

# LA DIOXINE, INFO OU INTOX ?

## A propos de l'acné de Seveso et de Yushchenko

G.E. PIÉRARD (1), G. PLOMTEUX (2), R. DENOOZ (3), C. CHARLIER (4)

**RÉSUMÉ :** Sous le nom générique «dioxine» se cachent plus de 400 composés chimiques dont moins de 30 sont toxiques. De telles substances sont impliquées dans des pollutions environnementales et dans des contaminations alimentaires. Certaines dioxines bien sélectionnées ont aussi été utilisées comme une arme chimique de la catégorie non létale. L'évaluation de l'impact sur la santé nécessite leur identification toxicologique précise. Sans cela, il peut y avoir une discordance entre le risque réel lié à l'exposition et la peur engendrée dans la population d'autant plus explicable que chez l'animal au moins les concentrations toxiques de dioxines ont la capacité d'interférer avec divers systèmes hormonaux, d'induire une immunodépression et/ou une chloracné, et d'intervenir dans le développement de sarcomes, de lymphomes et de quelques carcinomes. Des malformations congénitales leur sont attribuées.

**MOTS CLÉS :** *Cancer – Chloracné – Dioxine – Disrupteur hormonal – PCB – Empoisonnement*

### INTRODUCTION

Dans l'actualité récente, «la dioxine» a encore frappé. Chacun connaît ce poison au travers de ce que les médias ont rapporté. Il s'agit d'un agent perçu comme un toxique invisible qui attaque sournoisement l'organisme qui ne peut s'en débarrasser qu'au bout d'un temps très long. L'histoire des dernières décennies est marquée par des épisodes de réurgences de problèmes qui lui sont directement liés. Rappelons-nous l'Agent Pourpre, l'Agent Rose et l'Agent Orange de la guerre du Viêt-nam (1), l'intoxication de Yusho au Japon, la catastrophe de Seveso en Italie, l'affaire Mellery et l'autre affaire belge de la dioxine du poulet en 1999. L'actualité récente a réactivé le spectre de la dioxine par l'empoisonnement de Viktor Yushchenko (2), alors candidat à la présidence de l'Ukraine. Bien d'autres événements quotidiens jettent aussi l'anathème sur la dioxine. Parmi ceux qui sont relatifs à la contamination de l'environnement, il faut citer les incendies de forêts, le blanchiment du papier par le chlore, la fabrication et/ou l'incinération du chlorure de polyvinyle (PVC), de solvants chlorés, de peintures et de divers pesticides (3). Cette liste est longue et non limitative.

Cette version médiatisée des faits est un rac-courci qui, par son caractère simpliste, est inexacte sur un plan scientifique et médical.

### DIOXIN, POISONING INFORMATION OR BRAINWASHING?

**SUMMARY :** The generic term «dioxin» covers more than 400 chemicals of which less than 30 prove to be toxic. Such compounds are involved in environmental pollutions and in food contaminations. Some selected dioxins have also been used as a non-lethal chemical weapon. The assessment of the impact on health needs a precise toxicological identification. Without that basic assessment, a discrepancy may appear between the real risk linked to the exposure and the concerns and fear generated in the population, particularly because in animals the toxic concentrations of dioxins can interfere with some hormonal systems, alter immunity, induce chloracne, and participate in the development of sarcomas, lymphomas and some carcinomas. They may be responsible for some birth defects.

**KEYWORDS :** *Cancer – Chloracne – Dioxin – Hormone – Hormonal disrupter – PCB – Poisoning.*

### LES MILLE ET UNE FACETTES DE LA DIOXINE

Dioxine ne désigne pas une seule substance. C'est le nom générique donné à un ensemble de molécules partageant une certaine parenté chimique caractérisée par l'assemblage de deux noyaux benzène et d'un nombre variable d'atomes de chlore; mais, les dioxines qui ont de l'importance au point de vue toxicologique sont celles qui possèdent au moins 4 atomes de chlore, en position 2, 3, 7 et 8 (4).

