

IMPACT DE L'EXPOSITION AUX DIOXINES ET PCB SUR LA SANTE

Eric PLUYGERS, Docteur en Médecine, Cancérologue

Note établie à la demande de Monsieur le Député Janssens Belgique

SOMMAIRE :

Introduction

1. Première considération – Les cibles biologiques de l'action
2. Deuxième considération – Les mécanismes d'action des dioxines
3. Troisième considération – La signification scientifique des « normes »
4. Quatrième considération – Les mécanismes du développement des maladies à long terme de latence
5. Cinquième considération – La biopersistence et la bioaccumulation
6. Conclusions
7. Références

INTRODUCTION

L'évaluation des risques de santé liés à l'exposition de la population aux dioxines (et accessoirement aux furannes et aux Diphényles Poly-Chlorés, qui seront désignés sous leur acronyme PCB), fait l'objet d'âpres controverses entre experts, d'ailleurs fréquemment relayées par les médias. Les éléments permettant de réaliser une évaluation objective ne manquent cependant pas, tant sur le plan de l'expérimentation animale que de l'observation humaine. Si les interprétations divergent, c'est que souvent les données essentielles du problème ont été simplifiées à outrance avec les risques qui en découlent d'aboutir à une interprétation erronée, soit tout simplement ignorée – parce que trop récentes – ou en contradiction avec les données « classiques » admises, ou ne participant pas de manière directe au domaine de compétence sélectif de l'expert.

Il me paraît donc indispensable de préciser, en premier lieu, un certain nombre de considérations générales dont la prise de conscience et la stricte observance permettront une analyse plus objective des données disponibles.

1. PREMIERE CONSIDERATION – LES CIBLES BIOLOGIQUES DE L'ACTION DES DIOXINES.

La très grande majorité des effets induits par les dioxines consiste en dérèglements des systèmes (généralement très complexes) qui assurent l'homéostasie des organes pluricellulaires, c'est-à-dire le maintien – avec des tolérances très strictes – des conditions dans lesquelles les diverses composantes cellulaires d'un organisme vont se développer et fonctionner, tout en préservant le fonctionnement physiologique harmonieux de l'ensemble. Trois systèmes sont prioritairement impliqués dans le contrôle du maintien de l'homéostasie : le système nerveux, le système endocrinien et le système immunitaire. Le parfait équilibre entre ces trois mécanismes de contrôle va contribuer au maintien des constantes biochimiques de l'organisme, dans les limites compatibles avec un développement physiologique.

En pathologie humaine (mais aussi en expérimentation animale), les effets des dioxines sur ces trois systèmes de contrôle ont fait l'objet d'études concordantes qui se sont précisées au fil des années, on signale notamment des troubles immunitaires, des dérèglements hormonaux, des altérations neuro-comportementales qui vont retentir sur pratiquement l'ensemble des fonctions majeures de l'organisme. Leur atteinte se manifeste en général de manière retardée, souvent des années après l'exposition, parfois seulement à la deuxième génération ou même à la troisième génération. Les altérations produites se situent au plan moléculaire (activation ou inactivation de gènes, altérations des cascades enzymatiques, etc...), et n'entraînent habituellement pas de conséquences immédiatement perceptibles et reconnues comme résultant d'une exposition aux dioxines ; par exemple, une hypothyroïdie, ou un léger retard intellectuel, ou une sensibilité anormale aux maladies infectieuses...

Il est donc indispensable que les experts amenés à se prononcer sur les effets induits par les dioxines possèdent une connaissance approfondie sur les mécanismes biologiques fondamentaux qui risquent d'être perturbés et des paramètres qu'il importe dès lors de contrôler, sans se contenter d'observations macroscopiques correspondant généralement à des épiphénomènes dénués d'importance réelle ou des mesures de paramètres qui resteront sans effet prédictif réel et qui seront évoquées ultérieurement.

