

La toxicité des dioxines en question : rapports EPA et Cadas

André Picot* directeur de recherche, Anne-Christine Macherey* toxicologue

Au moment où paraissent quasi simultanément, en France et aux États-Unis, deux rapports [1,2] consacrés aux dioxines¹ resurgissent des interrogations qui dépassent le cadre du bien-fondé des craintes immédiates de la population. Encore faudrait-il préciser que cet intérêt n'est épisodique qu'en France, où le nombre d'équipes de recherche qui s'intéressent aux dioxines est particulièrement faible, au contraire de la plupart des autres pays occidentaux. S'il est assez difficile d'établir un parallèle entre les deux rapports, tant leur nature est éloignée, on peut avancer que leur objectif commun est l'évaluation du risque que ces composés peuvent poser à la santé humaine. Leur différence tient, d'une part, au volume et à la profondeur de l'analyse et, d'autre part, à la prudence des assertions et conclusions.

La presse a fait largement écho aux divergences que l'un des auteurs² a manifesté avec le rapport du Comité des Applications de l'Académie des sciences (Cadas). Il espère ici apporter quelques éclaircissements sur sa position.

Le rapport de l'agence américaine, l'Environmental Protection Agency (EPA), qui évalue les dioxines comporte environ 2 400 pages et est constitué de deux parties, l'une estimant le risque pour la santé et l'autre les niveaux d'exposition. Les 1100 premières pages sont donc consacrées pour l'essentiel à une discus-

sion toxicologique et épidémiologique. Bien que les travaux du Cadas aient commencé à la même époque (en 1991) que ceux de l'EPA, il n'était pas question d'une étude de la même ampleur, et le rapport final, de 1 100 pages, en consacre 14 à la question toxicologique. Il est donc clair que l'évaluation du risque ne pouvait être abordée selon une stratégie similaire.

L'EPA a commencé l'évaluation de la dioxine pour la santé humaine en 1991. Son objectif principal était alors de clarifier le statut cancérigène à faible dose de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD). Elle a finalement largement dépassé cet objectif, et a établi que d'autres effets, non cancérigènes du composé, pouvaient constituer une menace plus urgente pour l'Homme.

Le rapport de l'EPA conclut que la dioxine est plus dangereuse qu'elle ne l'avait estimé 10 ans plus tôt, et que l'agence devrait retenir pour son statut actuel la classification de cancérigène «probable»³ pour l'Homme aux niveaux qui sont trouvés dans l'environnement. L'EPA considère pour cela, d'une part, les études de toxicité expérimentale (donc en majorité chez l'animal), et les données épidémiologiques. Mais l'absence de preuves directes conduit l'agence à ne pas attribuer à la dioxine le statut de cancérigène «certain» pour l'Homme.

Selon l'évaluation de l'EPA, les dioxines peuvent également causer d'autres effets sur la santé humaine : sur le système de reproduction du fœtus en développement, sur le cerveau, des perturbations du système immunitaire, etc. De plus, elles pourraient causer ou exacerber des endométrioses (trouble gynécologique responsable d'une fraction des infertilités féminines) et des diabètes. Les effets sur le système de reproduction du fœtus peuvent se

produire à des niveaux extrêmement bas, niveaux d'exposition désormais atteints dans certaines sous-populations. Le point crucial est que le lien entre dioxine et effets non cancérigènes est suggéré pour des quantités minimales du composé. S'appuyant sur des études récentes, le rapport indique qu'à des doses existantes dans l'alimentation, la dioxine peut déclencher des troubles tels qu'endométriose chez la femme ou diminution de la quantité de spermatozoïdes chez l'Homme. Ce sont ces effets qui poussent l'EPA à poursuivre ses efforts dans le sens d'une réduction de l'exposition aux dioxines.

La question du mécanisme d'action de ces composés n'est pas occultée, puisque l'affinité de la fixation au récepteur constitue même la base de l'estimation du risque d'exposition. C'est un point qui est d'ailleurs discuté en raison des effets synergistes ou agonistes qui peuvent s'exercer à ce niveau.

L'EPA soumet actuellement son rapport au public pour commentaire pendant une durée de 120 jours, avant d'en éditer une version finalisée au début 1995.

Les travaux du Cadas concernant l'évaluation de la dioxine et de ses analogues ont débuté également en 1991, quelques semaines après la parution du rapport de la section de l'Alimentation du Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France [3] qui avait déjà procédé à l'évaluation des polychlorodibenzo-dioxines et polychlorodibenzofuranes. Cette étude très complète abordait à la fois les aspects physico-chimiques (structures et niveaux de contamination) et les aspects toxicologiques et exprimait une position scientifique irréprochable.