Trois grandes classes de substances sont reconnues chimiquement selon la nature de la liaison entre les deux cycles benzène (3). Il s'agit des dibenzodioxines, dibenzofuranes et biphenyls. Pour ces trois agencements moléculaires, un atome de chlore peut se substituer à un atome d'hydrogène à n'importe quel(s) endroit(s) des cycles benzène. Il en résulte 75 dioxines différentes, 135 furanes et 209 biphenyls chlorés appelés PCB («polychlorinated biphenyls»). Parmi ces molécules, 7 dioxines, 10 furanes et 11 PCB exercent divers effets biologiques indésirables. La plus toxique et la première dioxine impliquée est la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (2,3,7,8-TCDD), mais la dose létale est très variable d'une espèce animale à l'autre (facteur 5000 entre le hamster et le cobaye). C'est en 1954 qu'elle fut caractérisée comme sous produit de la synthèse du trichlorophénol servant de base à la production d'herbicides dérivés des acides phén oxyacétiques.

La toxicité de l'ensemble de ces substances est exprimée en équivalents toxiques (TEQ) sur une échelle décroissant de 1 pour le 2,3,7,8-

(1) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie,

(2) Professeur, (3) Candidat Spécialiste, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Toxicologie clinique et médico-légale, Liège

TCDD vers 0 pour les autres substances. Cette notion est importante, car si les feux de forêt produisent beaucoup de dioxines, leur TEQ global est très faible. En revanche, certaines activités humaines peuvent libérer dans l'environnement des dioxines à haute valeur TEQ. La plupart de ces dioxines sont produites lors de l'incinération de déchets en présence de chlore. Elles se lient facilement à des microparticules dans l'atmosphère et dans ces conditions malgré leur faible volatilité elles peuvent être véhiculées sur de grandes distances avant de retomber sur le sol et la végétation où elles sont alors très persistantes. Comme ces substances ne sont pas hydrosolubles, la pluie ne les emporte pas facilement. Seule l'irradiation solaire (rayonnement UV) les dégrade lentement dans la nature. La demi-vie du 2,3,7,8-TCDD dans le sol est estimée entre deux décennies et un siècle.

Heureusement, les plantes n'absorbent pas et ne concentrent pas les dioxines. Cependant, lorsqu'un herbivore, un granivore ou tout autre animal mange une végétation contaminée par voie aérienne, les dioxines qui sont très liposolubles – le logarithme de leur coefficient de distribution entre octanol et eau est supérieur à 6 - se concentrent dans les graisses de leurs organismes.

Lorsque l'eau des rivières, des lacs ou des mers est contaminée par des rejets industriels, les dioxines se fixent sur les matières organiques en suspension ou sédimentées. Les poissons et autres animaux aquatiques accumulent et transmettent alors les dioxines par la voie de la chaîne alimentaire. Le même danger est évoqué lorsque de la nourriture industrielle pour animaux est préparée à partir de graisses contaminées. La crise alimentaire de la dioxine en Belgique en est un exemple historique. Elle tire son origine dans des pratiques de recyclage confondant déchets et matières premières avec pour conséquence le mélange accidentel d'huiles PCB et d'huiles végétales usagées. Paradoxalement, cette crise a représenté un effet pervers de la peur des incinérateurs et des dioxines qui a conduit les autorités à mettre en place des filières de recyclage sans en mesurer complètement tous les risques.

## LES DIOXINES ET L'HOMME

L'Homme est exposé régulièrement à un environnement qui contient des traces de dioxines plus ou moins toxiques. De manière accidentelle et/ou focalisée géographiquement, la concentration en dioxines peut s'avérer être considérablement élevée dans l'atmosphère. L'exemple le plus typique en a été la catastrophe de Seveso au cours de laquelle près de 20 kg de TCDD ont été

dispersés dans l'atmosphère. Ce risque est latent dans la zone des rejets aériens de certains incinérateurs qui ne sont pas équipés d'un système efficace de contrôle de la pollution.

La source principale de dioxines pour l'Homme reste les lipides de la chaîne alimentaire. Ce sont les poissons de certains lacs et rivières contaminés qui en contiennent la plus haute concentration. La viande de bœuf, de porc et de poulet, ainsi que les œufs, le lait et les fromages représentent d'autres sources potentielles.