D'autre part, il convient d'insister sur la très grande sensibilité aux dioxines des êtres en voie de développement : jeunes enfants, fœtus avant leur naissance. Dans ces conditions, l'extrapolation à la population générale de données dérivées de la médecine industrielle ou de la médecine du travail – qui ne s'adressent qu'à des adultes – ne saurait être admise. Faut-il rappeler, que chez l'adulte, le développement du système nerveux est terminé et que les troubles fonctionnels de son développement, qui constituent un des effets essentiels de l'exposition aux dioxines, ne peuvent être étudiés que chez l'enfant, et même le très jeune enfant, pour qui des batteries appropriées de tests neuro-comportementaux ont été développées.

Les effets biologiques induits par les dioxines sont d'ailleurs tellement complexes et se manifestent dans des domaines aussi différents que l'immunité, les troubles neuro-comportementaux, les malformations congénitales, les troubles de la reproduction, les troubles de la fertilité, les maladies endocriniennes, les cancers, que nous préconisons – pour les évaluer avec un maximum de rigueur – la création d'équipes de spécialistes indépendants, possédant une compétence reconnue dans les divers domaines précités.

2. DEUXIEME CONSIDERATION – LES MECANISMES D'ACTION DES DIOXINES

Une autre particularité de l'action des dioxines tient à l'induction des effets par l'intermédiaire de la liaison de la molécule dioxine (ou apparentée) à un récepteur spécifique intra-cellulaire, le récepteur AhR (Aryl hydrocarbon Receptor). Cette particularité, que les dioxines partagent avec les hormones stéroïdiennes qui agissent également à l'intervention d'un récepteur nucléaire (= situé dans le noyau, par exemple ER, Estrogen Receptor, pour les hormones oestrogènes), entraîne des conséquences très importantes pour l'activité des ligands, c'est-à-dire des molécules qui sont liées au Récepteur.

Traditionnellement, il est admis que les substances toxiques, notamment cancérigènes, peuvent être génotoxiques, c'est-à-dire exercer une toxicité primaire sur l'ADN en y produisant des lésions qui vont entraîner des pathologies, par exemple des mutations qui peuvent être à l'origine de cancers. Il est généralement admis qu'une seule lésion de l'ADN produite par une seule molécule de l'agent cancérigène peut déjà, mais pas nécessairement, déclencher la formation d'un cancer. Ces agents génotoxiques sont donc actifs aux doses les plus faibles (une seule molécule) et on ne leur connaît aucun effet de seuil, c'est-à-dire une concentration en dessous de laquelle il n'y aurait pas d'effet.

Traditionnellement aussi, la toxicologie classique considère que les toxiques non génotoxiques – dont font partie les dioxines – connaissent un seuil de concentration en dessous duquel l'effet toxique ne se manifeste pas. Or, cette notion est erronée et ne s'applique pas aux substances (toxiques, hormones) qui agissent par l'intermédiaire d'un récepteur intra-cellulaire. A la suite d'un colloque consacré à l'étude des mécanismes de la carcinogenèse, l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer, à Lyon, constate déjà que les effets des substances agissant par l'intermédiaire d'un récepteur intra-cellulaire se produisent aux concentrations les plus faibles du ligand (1). Le rapport ajoute : « [...] une molécule du complexe ligand-récepteur pourrait théoriquement produire une modification dans l'expression d'un gène (quoique non mesurable) ». Plus récemment, Frederick vom SAAL, de l'Université du Missouri, a pu écrire à propos des hormones oestrogènes (agissant par un mécanisme identique) : « Il n'y a pas de seuil pour les hormones. Une seule molécule

du complexe ligand-récepteur va entraîner une activation plus importante d'un élément réceptif de l'ADN et induire une réponse » (2).

Ces notions sont d'une importance capitale, car **l'absence de seuil** signifie qu'une substance est biologiquement active dès sa concentration la plus faible, c'est-à-dire une seule molécule. Dans ces conditions, aucune concentration d'exposition n'est admissible, il n'y a pas de NOAEL (No Observal Adverse Effect Level), il n'y a pas de Dose Journalière Acceptable (ADI : Acceptable Daily Intake = DJA : Dose Journalière Admissible). Ceux qui se réfèrent aux concentrations généralement basses de dioxines dans l'environnement pour leur dénier une action nocive oublient que les quantités citées, de l'ordre du millionième de millionième de gramme, représentent toujours plusieurs dizaines de molécules, et que la référence se fait à des « normes » dont nous examinerons présentement la valeur scientifique. Sans oublier que ces « normes » concernent les adultes alors que les cibles les plus vulnérables sont les fœtus et les jeunes enfants.

