

REPONSE

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et de l'Institut de veille sanitaire

relative à l'exposition aux dioxines via le lait maternel et à la possibilité de définir une valeur limite de précaution résultant d'un consensus scientifique

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et l'Institut de Veille Sanitaire ont été saisis le 3 janvier 2002¹ sur le problème de l'exposition aux dioxines via le lait maternel afin de savoir si une valeur limite de précaution, résultant d'un consensus scientifique peut être définie. Cette demande s'inscrit dans le contexte d'une forte préoccupation des mères allaitant vivant au voisinage d'un incinérateur rejetant dans l'air des taux élevés de dioxines.

D'où viennent les dioxines ?

Les dioxines² (nom général qui recouvre plusieurs entités chimiques voisines : les PCDD -75 congénères dioxines- et les PCDF -135 congénères furanes) apparaissent notamment au cours de la combustion de matériaux organiques tels que lors de l'incinération de déchets domestiques ou industriels. Elles sont peu hydrosolubles, très stables (rémanentes), très peu bio-dégradables (biopersistantes). Elles présentent donc une grande capacité à pénétrer dans les cellules vivantes et un fort potentiel d'accumulation dans les tissus graisseux et dans les chaînes trophiques (bioaccumulation et biomagnification). Les évaluations de risque prennent habituellement en compte 7 congénères de dioxines et 10 congénères de furanes. Les résultats sont exprimés par rapport au congénère le plus toxique, la 2,3,7,8 TCDD, généralement en picogrammes d'équivalent toxique (TEQ) par gramme de matière grasse (pg TEQ/g MG).

Dans le cas d'émissions atmosphériques (adsorption sur les poussières), les particules chargées en dioxines se déposent à la surface des végétaux et sur les sols. Les végétaux constituent donc des marqueurs des retombées atmosphériques, les sols représentant la mémoire des contaminations. Les particules riches en dioxines se déposent sur la cuticule à la surface des végétaux (peu d'influence de la pluie ou du lavage) et seront absorbées par les ruminants qui concentreront ensuite les dioxines dans leurs graisses. Les dioxines fixées dans les sols ne sont pas absorbées par les racines des végétaux, mais peuvent contaminer les animaux par ingestion directe. En terme de concentration, les niveaux en dioxines dans les végétaux (y compris les graisses végétales) sont en général faibles, alors que les graisses animales sont en général plus contaminées. De ce fait, les produits laitiers et les viandes riches en graisses, en particulier les abats, ainsi que les œufs, sont susceptibles d'être contaminés.

La voie majeure de l'exposition humaine est l'alimentation qui représente 90 % à 98 % des apports, les autres voies dont l'inhalation ne représentant que de 2 à 10 %.

Données toxicologiques

De nombreuses études ont été conduites sur les animaux de laboratoire pour évaluer les différents effets toxiques des dioxines selon les doses administrées et les durées d'exposition.

Parmi les effets rapportés chez l'animal de laboratoire comme consécutifs à des expositions aiguës, subaiguës et chroniques, on peut citer le développement de certains cancers, des effets sur la

¹ Saisine n° 2002-SA-0006

² L'Afssa a publié un rapport en juin 2000 "Dioxines : données de contamination et d'exposition de la population française" disponible sur son site internet.

reproduction (baisse de la fertilité, rôle de perturbateur endocrinien) et le développement (fœtotoxicité et tératogénicité), une immunotoxicité, une neurotoxicité, des altérations des systèmes enzymatiques hépatiques, ...

L'activité cancérogène observée chez l'animal, ainsi qu'un certain nombre d'observations rapportées par des études épidémiologiques (même si celles-ci restent encore discutées) sur l'augmentation du nombre de certains cancers chez des personnes exposées, sont à l'origine du classement de la 2,3,7,8 TCDD (l'un des 7 congénères de dioxines) en tant que "cancérogène pour l'homme" (groupe 1) par le Centre International de Recherche sur le Cancer en 1997. Chez l'homme, l'exposition à de très fortes doses induit le développement d'une chloracné et des excès de risque de cancer n'ont été évoqués que dans des populations très exposées (plus de 100 à 1000 fois la dose moyenne de la population générale) et, de plus, à des mélanges complexes ; les effets des faibles doses restent cependant à mieux cerner.