Selon «l'Environmental Protection Agency» (EPA) des Etats-Unis et d'autres évaluations indépendantes, un adulte absorbe en moyenne 120 picogrammes de TEQ dioxine par jour (3, 5). Sur le plan du risque pour la santé, cette dose quotidienne TEQ d'absorption de dioxines est importante à considérer, car le seuil de sécurité estimé par l'EPA est de l'ordre de 0,21 TEQ pour un adulte de taille moyenne. Par conséquent, nous nous trouvons aujourd'hui au-delà de 500 fois la dose réputée sans risque (3).

La longue demi-vie des dioxines dans l'organisme et leur forte lipophilie entraînent leur accumulation dans les lipides sanguins et tissulaires (6). Aux Etats-Unis, le taux moyen de dioxine est de 30 à 40 pg de TEQ dioxines par gramme de lipoprotéines plasmatiques (7, 8), ce qui correspond à une accumulation de 5 à 9 ng par kg de poids corporel. Ces concentrations ne sont pas alarmantes, bien qu'elles soient proches du seuil de risque pour certaines pathologies (3).

## LES DIOXINES ET L'OPINION PUBLIQUE

Dans leur ensemble, les médias véhiculent la crainte de «la dioxine» liée à la pollution environnementale ou la contamination alimentaire. La peur engendrée est renforcée par la vision de catastrophes industrielles et des conséquences de son utilisation comme arme chimique non létale par des militaires et certains services secrets (1, 9-11). La peur est aussi alimentée par le caractère sournois de cet agresseur qui reste imperceptible, mais implacable dans le cadre des risques environnementaux créés par les activités de la population elle-même.

La crise alimentaire de la dioxine en 1999 a également entraîné une réaction sans précédent de la population belge qui s'est propagée largement dans le monde. Cette situation instrumentalisée par les médias a pris l'ampleur d'une catastrophe surréaliste malgré les rapports des agences sanitaires et des comités d'experts assurant qu'une surexposition passagère aux dioxines comme celle pouvant se produire en

Belgique, ne pouvait avoir de conséquences graves sur la santé.

Depuis l'affaire Mellery, une partie de l'opinion est aussi convaincue qu'il existe d'importants risques de mutations génétiques et de cancers au voisinage des décharges. Les dioxines émises par les incinérateurs sont aussi perçues par les médias et la population comme des poisons menaçant gravement la santé publique. L'information, non fondée et par conséquent partielle, a entraîné une peur croissante dans la population alors que paradoxalement toutes les études menées dans les pays industrialisés montrent que l'exposition humaine aux dioxines est en diminution constante, de près de 50% en moyenne sur les 15 dernières années.

Par leur impact sur l'opinion publique, certaines formes de nuisance, y compris celle liée aux dioxines, sont devenues de véritables instruments politiques et/ou économiques contraignant notre société à prendre des mesures extrêmes pour rassurer la population. Le refus d'accepter tout risque environnemental, même minime, s'est radicalisé et contraste avec le caractère inéluctable des risques engendrés par le mode de vie occidental (12). Pour reprendre la formule imagée de Claude Allègre, le principe de précaution poussé à l'extrême devient vite un piège à cons ! Les scientifiques et les médecins ne peuvent que déplorer la dérive irrationnelle dans la perception et la gestion des risques associés aux dioxines. La diabolisation outrancière de certaines formes de pollution n'est pas sans danger, car elle peut déboucher sur une perception et une gestion irrationnelles des risques, ce qui s'avère dommageable pour la collectivité (12).

## PATHOLOGIES LIÉES AUX DIOXINES

### ATTEINTES ENDOCRINIENNES

Les dioxines toxiques font partie, avec divers pesticides (herbicides, fongicides, insecticides, nématocides, ...), d'un groupe de substances présentes dans l'environnement qui interfèrent avec des fonctions hormonales et que l'on appelle les disrupteurs hormonaux (13). Les systèmes endocriniens touchés plus particulièrement sont ceux de la testostérone, de l'insuline et des hormones thyroïdiennes. Les conséquences sont multiples. La tolérance au glucose diminue, le nombre de spermatozoïdes est réduit, la libido est affectée et des anomalies congénitales du système génital mâle sont possibles (14-17). L'endométriose et quelques tumeurs bénignes hormono-dépendantes (adénomyose) sont susceptibles de se développer chez la femme (18).