3. TROISIEME CONSIDERATION – LA SIGNIFICATION SCIENTIFIQUE DES NORMES

La « norme » représente la concentration d'une substance toxique qui ne doit pas être dépassée si l'on veut éviter les effets nocifs sur la santé ; elle sert de base pour établir les réglementations internationales et nationales tant en ce qui concerne la concentration dans le milieu ambiant (air, eau, sol) que dans l'alimentation (s'ensuit la notion de Dose Journalière Admissible, DJA), qui doit définir des doses auxquelles la population peut être exposée sans risques pour la santé.

Les « normes » qui seront finalement arrêtées à la suite de « réunions de consensus » entre l'OMS et d'autres instances internationales comme la FAO (Food and Agricultural Organization) prennent en compte en premier lieu à la faisabilité économique de leur respect, bien avant l'incidence éventuelle sur la santé humaine. De plus, comme les forums internationaux concernés sont composés d'états aux intérêts souvent divergents – voire opposés -, le consensus réalisé est généralement du type « mou » et la « norme » à laquelle on aboutit s'apparente habituellement au « plus petit commun dénominateur ».

Fondamentalement, en ce qui concerne les dioxines, il s'agit donc d'une norme de convenance qui ne s'appuie pas sur des bases scientifiques (on part souvent d'expérimentations animales auxquelles on applique arbitrairement un coefficient de sécurité, de 10 par exemple) mais prend en compte la possibilité technique de tenir la norme pour une dépense normale qui ne menacera pas le processus économique. C'est ce qui explique la dispersion surprenante des normes pour les dioxines, qui vont de 10 à 1 pg/kg de poids corporel/jour pour la DJA, et de 0,1 à plusieurs ng/m³ pour les émissions, avec une tendance continue à la baisse au fur et à mesure que la connaissance des effets des dioxines se développe. Signalons que **la « norme » ne tient compte ni des synergies, ni de l'effet fœtus-jeune enfant, ni des sensibilités accrues d'ordre génétique (polymorphismes génétiques), et qu'elle repose sur le concept de seuil d'activité, dont on sait qu'il est obsolète en ce qui concerne les dioxines.** Parmi l'ensemble des normes appliquées de par le monde, une seule se distingue par un niveau d'acceptabilité beaucoup plus faible : c'est celle de l'US EPA (Agence de Protection de l'Environnement) **aux Etats-Unis**, avec **une DJA de 0,0064 pg/kg** de poids corporel par jour (parfois ramenée à 0,01 pg), soit de 100 à 150 fois moins que les normes les plus sévères en application ailleurs. A quoi tient la différence ? La norme EPA n'est pas une norme de convenance, mais une norme scientifique basée sur le mode d'action

des dioxines : elle représente la concentration qui entraîne un risque de 1 cancer supplémentaire par 1.000.000 d'habitants pour une exposition de la vie durant (70 ans). Dans la logique de l'US EPA, une ingestion quotidienne de 2pg/kg/jour – ce qui représente la moyenne en Belgique – correspond à 2 cancers supplémentaires pour 10.000 habitants, soit environ 2 000 cas de cancer pour 10.000.000 d'habitants. A remarquer cependant que l'« effet cancer » n'est de loin pas le plus sensible (voir plus loin).

La question des synergies ne saurait être passée sous silence, car elle est totalement ignorée par la notion de « norme » et de « DJA », alors qu'elle risque de jouer un rôle particulièrement important dans l'évaluation des effets des dioxines. En effet, les dioxines forment une famille de 75 membres, sans compter les familles voisines des furannes et des PCB. Dans la famille des dioxines, le congénère le plus toxique est la 2,3,7,8 – TCDD (Tetra-Chloro-Dibenzo-p-Dioxine) ou dioxine de Seveso. Sur la foi d'expérimentations animales ou de modélisations mathématiques, une quinzaine d'autres dioxines seraient toxiques, tandis que les autres n'exerceraient pas d'effets toxiques. Mais, sur quels critères se base-t-on pour énoncer une telle affirmation ? Les effets moléculaires sont-ils pris en considération ?