Les conclusions du rapport du Cadas reflètent un point de vue plus optimiste que l'EPA, puisque la conclusion finale est qu'«aucun élément connu ne permet

* Unité de Prévention du Risque Chimique, ICSN, CNRS, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex. Tél. : (1) 69.82.30.65. Fax : 69.07.42.47.

aujourd'hui de considérer que les PCDD/F constituent un risque majeur pour la santé publique». Cette conclusion est l'aboutissement d'une réflexion qui porte l'accent essentiellement sur la physico-chimie et les sources d'exposition aux dioxines, au détriment de la question toxicologique. Cet aspect ne représente en effet que 12 % du texte et ne concerne que la potentialité cancérigène (appréciée par les données épidémiologiques) et les effets cutanés (l'apparition de chloracné). Les autres effets toxiques des dioxines ne sont pas abordés, ou bien sont effleurés en quelques lignes.

La démarche du Cadas qui permet d'aboutir à cette conclusion consiste en un faisceau de considérations que l'on peut résumer comme suit :

- Les sources de dioxines sont en régression significative.
- L'évaluation toxicologique est sans fondement car le modèle animal est non pertinent.
- Les données épidémiologiques sont sans signification scientifique.

C'est au niveau de ces postulats et donc de la façon désinvolte de considérer la question toxicologique que se situent nos inquiétudes. Elles sont malheureusement amplifiées par l'optimisme artificiel et le ton exagérément rassurant qui se dégage du texte.

Notre désaccord porte en premier lieu sur le peu de cas qui est fait de la toxicologie dans l'étude du Cadas. Déséquilibrée, inéquitable et non structurée, elle rend l'étude peu crédible. Les considérations qui concernent les sources et les niveaux d'exposition sont fondamentales pour évaluer les risques et, à cet égard, le traitement qui en a été fait est sérieux (bien qu'avec un certain a priori volontariste). Il n'en demeure pas moins que les effets sur la santé animale et humaine restent les fondements même d'une évaluation honnête des risques. En la matière, le rapport du Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France n'occultait pas l'aspect toxicologique de ces composés. La question toxicologique n'était pas non plus absente du rapport de l'European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC, 1992) [4], et ceci au niveau des aspects cancérigènes, non cancérigènes et du mécanisme d'action des dioxines.

A cet égard, le mécanisme d'action des dioxines aurait pour le moins mérité une

attention plus soutenue, puisqu'il constitue désormais le point crucial de l'estimation des potentialités toxiques pour la santé humaine. Les aspects mécanistiques de l'action de la dioxine, mieux connus, font l'objet d'une littérature abondante [5,6,7]. La plupart des effets toxiques tels que la cancérogénèse ou l'immunotoxicité se produisent par l'intermédiaire de la fixation de la molécule sur une protéine cytosolique spécifique, le récepteur Ahr. Cet événement primaire conduit à l'induction de gènes, dont certains codent pour des enzymes de métabolisation des xénobiotiques, ainsi que cela est illustré sur la figure 1. L'activation du complexe TCDD-Ahr consiste en un relargage de la protéine et hsp90 initialement liée au récepteur, et à la liaison du complexe avec la protéine Anrt. Le complexe ternaire TCDD-Ahr-Anrt est alors capable d'interagir avec l'ADN nucléaire et d'activer l'expression génique. L'induction enzymatique provoquée par la TCDD consiste ainsi en une activation de l'expression de Cyp1A1, qui code pour CYP1A1, isoforme du cytochrome P-450. Or CYP 1A1 intervient dans la bioactivation de beaucoup de composés chimiques de l'environnement, en particulier les hydrocarbures polycycliques aromatiques. L'induction de Cyp 1A1 est donc un élément crucial du caractère cancérigène des xénobiotiques métabolisés par cette enzyme, et ce mécanisme permet d'expliquer en partie le caractère de puissant promoteur de cancérogénèse de la TCDD. Il faut souligner que l'induction génique est fortement suspectée d'intervenir dans les autres types de toxicité de la TCDD, par l'activation de gènes spécifiques. La liaison au récepteur et ses caractéristiques sont désormais les fondements de l'évaluation des niveaux acceptables d'exposition. La présence du récepteur Ahr à la fois dans les espèces animales sensibles et chez l'Homme constitue la base de cette réflexion et le modèle animal est bien entendu considéré pertinent par la communauté scientifique [8]. La question de la détermination des facteurs d'équivalent toxique (TEF) se pose à ce niveau, et le rapport du Cadas l'expédie rapidement, laissant supposer que cet «artifice» est une simple adéquation sans fondement réel. Il faut nuancer en rappelant que l'approche par le TEF est soutenue par des membres éminents de la communauté scientifique comme une

