBAUM L.S. (1995). The importance of pharmacokinetics in determining the relative potency of 2,3,7,8-TCDD and 2,3,7,8-TCDF. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 24, 145-148.

De VITO M.J., ROSS D.G., ANGELIQUE P.M.J., *et al.* (1997). The effects of mixtures of PCDDs, PCDFs, and PCBs on hepatic retinyl palmitate concentrations in mice. *Organohalogen compounds*, 1997, 34, 49-54.

De VITO M.J., ROSS D.G., BIRNBAUM L.S. (1995). Disposition of PCDDs and PCDFs in mice. *Organohalogen Compounds*, 25, 11-14.

DYKE P.H., STRATFORD J. (2002). Changes to TEF schemes can have significant impacts on regulation and management of PCDD/F and PCB. *Chemosphere*, 47, 103-116.

FAO/OMS (2001). Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 57th meeting, Rome.

GEYER H.J., SCHEUNERT I., RAPP K. *et al.* (1990). Correlations between acute toxicity of 2,3,7,8-TCDD and total body fat content in mammals. *Toxicology*, 65, 97-107.

GIESY J.P, KANNAN K. (1998). Dioxin-like and non dioxin-like toxic effects of PCBs : implications for risk assessment. *Critical Reviews in Toxicology*, 28(6), 511-569.

GILLNER M., NIHLE A.S. / ed. International Programme on Chemical Safety. Polybrominated Dibenzo-p-dioxins and Dibenzofurans. Genève : OMS, 1998. 303 p. Environmental Health Criteria, 205.

GROTEN J.P. (2000). Mixtures and interactions. *Food and Chemical Toxicology*, 38, S65-S71.

HAYS S.M., AYLWARD L.L, KARCH N.J. *et al.* (1997). The relative susceptibility of animals and humans to the carcinogenic hazard posed by exposure to 2,3,7,8-TCDD : an analysis using standard and internal measures of dose. *Chemosphere*, 34 (5-7), 1507-1522.

HOLFORD T.R., ZHENG T., MAYNE S.T. *et al.* (2000). Joint effects of 9 PCB on breast cancer. *International Journal of Epidemiology*, 29, 975-982.

HORNUNG M.W., ZABEL E.W., PETERSON R.E. (1996). Additive interactions between pairs of polybrominated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and biphenyl congeners in a rainbow trout early life mortality assay. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 140 (2), 345-355.

HUISMAN M., KOOPMAN-ESSEBOOM C., FIDLER V. *et al.* (1995). Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum. Dev.*, 41 (2), 111-127.

IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. Ed : IARC, Lyon, France, 1997, 666 pp.

INSERM (2000). Dioxines dans l'environnement, quels risques pour la santé ?. Expertise collective. Ed. INSERM, Paris. 406p.

JOHANSSON N., HAAG-GRÖNLUND M., FRANSSON-STEEN N. *et al.* (1999). Interactive effects of different PCBs in rat. *Organohalogen Compounds*, 42, 229-233.

JOHNSON B.L., HICKS H.E., CIBULAS W. *et al.* / ATSDR. Public Health Implications of exposure to PCBs. <http://www.atsdr.cdc.gov/DT/pcb007.html>

- KIMBROUGH R.D. (1997-98). Selected other effects and TEFs. *Teratog. Carcinog. Mutag.*, 17, 265-273.
- KOHN M.C., LUCIER G.W., CLARK G.C. *et al.* (1993). A mechanistic model of effects of dioxin on gene expression in the rat liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 120 (1), 138-154.
- LAUWERYS R.R. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*. 4^{ème} édition. Ed. Masson, Paris, 1999, 961 p.
- LEUNG HW, PAUSTENBACH DJ., MURRAY, F.J. *et al.* (1990). A physiological pharmacokinetic description of the tissue distribution and enzyme-inducing properties of 2,3,7,8-TCDD in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 103, 399-410.
- LUCIER GW, PORTIER CJ, GALLO MA (1993). Receptor mechanisms and dose-response models for the effects of dioxins. *Environ. Health Perspect.*, 101 (1), 36-44.
- McGRATH L.F., COOPER K.R., GEORGOPOULOS P *et al.* (1995). Alternative models for low dose-response analysis of biochemical and immunological endpoints for TCDD. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 21 (3), 382-396.
- MENZIE CA., POTOCKIE BB, SANTODONATO S. (1992). Exposure to carcinogenic PAHs in the environment. *Environ. Sci. Technol.*, 26, 1278-1284.
- MUKERJEE D. (1998). Health impact of PCDDs. A critical review. *Journal of the Air Management Association*, 48, 157-165.
- NATO. *Dioxin Perspectives. A pilot study on international information exchange on dioxins and related compounds*. Ed. By BRETTHAUER E.W., KRAUS H.W., Di DOMENICO A. / NATO Challenges of modern society, vol. 16., Plenum Press, New-York, 1991, 772 p.
- NEUBERGER M., KUNDI M., JAGER R. (1998). Chloracne and morbidity after dioxin exposure (preliminary results). *Toxicology Letters*, 96-97, 347-350.
- NEUBERT D. (1997-98). Reflections on the assessment of the toxicity of dioxins for humans, using data from experimental and epidemiological studies. *Teratog., Carcinog., and Mutag.*, 17, 157-215.
- NEUBERT D., GOLOR G., HELGE H *et al.* (1994). Risk assessment for possible effects of 2,3,7,8-TCDD and related substances on components and functions of the immune system. *Exp. Clin. Immunogenet.*, 11 (2-3), 163-171.
- NEUBERT D., GOLOR G., NEUBERT R. (1992). TCDD toxicity equivalencies for PCDD/PCDF congeners : prerequisite and limitations. *Chemosphere*, 25 (1-2), 65-70.