Quoi qu'il en soit, pour les 17 congénères toxiques, la toxicité a été évaluée (par expérimentation animale) et comparée à celle de 2,3,7,8 – TCDD, en leur attribuant un coefficient de toxicité (par exemple : 0,5 ; 0,1 ; 0,001 ; ...). Pour évaluer la toxicité d'un mélange, on additionne les toxicités de chaque congénère en tenant compte des coefficients de toxicité et du pourcentage du congénère dans le mélange : c'est la notion des Equivalents Toxiques, TEQ. Le modèle utilisé est un modèle simplement additif, les congénères considérés comme non toxiques étant exclus. Cette manière de procéder constitue une simplification inadmissible car il est notoire que dans les mélanges les synergies sont fréquentes et aboutissent à des effets de type multiplicatif.

Le risque de synergie est d'autant plus grand avec les dioxines qu'il s'agit de molécules ayant la même structure de base, risquant donc de saturer plus rapidement certains mécanismes cellulaires fondamentaux. C'est ce que l'étude sur le terrain confirme : lorsque que les effets biologiques des mélanges de dioxines sont mesurés par un monitoring biologique, les effets des échantillons étaient beaucoup plus élevés que ce que la méthode des Equivalents Toxiques laissent prévoir [KOPPONEN et al, 1993, (3)]. « Le meilleur avantage du biomonitorage est qu'il tient compte d'interactions entre des composés qui n'ont pas été nécessairement identifiés, et qu'il indique l'effet biologique intégré » (3). Le biomonitorage est donc indispensable pour évaluer les effets des dioxines (et d'autres toxiques) sur l'homme.

Mentionnons que plusieurs des molécules intervenant dans l'expression des effets des dioxines manifestent des polymorphismes génétiques expliquant des différences de sensibilité considérables d'un sujet à l'autre.

4. QUATRIEME CONSIDERATION – LES MECANISMES DU DEVELOPPEMENT DES MALADIES A LONG TERME DE LATENCE

La quasi-totalité des effets déclenchés par les dioxines sont des effets tardifs, survenant après un temps de latence plus ou moins long, souvent des années (en moyenne une vingtaine pour le cancer) et parfois seulement à la deuxième génération ou même à la troisième génération. Comme prototype de ces affections à long terme de latence, on peut citer le cancer dont le développement comprend l'initiation, au moment de l'exposition à une substance cancérigène, suivie de la promotion, caractérisée par une cascade d'évènements biochimiques, pour finalement aboutir une vingtaine d'année plus tard (en moyenne) à la

formation d'un cancer, dont l'épidémiologie permettra d'étudier la fréquence dans une population. Cette fréquence dépendra d'un certain nombre de facteurs de risque.

Ces facteurs de risque ont été étudiés notamment au moment de l'exposition : par exemple la concentration de la substance cancérigène dans le milieu ambiant représente la dose externe ; sa concentration dans les tissus de l'organisme : la dose interne. Mais « ces mesures de dose externe ou interne ne fournissent aucune information sur l'effet biologique potentiel de l'exposition en relation avec l'induction d'un cancer » [AUTRUP, Directeur de l'Institut de Médecine Environnementale et Professionnelle de l'Université de Aarhus, Danemark, (4)]. Cette affirmation est confirmée par G. GARNER, Directeur de l'Institut de Cancérologie Expérimentale de l'Université de York, en Angleterre (5). La même remarque peut être formulée pour les autres affections à long terme de latence.