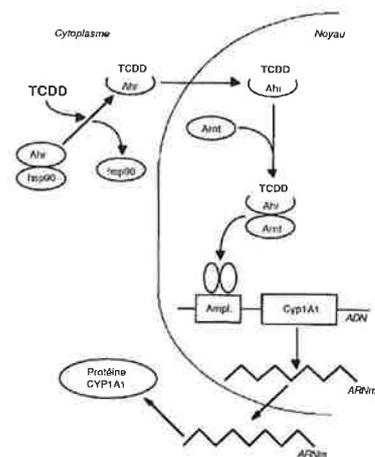


Figure 1 - Événements qui conduisent à l'induction enzymatique. D'autres gènes que Cyp 1A1 pourraient également être induits.

technique valable [9].

Le rapport du Cadas semble nier cette pertinence du modèle animal, en s'attachant à l'apparente absence de mortalité par toxicité aiguë chez l'Homme. Il semble en découler que les données de toxicologie expérimentale sont sans valeur. En réalité, il y a peu de raison de supposer que la toxicité à long terme soit sujette de façon identique à cette différence entre espèce. En tout état de cause, elle ne justifie certainement pas l'indifférence pour la toxicologie expérimentale, mais au contraire un intérêt accru qui permet d'apprécier voire de quantifier la réalité de ces différences entre espèces afin d'affiner l'évaluation du risque, puisqu'il est bien évident que la toxicologie expérimentale des xénobiotiques contaminants exclue l'expérimentation sur l'Homme. A cet égard, ce qui apparaît dans les «Recommandations» du rapport semble quelque peu en porte à faux avec les considérations développées dans le chapitre «Toxicologie». En fait, il n'est pas inutile de rappeler les propos de Van den Heuvel et Lucier à ce sujet : «*En se basant sur les informations disponibles, il apparaît que les humains sont sensibles à plusieurs des effets toxiques des PCDD et PCDF et qu'il y a un bon accord avec les effets observés dans les espèces de laboratoire*» [10].

Les aspects de toxicologie qui n'apparaissent pas, ou sont seulement effleurés dans le rapport du Cadas, et qui nous semblent particulièrement critiques concernent bien entendu le mécanisme d'action, insuffisamment développé, mais aussi et surtout les phénomènes de toxicité non cancérogène tels que les

atteintes du système immunitaire et celles du système de reproduction, qui figurent, d'ailleurs, parmi les préoccupations du rapport de l'EPA.

Il est désormais admis que l'exposition sublétales à la dioxine provoque une atrophie du thymus (organe lymphoïde) chez toutes les espèces étudiées [11]. Cette atrophie s'accompagne d'une immunosuppression qui touche à la fois l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité à médiation humorale. Elle provoque également une diminution de la résistance aux agents infectieux tels que bactéries, virus, protozoaires. Les études épidémiologiques et in vitro ont montré que la TCDD et ses analogues sont responsables de ces atteintes chez l'Homme, ce qui confirme la pertinence du modèle animal [12]. Le mécanisme de l'immunotoxicité de la TCDD passe par une liaison de la molécule au récepteur Ahr des cellules de l'épithélium thymique, rendant ces cellules incapables de provoquer la maturation et la différenciation des lymphocytes en lymphocytes T. En ce qui concerne les lymphocytes B, l'action de la dioxine consiste en une inhibition directe de la maturation. Par ailleurs, l'immunotoxicité pourrait également s'exprimer selon des modalités indépendantes du récepteur Ahr. En effet, dans une étude récente, il a été montré que l'infection des érythrocytes humains par le parasite *Plasmodium falciparum* (responsable de la malaria), est fortement favorisée (entre 75 et 200 %) par l'exposition à la TCDD. Ceci est indépendant de l'immunosuppression induite plus tardivement par la TCDD, et également d'un mécanisme faisant intervenir le récepteur Ahr (les érythrocytes sont des cellules anucléées) [13].