NEUBERT D., NEUBERT R., BRAMBILLA P *et al.* (1999). Effects of dioxins in humans and correlation with animal data. *Organohalogen Compounds*, 42, 205-212.

NEUMANN H.G. (1996). Toxic Equivalence Factors, Problems and Limitations. *Food and Chemical Toxicology*, 34, 1045-1051.

NISBET I.C., LAGOY P.K. (1992). TEF for PAHs. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 16, 290-300.

OKEY A.B., RIDDICK D.S., HARPER P.A. (1994). The Ah receptor : mediator of the toxicity of 2,3,7,8-TCDD and related compounds. *Toxicol. Lett.*, 70, 1-22.

PARROTT J.L., HODSON P.V., SERVOS M.R. *et al.* (1995). Relative potency of PCDDs and PCDFs for inducing mixed-function oxygenase activity in rainbow trout. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 14 (6), 1041-1050.

PARROTT J.L. (1997). Toxic Equivalency factors for dioxins and furans in fish : where do we compare potencies ? *Comments Toxicology*, 1997, 6 (2), 105-116.

PARZEFALL W. (2002). Risk assessment of dioxin contamination in human food. *Food and Chemical Toxicology*. 40, 1185-1189.

PETERSON R.E, THEOBALD H.M, KIMMEL G.L. (1993). Developmental and reproductive toxicity of dioxins and related compounds : cross-species comparison. *Crit. Rev. Toxicol.*, 23, 283-335.

POHJANVIRTA R., JUVONEN R., KARENLAMPI S. *et al.* (1988). Hepatic Ah-receptor levels and the effects of 2,3,7,8-TCDD on hepatic microsomal monooxygenase activities in a TCDD-susceptible and resistant rat strain. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 92 (1), 131-140.

POHJANVIRTA R., UNLIKA M., LINDEN J., *et al.* (1995). Toxic equivalency factors do not predict the acute toxicity of dioxins in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 293 (4), 341-353.

POLAND A., GLOVER E., KENDE A.S. (1976). Stereospecific, high affinity binding of 2,3,7,8-TCDD by hepatic cytosol. Evidence that the binding species is receptor for induction of aryl hydrocarbon hydroxylase. *J. Biol. Chem.*, 251 (16), 4936-4946.

PORTIER C. (2000). Risk ranges for various endpoints following exposure to 2,3,7,8-TCDD. *Food Additive and Contaminants*, 17 (4), 335-346.

PUTZRATH R.M., DABT Ph.D. (1997). Estimating relative potency for receptor-mediated toxicity : reevaluating the toxicity equivalence factor (TEF) model. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 25, 68-78.

RAMAMOORTHY K., Mc DOUGAL A., SAFE S. (1999). Structure Ah-receptor agonist / binding activity relationships of various chlorine substituted diindolymethane compounds. *Organohalogen Compounds*, 42, 363-367.

SAFE S. (1997-98). Limitations for the TEF approach for risk assessment of TCDD and related compounds. *Teratog., Carcinog., Mutag.*, 17, 285-304.

SAFE S. (1990). PCBs, PCDDs, PCDFS and related compounds : environmental and mechanistic considerations with support to the developement of TEFs, *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, 21, 51-88.

SAFE S. (1994). Polychlorinated biphenyls (PCBs) : environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *CRC Critic Rev*, 24 (2), 87-149.