### DÉFICITS IMMUNITAIRES

Les dioxines toxiques induisent la régression accélérée du thymus chez de jeunes animaux. Elles sont responsables d'un état relatif d'immunodéficience (19). Les phoques et d'autres animaux dont la chaîne alimentaire se trouve polluée en mer Baltique en sont les victimes (20).

### CHLORACNÉ

Les dioxines s'accumulent facilement dans les lipides du sébum. Elles sont responsables d'une comédo-génèse et d'une forme particulière d'acné appelée chloracné (21, 22). Cette pathologie a été la première conséquence spectaculaire chez les enfants et adolescents victimes de l'accident de Seveso (23). C'est ce qui a aussi dramatiquement défiguré Viktor Yushchenko. C'est en fait l'aspect de son visage révélé par les médias qui a été à l'origine de la suspicion de l'implication de dioxines dans l'empoisonnement (2). Dans ce cas bien précis, un seul épisode d'intoxication alimentaire fomenté par des services secrets auraient abouti au tableau clinique si impressionnant.

Comme des dioxines activent l'effet du facteur de croissance «Epidermal Growth Factor» (EGF) qui provoque la formation de multiples comédon et leur rupture, cette dernière initiatrice d'une réaction inflammatoire. Les lésions cutanées sont extraordinairement papulo-pustuleuses lorsque l'intoxication est sévère. Des doses filées de dioxines entraînent vraisemblablement la formation d'une kérose ou de comédon sur les zones séborrhéiques du corps. La biopsie de surface au cyanoacrylate et l'examen de la peau avec une caméra fonctionnant en lumière ultraviolette (Fig. 1) pourraient être utiles dans le cadre d'un dépistage de personnes exposées au risque d'une intoxication par le TCDD (24, 25).

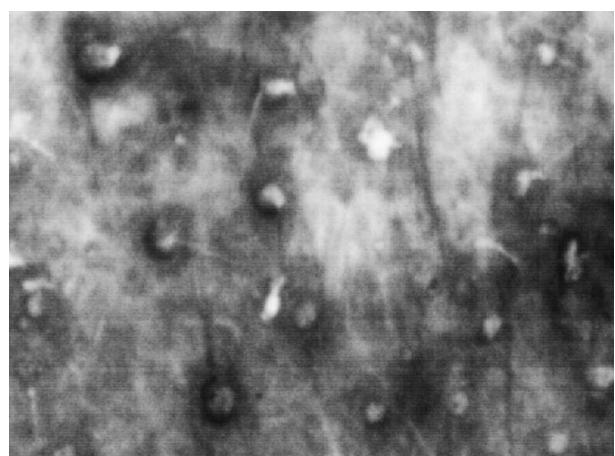


Fig. 1 : Multiples comédon habitant tous les ostiums folliculaires en cas d'intoxication par le TCDD. Aspect sous lumière ultraviolette.

## PATHOLOGIES TUMORALES

Les dioxines et notamment la 2,3,7,8 tétrachlorodibenzodioxine sont considérées comme des cancérogènes indirects. La TCDD se fixe à un récepteur cellulaire – Ah receptor – pour former un complexe qui se lie à une protéine, l’Ah receptor nuclear translocator (Arnt). L’ensemble s’associe à l’ADN activant l’expression des gènes codant pour les enzymes cytochromes P450 capables de former des métabolites réactifs responsables de mutagénicité et cancérogénicité. Ce mécanisme biochimique de toxicité provoqué par induction enzymatique pourrait également justifier l’effet tératogène de la TCDD chez la souris et l’action foetotoxique chez le rat, le lapin et la souris (26). Les dioxines favorisent également la progression de certaines néoplasies par le biais d’un effet stimulant celui de l’EGF, d’une immunodépression relative et/ou d’une dérégulation hormonale. Chez l’animal, les cancers touchent plus particulièrement le foie, les poumons, les cavités orale et nasale, la thyroïde, le thymus et la peau (27-29).