A ce jour, aucune des dioxines n'a été trouvée génotoxique (mutagène), ce qui explique le choix du modèle d'évaluation des risques conduisant à la définition d'une Dose Journalière Tolérable (DJT).

La cancérogénicité des autres congénères de dioxines et furanes et la tératogénicité de l'ensemble de ces molécules restent suspectées mais ne sont pas définitivement démontrées par les études épidémiologiques en raison, notamment, de la complexité des expositions et de la durée de latence nécessaire avant l'apparition de symptômes liés à une exposition à de faibles doses. D'une façon générale, les résultats actuellement disponibles ne sont cependant pas évocateurs d'un fort potentiel cancérogène ou tératogène de ces produits pour l'homme, les animaux utilisés pour les études expérimentales semblant présenter une sensibilité plus grande vis-à-vis de ces substances.

A l'heure actuelle, les recherches portent surtout sur les effets endocriniens touchant les hormones sexuelles et thyroïdiennes et sur le développement neuro-comportemental de l'enfant.

Les études expérimentales chez l'animal montrent que les effets biologiques ou toxicologiques des dioxines sont liés aux niveaux d'exposition. Chez l'homme, la demi-vie de ces composés dans l'organisme est d'environ 7 ans et la charge corporelle tend à croître avec l'âge du fait d'une exposition quotidienne à long terme.

Données épidémiologiques chez l'enfant

Plusieurs études épidémiologiques ont étudié la relation entre la charge corporelle en dioxines et/ou PCB³ de la mère (reflétée par les concentrations sanguines ou dans le lait) et des effets éventuels sur l'enfant.

Au Japon et à Taiwan, suite à deux accidents de contamination alimentaire (huile de riz contaminée lors du processus de production et présentant des taux aux alentours de 1000 mg de PCB/kg et de 5 mg de furanes/kg), les enfants, allaités ou non, nés de mères dont la charge corporelle était de l'ordre de 2 à 3 µg TEQ/kg de poids corporel (basés sur les furanes et les PCB dioxin-like), présentaient des altérations sévères du développement. Il a été observé un retard de croissance intra-utérin, un poids plus faible à la naissance, une hyper-pigmentation, une augmentation des infections cutanées et respiratoires, des altérations du développement neuro-comportemental et sexuel et une altération du développement des dents de lait (Rogan *et al.* 1988, Chen *et al.* 1992, Chen et Hsu 1994). Il convient de préciser cependant que le niveau extrêmement élevé de contamination enregistré dans ces études n'est pas représentatif des niveaux de contamination environnementale susceptibles d'être observés en dehors de tout épisode accidentel.

D'autres études épidémiologiques internationales ont étudié les effets chez l'enfant d'une exposition environnementale aux dioxines et/ou aux PCB (Feeley et Brouwer 2000) : 3 études longitudinales aux Etats-Unis (Michigan, Caroline du Nord, Oswego), 1 étude suédoise, 1 étude finlandaise, 2 études hollandaises (Rotterdam/Groningen, Amsterdam), 1 étude allemande et 1 étude japonaise .

³ Les PCB (polychlorobiphényles) sont des substances industrielles présentes en tant que contaminants de l'environnement, indépendamment de tout processus d'incinération.

Les études américaines (Michigan), suédoise et finlandaise portaient sur les effets staturo-pondéraux et psychomoteurs d'enfants selon la consommation maternelle de poissons pouvant être riches en PCB. Bien que présentant parfois des résultats contradictoires, elles montrent globalement un effet sur le poids de naissance en relation avec l'exposition aux PCB.

L'étude⁴ de Rotterdam-Groningen réalisée aux Pays-Bas de 1990 à 1992 est intéressante dans la mesure où elle a étudié de façon plus précise l'effet de l'allaitement maternel. Elle concernait 418 mères et enfants : la moitié des enfants était allaitée et l'autre nourrie au lait maternisé. Les concentrations en dioxines et PCB dans le lait maternel allaient de 25 à 155 pg TEQ/g MG (valeur moyenne : 60 pg TEQ/g MG pour dioxines +PCB et 30 pg TEQ/g MG pour les seules dioxines). Les enfants allaités du groupe le moins exposé (inférieur à la moyenne) présentaient à 7 mois de meilleurs résultats aux tests psychomoteurs que les enfants nourris au biberon. Cependant, bien que cet effet positif n'ait pas été observé dans le groupe le plus exposé (supérieur à la moyenne), les résultats des tests psychomoteurs des enfants allaités n'étaient pas différents de ceux des enfants du groupe témoin (nourris au biberon).