SCHMITZ H.J, HAGENMAIER A., HAGENMAIER H.P., *et al.* (1995). Potency of mixtures of polychlorinated biphenyls as inducers of dioxin receptor regulated CYP1A activity in rat hepatocytes and H4IIE celles. *Toxicology*, 99, 47-54.

SCHNEIDER K, ROLLER M., KALBERLAH F. *et al.* (2002). Cancer risk assessment for oral exposure to PAH mixtures. *J. Appl. Toxicol.*, 22 (1), 73-83.

SCHRENK D., BUCHMANN A., DIETZ K. *et al.* (1994). Promotion of preneoplastic foci in rat liver with 2,3,7,8-TCDD, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD and a defined mixture of 49 PCDDs. *Carcinog.*, 15 (3), 509-515.

SEEFELD M.D., CORBETT S.W., KEESEY R.E. *et al.* (1984). Characterization of the wasting syndrome in rats treated with 2,3,7,8-TCDD. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 73, 311-322.

SEEGAL R.F. (1996). Neurochemical effects of PCBs : limitation in extrapolation of *in vitro* effects to whole animals. *Organohalogen Compounds*, 29, 137-142.

SETA N., ARFI C., MOMAS I. (2000). Exposition de la population générale aux dioxines, contaminants ubiquitaires. *Rev. Epidem. et Santé Publ.*, 48, 281-293.

SEXTON K., BECK B.D., BINGHAM E. *et al.* (1995). Chemical mixtures from a public health perspective : the importance of research for informed decision making. *Toxicology*, 105, 429-441.

SIMANEIEN U., TUOMISTO J.T., TUOMISTO J. *et al.*, (2002). Structure-activity relationships and dose responses of PCDDs for short term effects in 2,3,7,8-TCDD resistant and sensitive rat strains. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 181, 38-47.

STAHL B.U., KETRUP A., ROZMAN K. (1992). Comparative toxicity of 4 chlorinated dibenzo p dioxins (CDDs) and their mixture : part I : acute toxicity and TEFs. *Arch. Toxicol.*, 66, 471-477.

STARR T.B. (1997). Concerns with the use of a toxic equivalency factor (TEF) approach for risk assessment of dioxin-like compounds. *Organohalogen. Compounds*, 34, 91-94.

STEENLAND K., DEDDENS J., PIACITELLI L. (2001). Risk assessment for 2,3,7,8-TCDD based on epidemiological study. *Am. J. Epidemiol.*, 154 (5), 451-458.

SWEDISH ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Persistent Organic Pollutants*. Ed. AB Färlth Tryckeri, Värnamo, 1998. 152 p.

TEUSCHLER L.K., HERTZBERG R.C. (1995). Current and future risk assessment guidelines, policy and method developpment for chemical mixtures. *Toxicology*, 105, 137-144.

US-EPA (2000). Dioxin reassessment draft documents. [http : // www.epa.gov/ncea/dioxin.htm](http://www.epa.gov/ncea/dioxin.htm)

US-EPA (1997). Exposure Factors Handbook., EPA/600/P-95/002Fa, US Environmental Protection Agency, Office of research and development National Center for environmental assessment. Washington DC. [http : //www.epa.gov/ncea/pdf/efh/front.pdf](http://www.epa.gov/ncea/pdf/efh/front.pdf)

VAN BIRGELEN A.P., FASE K.M., VAN DER KOLK J. *et al.* (1996). Synergistic effect of 2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl and 2,3,7,8-Tetrachloro dibenzo-p-dioxin on hepatic porphyrin levels in the rat. *Environ. Health. Perspect.*, 104 (5), 550-557.

VAN BIRGELEN A.P., VAN DER KOLK J., FASE K.M., *et al.* (1995). Subchronic dose-response study of 2,3,7,8-TCDD in female Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 132 (1), 1-13.

VAN BIRGELEN A.P., VAN DER FOLK J., FASE K.M., *et al.* (1994). Toxic potency of 2,3,3',4,4',5_ Hexachlorobiphenyl relative to and in combination with 2,3,7,8-TCDD in a subchronic feeding study in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 126 (2), 202-213.

VAN DEN BERG M., BIRNBAUM L., BOSVELD A.T.C. *et al.* (1998). Toxic Equivalency Factors for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environmental Health Perspective*, 106 (12), 775-792.

VAN DEN BERG M., DE JONG H., POIGER H. *et al.* (1994). The toxicokinetics and metabolism of PCDDs and PCDFs and their relevance for toxicity. *Crit. Rev. Toxicol.*, 24, 1-74.

VAN DEN BERG M., PETERSON R.E., SCHRENK D. (2000). Human risk assessment and TEF. *Food additive and contaminants*, 1 (4), 347-358.