Pour qu'il y ait une relation avec le risque de cancer, il faut que l'agent cancérigène interagisse avec des macromolécules essentielles au fonctionnement cellulaire ; par exemple, qu'au moment de l'exposition, il se forme des adduits d'ADN résultant de la liaison équimoléculaire entre une molécule de l'agent cancérigène et un site électrophile de l'ADN ou qu'il se produise des altérations cytogénétiques : échange de chromatides sœurs (ECS), cassures chromosomiques (AC), micronoyaux (MN). Ce sont ces altérations, ces biomarqueurs d'effet, qu'il faudra rechercher, tout en sachant que la relation adduit-cancer n'est pas absolue, que le taux d'ECS est sans relation avec le risque de cancer mais que, par contre, les AC ont une bonne valeur prédictive [HAGMAR et al (6)].

Une simple mesure de concentration du toxique dans le milieu ambiant ou même dans le milieu interne de l'organisme ne signifie pas qu'il y ait interaction sur le plan moléculaire et n'a donc pas de valeur prédictive directe concernant le risque de développer une affection à apparition retardée, comme un cancer. Or, c'est précisément le paramètre qui est mesuré dans le cadre des « normes ». Non seulement on se base donc sur le concept critiquable de « normes » (pour rappel : pour les dioxines : pas de seuil, donc pas de « Dose Journalière Admissible » et pas de « normes »), mais en outre, on lui fait dire ce que, en se basant sur des concentrations, il est incapable d'affirmer ou d'infirmer.

5. CINQUIEME CONSIDERATION – LA BIOPERSISTANCE ET LA BIOACCUMULATION

Une des principales caractéristiques physico-chimiques des dioxines est leur extraordinaire stabilité, associée à une absence de dégradation biologique. En principe, les dioxines fixées dans l'organisme ne vont être que très faiblement métabolisées et éliminées en quantités extrêmement minimes, notamment par l'intermédiaire de l'allaitement qui peut en transférer ainsi des quantités proportionnellement importantes au nourrisson. La demi-vie (NB : demi-vie = laps de temps après lequel il ne persiste que la moitié d'une substance ou de son activité) des dioxines est de l'ordre de 7 à 11 années dans l'organisme humain ; de l'ordre de 12 ans minimum dans les sols [SCHECTER et al (7) ; LANDI et al (8)].

Une fois fixées dans l'organisme, les dioxines vont donc y persister pratiquement jusqu'à le fon de la vie, en raison de leur non-biodégradabilité. Suite aux émissions massives et souvent non contrôlées de dioxines au cours de décennies écoulées, nous possédons chacun un certain « capital dioxine ». Ceci est très important car signifie que tout apport nouveau de dioxines, si minime fut-il, ne concerne nullement un organisme vierge, mais va au contraire

venir s'ajouter au « capital dioxine » préexistant, en augmentant les risques d'impacts nocifs sur la santé. Il y a donc une bioaccumulation progressive.

La bioaccumulation est nette tout au long de la chaîne alimentaire, passant par exemple de 3 picogrammes/gramme de matière grasse dans le lait de vache à 34 pg/gr. grasse dans le lait maternel, une situation qui va entraîner une exposition très élevée chez le nourrisson. En Belgique, on a pu calculer que dans les provinces les plus contaminées, les nourrissons de 3 à 6 mois absorbent en moyenne 13,1 pg/kg/jour en Flandre Occidentale, 14pg/kg/jour en Hainaut et 15 pg/kg/jour en Flandre Orientale (contre un minimum de 5,3 pg/kg/jour dans le Luxembourg). Dans le voisinage d'incinérateurs d'ordures ménagères, on note de 10 à 120 pg/kg/jour, et l'on peut s'attendre à trouver des valeurs de même ordre de grandeur dans le voisinage d'installations métallurgiques ou de cimenteries brûlant des déchets industriels toxiques. Toute nouvelle contamination ne peut qu'aggraver cette situation déjà très inquiétante pour les nourrissons et pour les jeunes enfants, mais, pour ces derniers, à un degré qui dépend de la diversification de leur alimentation.

Dans l'épisode de la contamination des farines animales par des PCB/dioxines et, compte tenu des concentrations en dioxines trouvées dans certains aliments (poulets, œufs et, dans une moindre mesure, porcs), on ne peut absolument pas exclure que certains nourrissons et jeunes enfants ne furent pas exposés à des surconcentrations importantes pendant des périodes suffisamment longues pour entraîner un impact sur la santé.