Sur cette même population d'enfants, le développement neurologique et cognitif a été suivi à 18, 42 mois et 6 ans (Boersma et Lanting 2000). Les résultats indiquent un effet négatif modéré de l'exposition prénatale aux PCB sur le développement neurologique et cognitif de l'enfant jusqu'à l'âge scolaire. Toutefois, ils montrent aussi que l'allaitement maternel compense les effets adverses des PCB et dioxines sur le développement. Ainsi, un effet négatif de l'exposition prénatale sur le résultat de l'examen neurologique a été observé chez les enfants nourris au lait maternisé, mais pas chez ceux qui étaient allaités. En dépit d'une exposition plus importante aux PCB et dioxines dans le lait maternel, il a été observé un effet bénéfique de l'allaitement maternel à 18, 42 mois et 6 ans, visible en terme de qualité des mouvements et sur les tests de développement cognitif.

Le léger déficit neuro-psychomoteur rapporté dans cette étude serait dû à une exposition prénatale *in utero* plutôt qu'à une exposition post-natale via le lait maternel. Dans le groupe le plus exposé les résultats montrent aussi un poids plus faible à la naissance et une altération du taux de certaines hormones thyroïdiennes.

Dans une autre étude, réalisée également aux Pays-Bas (Amsterdam), l'exposition a été quantifiée par la détermination des concentrations en dioxines dans le lait maternel (durée d'allaitement au moins 3 mois) et diverses hormones thyroïdiennes ont été dosées. Les enfants classés dans deux groupes d'exposition [faibles expositions, m=18,6 pg TEQ/g MG (8,7-28,0 pg TEQ/g) et fortes expositions, m=37,5 pg TEQ/g (29,2-62,7 pg TEQ/g)] ne montraient pas, pour le groupe le plus exposé, de diminution de poids à la naissance mais des altérations du taux de certaines hormones thyroïdiennes et des paramètres neuro-comportementaux (altérations parfois différentes de celles observées dans l'étude de Rotterdam-Groningen) par comparaison avec le groupe le moins exposé.

Si, au travers de ces études, l'association entre, d'une part, l'exposition *in utero* aux dioxines et/ou aux PCB et, d'autre part, l'altération des hormones thyroïdiennes et de certains paramètres neuro-comportementaux semble cohérente, elle n'a néanmoins pas été constamment retrouvée dans d'autres études (Abraham, 2000 ; Matsuura, 2000). Les connaissances sur les mécanismes d'action des dioxines, sur les transporteurs et les récepteurs thyroïdiens et sur les récepteurs spécifiques du tissu cérébral ont progressé au cours des dernières années. Cependant, les résultats concernant les différences de concentrations d'hormones thyroïdiennes des nouveau-nés de mères ayant des charges corporelles relativement importantes de dioxines et PCB ne permettent pas de conclusions définitives au regard de l'interprétation physiopathologique.

Concernant d'éventuels effets sur le système immunitaire, l'augmentation du nombre de lymphocytes ou les modifications de l'activité du complément observée à Seveso ne permet pas d'en déduire clairement que les dioxines aient un effet sur le système immunitaire.

En résumé, dans certaines études, l'exposition *in utero* aux dioxines et PCB a été retrouvée associée à des effets sur le développement comprenant un faible poids de naissance, des modifications des niveaux d'hormones thyroïdiennes et un retard des fonctions psychomotrices et cognitives. Cependant, à l'exception des deux cas accidentels liés à la contamination d'huile de riz, ces effets

⁴ Etudes publiées en 1995 et 1996 et reprises dans le rapport n° 529102007 du RIVM de novembre 1997

restent modérés et généralement dans les variations habituelles de la population. Ces effets sont associés à la charge corporelle de la mère en dioxines et PCB. Peu, voire aucun effet, n'a été retrouvé associé avec l'allaitement maternel seul.