VAN DER MOLEN G.W., KOOIJMANS.A., MICHALEK J.E. *et al.* (1998). The estimation of elimination rates of persistent compounds : a re-analysis of 2,3,7,8-TCDD levels in Vietnam veterans. *Chemosphere*, 37 (9-12), 1833-1844.

VAN DER MOLEN G.W., KOOIJMAN S.A.L., SLOB W. (1996). A generic toxicokinetic model for persistent lipophilic compounds in humans : an application to TCDD. *Fundamental and Applied Toxicology*, 31, 83-94.

VAN LEEUWEN F.X.R., FEELEY M., SCHRENK D *et al.* (2000). Dioxins : WHO's TDI revisited. *Chemosphere*, 40, 1095-1101.

VAN POUCKE I., WILLEMS J.L. Proposition d'une valeur d'ingestion journalière tolérée de dioxines et de substances dioxin-like. Rapport à l'intention du CSHPF, 1998. http://www.health.fgov.be/csh_hgr/Français/Avis/dioxine_rapport_2.htm

VOS J.G, DE HEER C., VAN LOVEREN H. (1997/98). Immunotoxic effects of TCDD and Toxic Equivalency Factors. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 17, 275-284.

WILLEMS D., Van POUCKE L.I. *Détermination de normes en ce qui concerne l'alimentation, délimitation d'une valeur d'exposition acceptable*. Rapport préliminaire à l'intention du Conseil Supérieur D'Hygiène Publique de France, 26 juin 1998. Disponible sur internet : http://www.health.fgov.be/CSH_HGR/Français/Avis/rapport_prelim.htm

WISSING M. (1998). Les dioxines : Etat actuel des connaissances des effets sur la santé. *Rev. Med. Brux.*, 19 (4), A 367-371.

WOLFE W.H. MICHALEK J.E., MINER J.C *et al.* (1994). Determinants of TCDD half life in veterans of operation ranch hand. *J. Toxicol. Environ. Health.*, 41 (4), 481-488.

WOLFF M.S., CAMANN D., GAMMON M., STELLMAN S.D. (1997). Proposed PCB congener grouping for epidemiological studies. *Environmental Health Perspectives*, 105 (1), 13-14.

WÖLFLE D. (1997-98). Interactions between 2,3,7,8-TCDD and PCBs as tumor promoters : limitations of TEF. *Teratog, Carcinog., Mutag.*, 17, 217-224.

World Health Organization, WHO Executive Summary Assessment of the health risk of dioxins : re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI). WHO-consultation- May 25-29 1998 Geneva Switzerland WHO European centre for the environment and health. International Programme on Chemical Safety.

ZABEL E.W., WALKER M.K., HORNUNG M.W. *et al.* (1995). Interactions of polychlorinated dibenzo – p-dioxin, dibenzofuran and biphenyl congeners for producing rainbow trout early life stage mortality. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 134 (2), 204-213.

Contacts

- BENADIBA Laetitia (InVS) : l.benadiba@invs.sante.fr (01-41-79-67-08)
- BOIS Frédéric (INERIS, Unité de Toxicologie Expérimentale, Verneuil en Halatte) : frederic.bois@ineris.fr (33 (0) 3-44-55-65-96)
- CHEVALIER Juliette (AFSSA) : j.chevalier@afssa.fr (01-49-77-27-80)
- DICKERSON Richard (Professeur à l'Institute of Environmental Health and Human Health, Department of Biological sciences and Department of Pharmacology, Texas) : Richard.Dickerson@TTUHSC.EDU
- DYKE Patrick (Consultant privé, UK) : patrick@pd-consulting.co.uk (44 (0) 1981 500623)
- KERGER Brent (Directeur du Health Science Resource Integration, Tallahassee, USA) : brentkerger@worldnet.att.net
- PARK Colin (Consultant privé US-EPA) : Crewcolin@aol.com
- PARZEFALL Wolfram (Institute of Cancer Research, Vienne) : wolfram.parzefall@univie.ac.at (40-1-4277 65136)
- PERINEL Emmanuel (INRA Rennes) : emmanuel.perinel@agrorennes.eduagri.fr
- ROUAN Céline (ADEME Bretagne) : celine_rouan@yahoo.fr
- THAPON Jean-Louis (INRA Rennes, Agro-alimentaire) : jean-louis.thapon@agrorennes.educagri.fr
- VILUKSELA Matti (National Public Health Institute, Department of Environmental Health, Laboratory of Toxicology, Finlande) : matti.viluksela@ktl.fin (358-17-201 730)