L'argument avancé par certaines experts selon lequel cette contamination serait sans conséquence pour la santé et constituerait, tout au plus, une « surexposition » sans gravité car celle-ci ne présenterait (en moyenne) que 5% de la quantité des dioxines auxquelles un sujet sera exposé tout au long de son existence, ne peut être admis. C'est ignorer – une fois de plus – que les tissus du nourrisson et du jeune enfant sont beaucoup plus sensibles que ceux de l'adulte, et qu'il d'une exposition à des concentrations très faibles, mais survenant pendant une période cruciale du développement, pour entraîner des conséquences majeures, notamment en ce qui concerne le développement morphologique et fonctionnel du système nerveux (à titre de comparaison, voire les effets de la thalidomide).

Quant à la population générale, on ne peut exclure des sur-contaminations. Les scientifiques, spécialisés dans les études des effets à long terme des PCB/dioxines, estiment qu'actuellement, en raison de la bioaccumulation, le niveau moyen d'imprégnation de la population par les dioxines est proche du niveau qui suffit à déclencher des effets non cancérogènes qui surviennent à des doses accumulées beaucoup plus faibles que les cancers [PICOT et MACHERAY (9)]. En Belgique, certains estiment que ce niveau est déjà dépassé par 10% environ de la population [VAN LAREBEKE (10)].

Toute nouvelle accumulation, aussi faible soit-elle, ne peut qu'aggraver la situation préexistante.

6. CONCLUSIONS

L'objectif essentiel des considérations qui précèdent est de faire prendre conscience des effets biologiques ubiquitaires des dioxines (et substances apparentées) qui, en altérant les mécanismes de contrôle des fonctions fondamentales des organismes, risquent d'altérer en fait l'ensemble de ces fonctions et ceci souvent de façon sournoise, dès l'exposition aux concentrations les plus faibles des toxiques, sans aucun effet de seuil. Ceci signifie

qu'aucune concentration de dioxines n'est inoffensive, et que la seule norme acceptable est la norme zéro.

Ceci signifie également que les méthodes d'évaluation qui restent basées sur des effets de seuil et de Dose Journalière Admissible, sans analyser les effets sur les mécanismes moléculaires qui sont impliqués, doivent être considérées présentement dépassées et, dès lors, inacceptables.

Les scientifiques qui ont analysé les effets moléculaires des dioxines et leurs répercussions sur les fonctions essentielles de l'organisme, arrivent unanimement à la conclusion que l'exposition de l'homme à ces substances doit à tout pris être évitée. L'opinion de PICOT et MACHERAY (9) a déjà été rapportée. En janvier 1998, SCHEPENS et ses Collègues des Universités Instellingen Antwerpen (U.I.A), à propos des l'impact de l'incinérateur de Wilrijk, écrivent (11) : « La motivation concernant la santé publique se trouve à la base de notre avis qui repose tant sur des considérations scientifiques que médicales. L'implantation de telles installations ne se justifie pas dans les régions déjà exposées à des pollutions importantes (du fait du trafic, par exemple) et densément peuplées. La santé publique ne peut se satisfaire de l'un ou l'autre compromis. Nous demandons avec insistance l'application du principe de précaution : les **incinérateurs doivent être définitivement fermés** ». Dans un rapport du VITO de février 1998, C. CORNELIS et Collègues écrivent : « [...] Il semble indiqué de veiller à ce que l'absorption de dioxines par la population ne continue pas à augmenter » (12). Dans un article de revue pour l'US EPA, D. MUKERJEE écrit que : « [...] Tous ces arguments renforcent les raisons pour prendre les mesures sur le plan environnemental et de la santé publique, afin de réduire l'exposition aux PCDD » (13).

Si les exemples précités concernent les émissions de dioxines par les incinérateurs, il ne faut pas perdre de vue que leurs effets sont induits par voie alimentaire et que la contamination directe de la chaîne alimentaire ne peut que contribuer à l'augmentation du risque. Toute émissions de dioxines ou contamination par elles doit donc être réduite au minimum, et après avoir accordé la vedette aux contaminations alimentaires (qui doivent évidemment être éliminées radicalement), il convient donc de ne pas perdre de vue certaines sources industrielles, comme la métallurgie. Dioxine = dioxine, quelle que soit son origine, et les effets ne sont pas différents.