Données d'exposition

L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et le CAREPS, à la demande de la DGS et de l'ADEME, a coordonné une étude⁵ visant à connaître les teneurs en dioxines dans le lait maternel en France. Cette étude, conduite en 1998 et 1999, en collaboration avec les lactarium français, qui portait sur 244 échantillons de lait provenant de mères primipares et âgées de moins de 35 ans, montre que la concentration moyenne est de 16,43 pg TEQ/g MG (6,5 – 34,3 pg TEQ/g MG). Ces résultats peuvent être rapprochés de ceux d'une étude allemande de 1998 qui portait sur 69 échantillons de lait de femmes primipares dans lesquels les taux de dioxines mesurés allaient de 4,7 à 28,9 pg TEQ/g MG (moyenne : 12,54 pg TEQ/g MG).

Une tâche de coopération scientifique demandée par la Commission européenne, qui avait pour objectif d'estimer l'exposition de la population européenne aux dioxines, fait ressortir que, entre 1995 et 1999 la concentration moyenne du lait des femmes variait, selon les pays, entre 8 et 16,5 pg TEQ/g MG (3 pays), qu'entre 1990 et 1994 cette concentration variait entre 10 et 25 pg TEQ/g MG (7 pays) et qu'avant 1990 les concentrations moyennes atteignaient des teneurs de 18 à 34 pg TEQ/g MG (5 pays). Cette étude met en évidence une très nette décroissance des taux de contaminations environnementales, due notamment à la réduction des émissions atmosphériques des incinérateurs.

L'étude de Patandin et coll (1999) estime l'exposition alimentaire aux PCB et dioxines de l'enfance à l'âge adulte. Elle indique que l'allaitement maternel pendant des périodes de 3 et 6 mois correspond respectivement à environ 7 % et 12 % de l'apport alimentaire cumulé de dioxines et PCB jusqu'à 25 ans.

Charge corporelle en dioxines et lait maternel

Du fait de l'accumulation des dioxines dans les graisses, la séquestration de ce contaminant et l'imprégnation humaine sont le résultat de l'exposition tout au long de la vie. On observe ainsi que le niveau d'imprégnation chez les femmes, mesuré par le taux de dioxines dans le lait maternel, est d'autant plus élevé qu'elles sont âgées au moment de la naissance de leur premier enfant. La teneur en dioxines est *a priori* plus importante dans le lait maternel des femmes primipares. La plupart des études européennes, en particulier l'étude InVS/CAREPS, qui visait à évaluer l'exposition par l'allaitement, portait sur des femmes primipares afin de se situer dans des conditions reflétant l'exposition cumulée.

Données relatives à l'allaitement

Le lait de femme est un aliment évolutif ; les changements de composition au cours de la lactation (colostrum, lait de transition, lait définitif) et de la tétée (lait plus riche en lipides en fin de tétée) sont utiles à l'enfant dont les systèmes enzymatiques ne sont pas encore à maturité à la naissance.

De nombreuses études ont été faites, principalement aux Etats-Unis, pour évaluer les bénéfices de l'allaitement maternel. Les avantages principaux avancés dans ces études seraient les suivants :

- avantages psychoaffectifs. L'allaitement au sein favorise une intimité corporelle plus étroite entre la mère et l'enfant et des stimulations sensorielles intenses qui renforcent les échanges nécessaires au développement affectif et psychologique de l'enfant ;
- avantages immunologiques. L'importance des anticorps spécifiques du lait de femme protège l'enfant des agents pathogènes de son environnement. Il est évoqué notamment une moindre fréquence des infections respiratoires, digestives, des otites et des allergies. Par ailleurs, les protéines du lait humain sont très peu ou non allergéniques pour le nouveau né et le nourrisson ;
- avantages nutritifs, digestifs et métaboliques. Le lait de femme contient beaucoup moins de protéines (8 à 10g/l) que le lait de vache (40 g/l). Des études américaines évoquent l'intérêt de l'allaitement maternel dans la prévention de l'obésité et de l'hypertension artérielle. Il semblerait

⁵ Etude sur les dioxines et les furanes dans le lait maternel en France. Mai 2000. InVS, Careps, Ademe.

qu'un excès de protéine dans la petite enfance augmenterait le risque d'obésité à l'âge adulte. De plus, le lait maternel apporte au nouveau né des nutriments directement assimilables qu'il n'est pas encore capable de métaboliser en raison de l'immaturité de son système enzymatique. La faible teneur en sels minéraux contribue à réduire les risques de déshydratation en cas de diarrhée ou de fièvre.