Les effets immunotoxiques nous semblent particulièrement préoccupants, dans la mesure où ils sont observés pour des niveaux d'exposition extrêmement bas. En raison de la vulnérabilité du système immunitaire en développement, les enfants allaités représentent un groupe à haut risque pour ces effets, puisque la dose ingérée par les nourrissons allaités est très supérieure à la dose journalière admissible actuelle (1-10 pg.kg⁻¹.j⁻¹).

Les atteintes du système de reproduction font également l'objet d'une grande attention de la part de la communauté scientifique. En effet, l'endométriose (dont l'étiologie est incertaine, mais probablement liée à des mécanismes

immunitaires) provoquée par l'exposition à long terme à la dioxine a été démontrée chez le singe [14]. Certains scientifiques se penchent désormais sur la responsabilité de la dioxine dans l'augmentation des endométrioses dans les pays développés, même s'il ne s'agit encore que de faisceaux de présomptions basés sur des arguments indirects [15,16]. Les individus mâles sont également concernés, puisqu'il se produit des altérations du niveau des hormones de reproduction mâles associées à l'exposition à la dioxine, en particulier en ce qui concerne la testostérone [17].

Une part importante du chapitre «Toxicologie» du rapport du Cadas est consacrée à l'épidémiologie du cancer, au travers de quatre études épidémiologiques et une conclusion qui, en substance, exprime un grand scepticisme. Cette optique nous rend quelque peu perplexe, dans la mesure où une revue des mêmes études épidémiologiques par Huff, Lucier et Tritscher conclut ainsi : «*les données épidémiologiques à partir de travailleurs exposés professionnellement ont désormais établi une association entre l'exposition à la TCDD et de nombreux cancers chez l'Homme*» [18]. C'est bien dans ce sens que les spécialistes en épidémiologie analysent les études récentes [19, 20].

En fait, c'est au niveau de l'étude des modalités de l'association du risque et du facteur de risque que se situe la causalité en épidémiologie [21]. La valeur scientifique des études épidémiologiques, en particulier pour l'évaluation du risque, n'est en réalité même pas une question à discuter. A cet égard, la pertinence des travaux de Bertazzi [22] et sa résistance, à la fois aux pressions minimalistes et maximalistes, sont tout à fait exemplaires.

Il semble que la TCDD soit responsable, chez les individus exposés, d'une augmentation significative de l'incidence de certaines formes de cancers rares tels que les sarcomes des tissus mous. Il est important de noter que la plupart des types de cancers sous surveillance, à savoir les sarcomes des tissus mous et les lymphomes non hodgkiniens sont des désordres rares avec des périodes de latence qui dépassent 15 à 20 ans, ce qui met en lumière le peu de données encore disponibles.

Cependant, Linda Birnbaum (directrice de la division de toxicologie environ-

nementale à l'EPA) s'exprime ainsi en ce qui concerne la cancérogénicité appréciée par les données épidémiologiques : «*Les données humaines sont compatibles avec les données animales*» [23]. Enfin, Ellen Silbergeld, professeur d'épidémiologie à Baltimore : «*les dioxines sont des hormones synthétiques hautement toxiques, extrêmement persistantes, mais au contraire des hormones naturelles, elles ne peuvent être désactivées par l'organisme*» [24]. Les êtres humains se situant quelque part au milieu d'une gamme de sensibilité, ni extrêmement sensibles, ni totalement résistants, elle conclut qu'il n'y a absolument aucun fondement à l'idée que les dioxines ne sont pas toxiques pour nous. Ce point de vue est également repris par ailleurs [25].

Une étude récente de Zober dépasse le cadre des études épidémiologiques en matière de cancers, puisqu'il s'agit du suivi de la morbidité des employés de l'usine BASF exposés en 1953 lors de l'emballement du réacteur produisant du trichlorophénol [26]. Elle fait état d'un spectre de désordre large. Les dysfonctionnements thyroïdiens et les appendicites ont été plus souvent diagnostiqués. Des augmentations des problèmes infectieux et parasitaires, des désordres du système nerveux périphérique et des organes sensoriels, des infections du tractus respiratoire supérieur et des troubles cutanés ont été observés. L'augmentation de beaucoup de ces pathologies est corrélée avec l'état de la chloracné et, pour certains, avec la concentration de la TCDD sanguine. L'occurrence des désordres mentaux est, en revanche, corrélée avec la sévérité de la chloracné, mais pas avec la concentration en TCDD.

Il apparaît ainsi, s'il en était besoin, que chez l'Homme, il est bien peu probable que le seul effet toxique associé à une intoxication aiguë soit la chloracné.

