

8

Effets sur la reproduction et le développement

L'effet toxique de la 2,3,7,8-TCDD ayant été au premier plan lors de l'accident de Seveso, cette dioxine a rapidement fait l'objet de nombreuses recherches expérimentales destinées à mettre en évidence et à comprendre son éventuelle action sur la croissance et le développement.

Pour l'étude de la toxicité sur le développement animal, comme en biologie moléculaire, la 2,3,7,8-TCDD rassemble le plus de connaissances du fait de sa grande affinité pour le récepteur Ah. Cependant, en plus des effets d'activation du récepteur AhR il existe probablement des modulations de ces effets, quand l'organisme en développement est exposé à des mélanges de PCDD, PCDF et d'autres molécules « *dioxin like* ». Prévoir l'effet de tels mélanges en les modélisant par le seul TEQ (équivalent toxique) est réducteur.

D'après les premières études menées sur la 2,3,7,8-TCDD, deux particularités de la toxicité développementale sont apparues :

- l'extraordinaire différence de sensibilité aux effets entre espèces (McNulty, 1985), au sein d'une même espèce et parmi les différentes souches (Huuskonen et coll., 1994) ;
- l'étroitesse de la fenêtre du calendrier de l'organogenèse dans laquelle l'administration de 2,3,7,8-TCDD peut produire les effets tératogènes caractéristiques (Couture et coll., 1990).

À la suite de ces travaux, ont émergé un certain nombre de modèles expérimentaux qui ont été étudiés de façon approfondie. Les récents progrès des outils de la biologie moléculaire, appliqués à l'étude de ces modèles, ont permis de mieux comprendre les mécanismes par lesquels la 2,3,7,8-TCDD exerce sa toxicité sur la croissance et le développement.

Les effets ont été étudiés à des doses inférieures aux doses toxiques pour les animaux adultes ; l'exposition des mères à des doses toxiques empêchant la survenue de grossesses menées à terme et l'observation de la descendance (Gray et coll., 1995).

Il faut noter qu'une plus grande résistance des adultes à la toxicité de la 2,3,7,8-TCDD n'est pas associée linéairement à une plus grande résistance de leur descendance aux effets tératogènes de ce toxique (Huuskonen et coll., 1994 ; Chahoud et coll., 1999).

Concernant les effets anatomiques, ce sont les rongeurs qui ont principalement été étudiés. Les anomalies les plus étudiées sont : l'apparition de fente palatine, d'hydronéphrose, de malformations de l'appareil reproducteur, de défauts dans la formation des dents.

Pour le développement cognitif et comportemental, ont été étudiés le comportement sexuel des rongeurs, leur faculté d'apprentissage, ainsi que les fonctions mentales et cognitives des singes.

D'autres résultats ont été obtenus sur des espèces différentes allant de la truite (Hornung et coll., 1998 ; Abnet et coll., 1999), au poulet (Alonso et coll., 1998).

Pour le présent chapitre, les différents effets des dioxines sur le développement animal sont parcourus en suivant le cycle du développement : fécondation, nidification, organogenèse, développement. Ces étapes sont rappelées à la figure 8.1