Le plus important dans les études de ces dernières décennies concerne l'intérêt des acides gras poly-insaturés à chaîne longue (C₂₂) pour la croissance neuronale et rétinienne des bébés. Aucun lait de mammifères terrestre autre que le lait de femme n'en contient et les effets de la supplémentation des laits artificiels pour nourrissons en ces éléments n'ont pas donné de résultats probants.

Situation de Gilly-sur-Isère dans ce contexte

Après la constatation d'une pollution aux dioxines aux abords de l'usine d'incinération des ordures ménagères à Gilly sur Isère (activité suspendue depuis le 24 octobre 2001), les teneurs en dioxines mesurées dans le lait de vache, les végétaux, les sols et l'air atmosphérique indiquent la présence d'une contamination environnementale importante au regard des teneurs maximales fixées au niveau européen.

Des dosages de dioxines ont été réalisés dans le lait de 11 femmes volontaires vivant au voisinage de l'incinérateur à Gilly et depuis des périodes variables. En raison du faible nombre d'échantillons et de l'absence d'un protocole expérimental défini, indispensable à la réalisation de telles études, les résultats obtenus ne peuvent pas être utilisés à des fins d'évaluation d'exposition de la population résidant dans cette zone. Cependant, il peut être noté que les quelques résultats disponibles se situent dans la fourchette des données européennes (Tâche SCOOP) et nationales (étude InVS/CAREPS).

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments⁶ et l'Institut de veille sanitaire estiment que l'examen de l'ensemble des données actuellement disponibles ne permet pas, sur le fondement d'une argumentation scientifique étayée, de définir une valeur limite de précaution pour les dioxines dans le lait maternel.

Il est en effet observé que :

- les études conduites dans différents pays plaident en faveur de bénéfices de l'allaitement pour le développement de l'enfant (nutritionnels, digestifs, immunologiques et psycho-affectifs) ;
- dans l'étude de Rotterdam-Groningen, il n'est pas mis en évidence d'effets négatifs remettant en cause ces bénéfices et attribuables à l'exposition aux dioxines et aux PCB via le lait maternel, dans les différentes populations suivies par rapport aux enfants nourris par le lait maternel. Il convient de noter que l'OMS, en 1998, soulignait que les légers effets observés dans les études étaient associés à une exposition trans-placentaire plutôt qu'à une exposition par la lactation ; en dépit de la contamination du lait maternel, elle renouvelait ses recommandations vis-à-vis des effets bénéfiques de l'allaitement maternel ;
- dans les études rapportées ci-dessus, les populations étaient le plus souvent exposées à des mélanges hétérogènes de dioxines et PCB sur les plans qualitatif et quantitatif ; il est en conséquence difficile d'attribuer les effets observés spécifiquement à l'une ou l'autre de ces familles de substances.

Les quelques données disponibles relatives aux teneurs en dioxines dans le lait de femmes vivant au voisinage de l'incinérateur de Gilly sur Isère, même si elles ne peuvent être considérées comme

⁶ après consultation du Comité d'expert spécialisé "Résidus et contaminants chimiques et physiques, présidé par François André, réuni le 20 février 2002, de Marie Thirion (médecin pédiatre) et de Denis Bard (laboratoire d'études et de recherche en environnement et santé - ENSP)

représentatives d'une exposition de la population locale, restent dans les fourchettes des résultats des études nationale et européennes⁷.

Afin d'apporter des éléments de réponse à ces situations de contamination environnementale, il serait souhaitable de mettre en place une enquête épidémiologique *nationale* d'imprégnation aux dioxines (voire également aux PCB) dans le lait maternel et éventuellement dans les lipides sanguins chez l'homme. Les facteurs contributifs de l'exposition des populations aux dioxines (consommation d'aliments auto-produits, résidence à proximité d'un incinérateur...) pourraient ainsi être mieux connus. Restreinte à une échelle locale, la réalisation d'une telle enquête se heurterait à des limites méthodologiques, en particulier de puissance statistique, pour en tirer des conclusions en termes épidémiologiques, mais pourrait cependant permettre de disposer de données utiles aux évaluations qui pourraient devoir être conduites à l'avenir dans des situations d'exposition particulière aux dioxines.