Un mot pour terminer à propos des PCB (Diphényles Poly-Chlorés), très proches des dioxines, auxquels J. COGLIANO de l'US EPA a récemment consacré un article de revue (14) : non seulement tous les mélanges de PCB ont été trouvés cancérigènes pour l'homme, mais le PCB 126, le congénère dont le potentiel cancérigène se rapproche le plus de celui de la 2,3,7,8-TCDD, a été retrouvé dans la totalité de 63 échantillons de graisse de bœuf, aux Etats-Unis. La sensibilité des sujets jeunes est soulignée.

L'application stricte du principe de précaution apparaît donc fondamentale pour l'ensemble de ces molécules.

7. REFERENCES

1. IARC, Scientific Publications n°116. 1992. Vainio H, Magee PN, Mc Gregor, DB et Mc Michael AJ (Editeurs), « Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification », Centre International de Recherche sur le Cancer, Lyon, 615 pp.
2. Vom Saal FS, 1995, « Environmental Estrogenic Chemicals : Their Impact on Embryonic Development ». Human and Ecological Risk Assessment, vol.1 (I), 8-
3. Kepponen P, Väلتtilä O, Talka L, Törrömen R, Tarhamen J, Ruuskanen J et Kärenlampi S. 1994. "Chemical and Biological 2,3,7,8 – Tetrachlorodibenzo-p-dioxin equivalence in fly ash from combustion of bleached kraft pulp mill sludge". Environmental Toxicology and Chemistry, vol.13, 143-148.
4. Autrup H. 1991. « Human exposure to genotoxic carcinogens : methods and their limitations ». J. Cancer Res, Clin. Oncol, vol.117 ; 6-12.
5. Garner C. 1992. « Molecular Potential ». Nature (London), vol.360 ; 207-208.
6. Hagmar L, Bonnassi S, Stromberg U, Brogger A, Knudsen LE, Noëppa H et Reuterwall C et le European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). 1998. "Chromosomal Aberrations in Lymphocytes Predict Human Cancer : A report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH), Cancer Research, vol.58 ; 4117-1121.
7. Schecter A, Le Cho Dai, Li Thi Bich Thuy, Hoang Trung Quynh et 10 autres. 1995. « Agent Orange and the vietnamese : The persistence of Elevated Dioxin Levels in Human Tissues ». Am. J. Public Health, vol.85 ; 516-522.
8. Landi MT, Consooni D, Patterson DG, Needham LL, Locler G, Drambilla P, Cassaniga MA, Mocarelli T, Pesalori A, Berlazzi PA et Caporazo NE. 1998. « 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin Plasma Levels in Seveso 20 years after the accident ». Environ. Health Perspect. Vol.106 ; 273-277.
9. Picot A et Macheray AC. 1995. "Quelques Aspects de la Toxicité des Dioxines", Bulletin de l'Association Toxicologie, CNAM n°5 (février 1995).
10. Van Larebeke N. 1999. "Enkels beschouwingen over de gezondheidsrisico's verboden met blootstelling aan dioxine – adhrige stodten".
11. Schepens P, Jorens P et 2 Collègues (Universitaire Instellingen Antwerpen), 1998. Avis adressé à Monsieur le Ministre de l'environnement, Monsieur Kelchtemans.
12. Cornelis C, De Pré R, Neuwem J et Schecter G. 1998. « Voorstel van normen voor dioxines in lucht en depositic ». Rapport 971 269 du VITO, février 1998.
13. Mukerjee D. 1997. "Health Impact of Polychlorinated Dibenzop-Dioxins : A Critical Review", JL of the Air and Waste Management Association, vol.48 ; 157-165.
14. Cogliano VJ. 1998. "Assessing the Cancer Risk from Environmental PCBs". Environ. Health Perspect, vol.106 (6) : 317-325.