Les éléments décrits précédemment font apparaître que la partie consacrée à la toxicologie dans le rapport du Cadas est à la fois lacunaire et inéquitable, critique que l'on ne peut certainement pas appliquer au rapport de l'EPA. Cet état de fait apparaît d'autant plus que la partie consacrée à la physico-chimie des composés et aux sources d'exposition est de bonne qualité. Il serait ainsi plus juste d'estimer que le rapport du Cadas concerne l'évaluation des sources, et non des risques pour la santé publique. A ce

propos, si les conclusions mettent en avant la diminution des sources (réelle dans les pays occidentaux), une réflexion plus globale aurait certainement dû être conduite concernant, d'une part les pays qui autorisent encore la production de précurseurs de dioxines et, d'autre part l'élévation progressive du niveau global d'exposition aux dioxines du fait des émanations et de la persistance dans l'environnement. Cet aspect est d'autant plus préoccupant que l'omniprésence de ces composés rend les aspects toxiques à faible dose difficilement appréciables, compte tenu de la difficulté à définir des populations témoins.

Il est ainsi difficile d'estimer que l'information mise à la disposition du public par l'intermédiaire du rapport Cadas soit tout à fait objective, claire et transparente, mais plutôt qu'elle est le vecteur d'une position faussement rassurante.

Il faut admettre également que le rapport de l'EPA est considéré par certains scientifiques à l'inverse comme quelque peu alarmiste. En particulier, certains d'entre eux considèrent que l'être humain n'a pas été encore exposé à suffisamment de dioxines pour que l'on observe des effets, en particulier sur le système immunitaire. Cette remarque prend tout son sens dans le cadre des préoccupations qui concernent l'accumulation des dioxines, à la fois dans l'environnement et dans les tissus humains.

Il est remarquable que certaines critiques du rapport de l'EPA sont issues d'auteurs qui ont travaillé sur d'autres parties du même rapport. Il ne s'agit pas d'une simple tolérance à la critique interne, mais d'une philosophie de l'échange instituée en règle de fonctionnement : «*Même à l'intérieur de l'EPA, les scientifiques ont des opinions variées. Je ne pense pas que chacun soit d'accord avec chaque assertion du rapport*» indique Lynn Goldman, administrateur à l'EPA [27].

Participant au groupe de travail du Cadas, il n'a pas été possible à l'auteur de faire état de son désaccord avec une partie du texte. Cette procédure est pourtant pratiquée dans les instances d'expertises de la Communauté européenne dont il fait partie et qui permet aux experts d'affirmer, le cas échéant, leur désaccord sur tout ou partie d'une évaluation. Dans le cas de l'évaluation des dioxines, outre

une approche différente des aspects toxicologiques, l'auteur aurait souhaité qu'une conclusion moins imprudente soit formulée, soulignant en particulier que les éléments connus à ce jour ne permettent pas de se prononcer de façon formelle sur le risque que les PCDD/F constituent pour la santé publique.