Diverses études épidémiologiques ont été menées chez l’Homme exposé professionnellement ou accidentellement aux dioxines. Les plus pertinentes rapportent un accroissement du risque relatif pour divers sarcomes, lymphomes et quelques carcinomes, en particulier pulmonaires et hépatiques (30-35). D’autres études portant plus spécifiquement sur des patients atteints de sarcomes et de lymphomes non-hodgkiniens indiquent un risque relatif doublé ou triplé chez les agriculteurs utilisant des herbicides contaminés par des dioxines (36-38). Il est possible que certains cas de mycosis fongoïde soient attribuables aux pesticides avec dioxines.

Des cancers hormono-dépendants tels ceux du sein, des testicules et de la prostate pourraient être favorisés par certaines dioxines (33, 39). Ces craintes n’ont pas reçu à ce jour une confirmation scientifique irréfutable. Il est cependant un indice épidémiologique qui attire l’attention. La plupart des cancers d’organes hormono-dépendants surviennent plus fréquemment chez des individus consommant régulièrement et en abondance des graisses animales.

## CONCLUSION

L’ épouvantail dioxine devrait être perçu de manière plus rationnelle et plus scientifique pour éviter l’amalgame fait dans les médias. De nos jours encore, les connaissances scientifiques peinent beaucoup à vaincre la citadelle du dogme et de l’amalgame alarmiste bâtie par de nombreux

médias. La distinction entre la dioxine (TCDD) et les dioxines toxiques devrait être mieux respectée. Le risque toxique étant alors défini, la problématique clinique en serait éclairée.

## RÉFÉRENCES

1. Stellman JM, Stellman SD, Christian R, et al.— The extent and patterns of usage of Agent Orange and other herbicides in Vietnam. *Nature*, 2003, **422**, 681-687.
2. Castellani F.— Yushchenko’s acne points to dioxin poisoning. *News@nature.com*, 23/11/2004.
3. Paigen B.— Dioxins and dioxin-like chemicals. *Pest People Nat*, 1999, **1**, 33-52.
4. Piérard GE, Hermanns JF, Hermanns-Lê T, Piérard-Franchimont C.— Petit vade-mecum de la dioxine et alias. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 655-658.
5. Schecter A, Startin J, Wright C, et al.— Congener-specific levels of dioxins and dibenzofurans in U.S. food and estimated daily dioxin-toxic equivalent intake. *Environ Health Persp*, 1994, **102**, 962-966.
6. Papke O, Ball M, Lis ZA, et al.— PCDD/PCDF in whole blood samples of unexpected persons. *Chemosphere*, 1989, **19**, 941-948.
7. Orband JE, Stanley JS, Schwemberger JG, et al.— Dioxins and dibenzofurans in adipose tissue of the general U.S. population and selected subpopulations. *Am J Public Health*, 1994, **84**, 439-445.
8. Schecter A, Furst P, Furst C, et al.— Chlorinated dioxins and dibenzofurans in human tissue from general populations : a selective review. *Environ Health Persp*, 1994, **102**, suppl.1, 159-171.
9. Piérard GE.— La guerre et la médecine d’une culture de paix. 1- Quand s’ouvrent les portes du temple de Janus. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 785-787.
10. Piérard GE.— La guerre et la médecine d’une culture de paix. 3- Synopsis des armes chimiques. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 49-52.
11. Piérard GE.— La guerre et la médecine d’une culture de paix. 5- Synopsis des armes non létale. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 176-178.
12. Bernard A.— Les risques de la désinformation scientifique. *Object Rech*, 2002, **25**, 17-18.
13. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM.— Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Persp*, 1993, **101**, 378-384.
14. Roegner RH, Grubbs WD, Lustick MB, et al.— *Air force health study : an epidemiological investigation of health effects in air force personnel following exposure to herbicides*. Serum dioxin analysis of 1987 examination results NTIS 1991, AD A-237, 516-524.
15. Peterson RE, Theobald HM, Kimmel GL.— Developmental and reproductive toxicity of dioxins and related compounds : cross-species comparisons. *Crit Rev Toxicol*, 1993, **23**, 283-335.
16. Egeland GM, Sweeney MH, Fingerhut MA, et al.— Total serum testosterone and gonadotropin in workers exposed to dioxin. *Am J Epidemiol*, 1994, **139**, 272-281.
17. Gray LE, Kelce WR, Monosson E, et al.— Exposure to TCDD during development permanently alters reproductive function in male Long Evans rats and hamsters : reduced ejaculated and epididymal sperm numbers and