Le Directeur général de l'Agence française de
sécurité sanitaire des aliments

Le Directeur général de l'Institut
de veille sanitaire

Martin HIRSCH

Jacques DRUCKER

⁷ Il convient de plus de noter certaines difficultés de comparaison des données chiffrées en raison de la diversité et de l'évolution des méthodologies dans l'expression des résultats.

Bibliographie

Abraham K., Pöpke O., Wahn U. and Helge H., No measurable changes of biological parameters in breast-fed infants due to POP background exposure. *Organohalogen Compounds*, 2000, 48 : 143-144.

AFSSA, Dioxines : données de contamination et d'exposition de la population française. Rapport AFSSA, juin 2000. (Disponible sur www.afssa.fr).

Auestad N *et al.*, Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a double-masked, randomised, parallel, prospective, multivariate study, *Pediatrics*, 2001, 108(2) : 372-381.

Boersma ER and Lanting Cl. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins. Consequences for long-term neurological and cognitive development of the child lactation. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2000; 478 : 271-287.

Chen YC, Guo YL, Hsu CC, Rogan WJ, Cognitive development of Yucheng (oil disease) children prenatally exposed to heat degraded PCBs, *J Am Med Assoc.*, 1992, 268 : 3213-3218.

Chen YC and Hsu CC, Effects of prenatal exposure to PCBs on the neurological function of children, a neuropsychological and neurophysiological study, *Develop. Med. Child Neurol.*, 1994, 36 : 312-320.

Cuijpers CEJ, Zeilmaker MJ, Van der Mole GW, Slob W and Lebret E, Development in infant exposure to dioxins, furans and PCBs in breast milk and potential health consequences, in the Netherlands, RIVM. Report n° 529102007, November 1997.

European Commission, Report on tasks for scientific cooperation – Assessment of dietary intake of dioxins and related PCBs by the population of EU Member States. June 2000.

Feeley M. and Brouwer A. Health risks to infants from exposure to PCBs, PCDDs and PCDFs. *Food Additives and Contaminants*. 2000 ; 17 (4) : 325-333.

Hanson, L A., Human milk and host defence: immediate and long-term effects, *Acta Paediatr*, 1999, 88 : 42-6.

InVS, CAREPS, ADEME, Etude sur les dioxines et les furanes dans le lait maternel en France. Mai 2000. ISBN 2-11-091490-4. <http://www.invs.sante.fr>.

JECFA, Summary of the fifty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert committee on Food additives. Rome, 5-14 June 2001.

Kurlak, LO. Stephenson, TJ., Plausible explanations for effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on neonates, *Arch. Dis. childhood*, 1999, 80 : 148-154.

Lucas, A *et al.*, Efficacy and safety of long chain polyunsaturated fatty acid supplementation of infant-formula milk: a randomised trial, *The lancet*, 1999, 354 : 1948-1954.

Le TN, Johannsson A, Impact of chemical warfare with agent orange on women's reproductive lives in Vietnam : a pilot study, *Reprod. Health Matters*, 2001, 9(18) : 156-164.

Matsuura N, Tada H., Kondo N., Nakamura Y. and Masatoshi M, Effects of dioxins and Polychlorinated Biphenyls (PCBs) on thyroid function in infants born in Japan-Report from research on environmental health. *Organohalogen Compounds*, 2000, 48 : 145-148.

Patandin S., Dagnelie P.C., Mulder P.G.H. *et al.* Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from infancy until adulthood : a comparison between breast-feeding, toddler, and long-term exposure. *Environ. Health Persp.* 1999 ; 107 (1) : 45-51.

Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL et al., Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants, Taiwan Science, 1988, 241 : 334-336.

WHO, Executive summary - Assessment of the health risk of dioxins : re-evaluation of the tolerable daily intake. WHO consultation May 25-29 1998, Geneva, Switzerland.