Références

- [1] Académie des Sciences - Cadas, *La dioxine et ses analogues*, Technique & Documentation Lavoisier éd., Paris, 1994.
- [2] US Environmental Protection Agency, *Reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*, ORD Publication Centre ed., Cincinnati, 1994.
- [3] Ministère des Affaires sociales et de la solidarité, Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France, Section de l'Alimentation, *Polychlorodibenzodioxines (PCDD) et polychlorodibenzofuranes (PCDF)*, Direction Générale de la Santé, Sous-Direction de la Prévention Générale et de l'Environnement, Bureau I.B. Paris, 1991.
- [4] European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Technical Report n° 49, *Exposure of man to dioxins : a perspective on industrial waste incineration*, Bruxelles, 1992.
- [5] J.P. Whitlock Jr., Mechanistic aspects of dioxin action, *Chem. Res. Toxicol.*, 1993, 6, p.754-763.
- [6] D.W. Nebert, A. Puga, V. Vasilou, Role of the Ah receptor and the dioxin-inducible [Ah] gene battery in toxicity, cancer and signal transduction, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1993, 685, p.624-640.
- [7] G.G.F. Mason, A.-M. Witte, M.L. Whitelaw, C. Antonsson, J. McGuire, A. Wilhelmson, L. Poellinger, J.A. Gustafsson. Purification of the DNA binding form of dioxin receptor, *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, p. 4438-4449.
- [8] R.D. Kimbrough, Determining acceptable risks : experimental and epidemiological issues, *Clin. Chem.*, 1994, 40, p. 1448-1453.
- [9] S. Safe, Development of bioassays and approaches for the risk assessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related compounds, *Environ. Health Perspect.*, 1993, 101 (suppl. 3), p. 317-325.
- [10] J.P. Vanden Heuvel, G. Lucier, Environmental toxicology of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans, *Environ. Health Perspect.*, 1993, 100, p. 189-200.
- [11] J.H. Dean, J.B. Cornacoff, M.I. Luster., Toxicity to the immune system : a review in *Immunopharmacology reviews*, J.W. Hadden and A. Szentivanyi ed. Plenum Publishing Corp., 1990, p. 377-408.
- [12] S. Mehta, A. Holm, T. Mezzanoti, R.N. Kurl, Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on human lymphocyte maturation, *Chemosphere*, 1992, 25, p. 1095-1099.
- [13] H.M. Kim, I.P. Choi, M.P. Holsapple, Direct exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) increases infectivity of human erythrocytes to a malarial parasite, *Life Sci.*, 1994, 54, 215-220.
- [14] S. Rier, D.C. Martin, R.E. Bowman, W.P. Dmowski, J.L. Becker, Endometriosis in Rhesus monkey (*Maccaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, *Fund. Appl. Tox.*, 1993, 21, p.433-441.
- [15] P.R. Koninckx, P. Braet, S.H. Kennedy, D.H. Barlow, *Dioxin pollution and endometriosis in Belgium*, *Human Reprod.*, 1994, 9, p. 1001-1002.
- [16] F.Y. Bois, B. Eskenazi, Possible risk of endometriosis for Seveso, Italy, residents : an assessment of exposure to dioxin, *Environ. Health Perspect.*, 1994, 102, p. 476-478.
- [17] G.M. Egeland, M.H. Sweeney, M.A. Fingerhut, K.K. Wille, T.M. Scorr, W.E. Halperin, Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin, *Am. J. Epidemiol.*, 1994, 139, p.272-281.
- [18] J. Huff, G. Lucier, A. Tritscher, Carcinogenicity of TCDD : experimental, mechanistic and epidemiologic evidence, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1994, 34, 343-372.
- [19] D. Hémon, communication personnelle, 1994.
- [20] M. Kogevinas, J. Wilbourn, communication personnelle, 1993.
- [21] J. Bouyer, D. Hémon, S. Cordier, F. Derrienic, I. Stücker, B. Stengel, J. Clave, in : *Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives*, Les éditions Inserm, Paris, 1994, p. 6.
- [22] P.A. Bertazzi, A.C. Pesatori, D. Consonni, A. Tivoni, M.T. Landi, C. Zocchetti, Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, *Epidemiology*, 1993, 4, p. 398-406.
- [23] Cité par A. Gibbons, Is dioxin a human carcinogen? Reply, *Science*, 1994, 263, p. 1373.
- [24] Cité par B. Hileman, More regulation of dioxin sources sought, *C&EN*, July 25, 1994, p. 21-22.
- [25] E. Marshall, Toxicology goes molecular, *Science*, 1993, 259, p. 1394-1398.
- [26] A. Zober, M.G. Ott, P. Messerer, Morbidity follow up study of BASF employees exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) after a 1953 chemical reactor incident, *Occup. Environ. Med.*, 1994, 51, p. 479-486.
- [27] Cité par R. Stone, Dioxin report faces scientific guntlet, *Science*, 1994, 265, p. 1650.

Notes

- 1 Le terme générique de «dioxines» se rapporte usuellement à la famille des composés dibenzo-p-dioxines polychlorés dont le membre le plus connu est le 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine ou TCDD que l'on nomme souvent «la dioxine». Les dibenzofuranes polychlorés sont habituellement rattachés aux analogues des dioxines. Les dioxines, qui ne sont jamais produites délibérément (excepté pour les besoins de la recherche) sont des sous-produits qui se forment au cours de nombreux processus : le blanchiment des pâtes à papier, la fabrication des pesticides organochlorés, et surtout l'incinération des déchets chlorés, en particulier les ordures ménagères.
- 2 André Picot a fait partie du groupe de travail chargé de la rédaction du rapport du Cadas. Il a vainement souhaité que son désaccord soit mentionné lors de l'édition du rapport. Le Cadas a choisi de ne pas faire figurer son nom au titre de membre du groupe.
- 3 Il s'agit ici des termes de la classification du Centre International de Recherche sur le Cancer. La TCDD est actuellement classée IIb, à savoir cancérigène possible pour l'Homme (I : cancérigène certain, IIa : cancérigène probable, IIb : cancérigène possible).