- sex accessory gland weights in offspring with normal androgenic status. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1995, **131**, 108-118.
18. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, et al.— Endometriosis in Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fund Appl Toxicol*, 1993, **21**, 433-441.
19. Birnbaum L.— Workshop on perinatal exposure to dioxin-like compounds. V. Immunologic effects. *Environ Health Persp*, 1995, **103**, suppl 2, 157-160.
20. Ross P, De Swart R, Reijnders P, et al.— Contaminant-related suppression of delayed-type hypersensitivity and antibody responses in harbor seals fed herring from the Baltic Sea. *Environ Health Persp*, 1995, **103**, 162-167.
21. Bond GG, McLaren EA, Brenner FE.— Incidence of chloracne among chemical workers potentially exposed to chlorinated dioxins. *J Occup Med*, 1989, **31**, 771-774.
22. Flagothier C, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Acnés paroxystiques. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 177-179.
23. Caputo R, Monti M, Ermacora E, et al.— Cutaneous manifestations of tetrachlorodibenzo-p-dioxin in children and adolescents : follow-up 10 years after the Seveso, Italy, accident. *I Am Acad Dermatol*, 1988, **19**, 812-819.
24. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Goffin V.— Digital image analysis of microcomedones. *Dermatology*, 1995, **190**, 99-103.
25. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— *Comedogenicity*. In : *Methods for claim support in cosmetology*. Ed. par P. Elsner, H.F. Merk et H.I. Maibach, Publ. Springer Verlag, Berlin, 1999, 272-278.
26. Fillet P, Cantacuzène J.— Académie des Sciences – CADAS.- *Dioxin and its analogues*. Joint report n° 4, septembre 1994.
27. Kociba RJ, Keyes DG, Beyer JE, et al.— Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *J Toxicol Appl Pharmacol*, 1978, **46**, 279-303.
28. Della Porta G, Dragani TA, Sozzi G.— Carcinogenic effects of infantile and long-term 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin treatment in the mouse. *Tumorigenesis*, 1987, **73**, 99-107.
29. Rao MS, Subbaro V, Prasad JD, et al.— Carcinogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the Syrian golden hamster. *Carcinogenesis*, 1988, **9**, 1677-1679.
30. Kuratsune M, Kheda M, Nakamura Y, et al.— *A cohort study on mortality of Yusho patients* : a preliminary report. In : Miller RW, et al (eds). *Unusual occurrences as clues to cancer etiology*. Tokyo Japan Sci, Soc, Press/Taylor & Francis, 1988, 61-68.
31. Zober A, Messerer P, Huber P.— Thirty-four-year mortality follow-up of BASF employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after the 1953 accident. *Int Arch Occup Environ Health*, 1990, **62**, 139-157.
32. Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA, et al.— Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *New Engl J Med*, 1991, **324**, 212-218.
33. Manz A, Berger J, Dwyer JH, et al.— Cancer mortality among workers in a chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet*, 1991, **338**, 959-964.
34. Saracci R, Kogevinas M, Bertazzi PA, et al.— Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *Lancet*, 1991, **338**, 1027-1032.
35. Bertazzi A, Pesatori AC, Consonni D, et al.— Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. *Epidemiology*, 1993, **4**, 398-406.
36. Smith AH, Perce NE, Fisher DO, et al.— The New Zealand soft tissue sarcoma case control study : interview findings concerning phenoxyacetic acid exposure. *Chemosphere*, 1983, **12**, 565-571.
37. Smith AH, Pearce NE, Fisher DO, et al.— Soft tissue sarcoma and exposure to phenoxyherbicides and chlorophenols in New Zealand. *J Natl Cancer*, 1984, **73**, 1111-1117.
38. Eriksson M, Hardell L, Adami HO.— Exposure to dioxins as a risk factor for soft tissue sarcoma, a population-based case-control study. *J Natl Cancer*, 1990, **82**, 486-490.
39. Kuratsune M, Ikeda M, Nakamura Y, et al.— A cohort study on mortality of «Yusho» patients : a preliminary report. *Int Symp Princess Takamatsu Cancer Res Fund*, 1987, **18**, 61-66.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, B-4000 Liège,  
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be