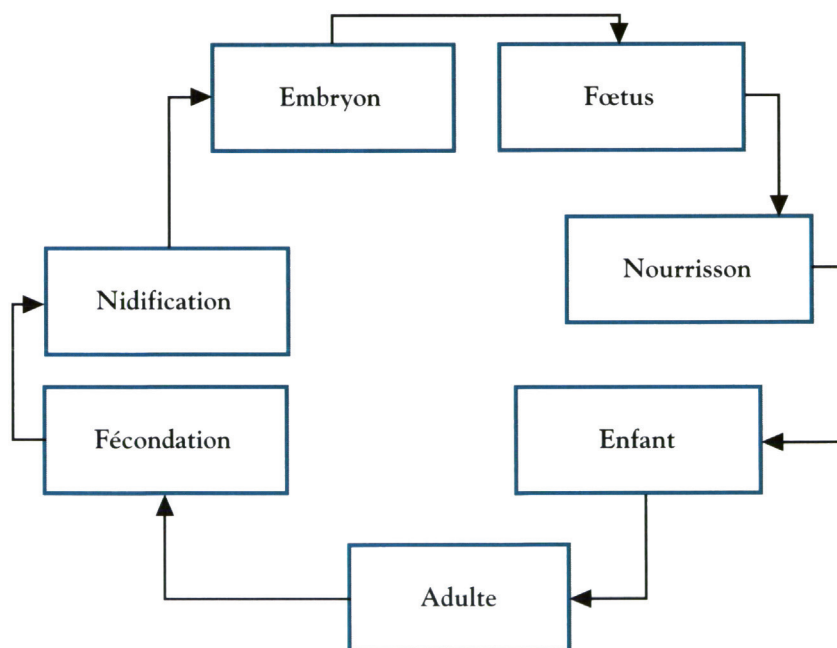


Figure 8.1 : Cycle du développement

Fécondation-fertilité

Chez les rongeurs, les effets sur la descendance d'une exposition *in utero* à la 2,3,7,8,TCDD sont différents suivant le sexe. Chez le rat mâle, une diminution du nombre de spermatozoïdes par éjaculat, ainsi qu'une diminution du

volume et de la fréquence de ceux-ci apparaissent, mais sans que cela porte atteinte à sa fertilité ni à la croissance de sa descendance (Gray et coll., 1995 ; Sommer et coll., 1996). Il n'est pas rapporté d'anomalies génétiques viables.

En revanche, chez la rate et la souris femelle les modifications de l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînent une réduction de la fertilité sans observation de déficits génétiques chez les nouveau-nés (Chaffin et coll., 1996 ; Theobald et coll., 1997). Cet effet peut persister pendant plusieurs générations chez le hamster (Wolf et coll., 1999).

Des études, peu nombreuses sur le sujet, il ressort que le déroulement de la fécondation ne semble pas perturbé à la dose de 2 µg de 2,3,7,8-TCDD/kg (Wolf et coll., 1999).

Nidification

Les techniques avancées de biologie moléculaire (réactions par polymérisation de chaîne, PCR) ont permis de suivre dès les premières divisions de l'œuf fécondé, l'apparition du récepteur *arylhydrocarbon* (Ah) dans l'embryon. Le récepteur Ah est présent dans l'ovule non fécondé (apport maternel), sa synthèse *de novo* par l'œuf fécondé est détectable dès le stade de huit cellules (Aliverti et coll., 1982 ; Blankenship et coll., 1993). En cas d'exposition d'œufs fécondés à la 2,3,7,8-TCDD avant la nidification, la cavité blastocœle se forme plus précocement que chez les témoins (Faqi et coll., 1998).

En ce qui concerne la nidification proprement dite, il semble que l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD aux doses non toxiques pour l'adulte entraîne peu d'échecs (Giavini et coll., 1982 ; Blankenship et coll., 1993).

Le pourcentage de perte fœtale précoce augmente avec la dose administrée à la mère. Il devient très important quand les doses administrées s'approchent des doses toxiques pour l'adulte de l'espèce considérée (McNulty et coll., 1985).

Le rôle des perturbations du contexte hormonal chez la mère comme cause de l'échec de la nidification semble être prépondérant (Rogan et coll., 1999), quoiqu'une toxicité vasculaire intraplacentaire ait aussi été décrite (Hurst et coll., 1998).

Organogénèse

Plusieurs modèles expérimentaux ont émergé à partir des travaux de recherche menés dans de nombreuses directions.

Le modèle d'apparition de fente palatine chez les rongeurs a été le mieux étudié et les dernières avancées ayant permis de comprendre assez finement le

mécanisme des troubles de l'organogenèse dus à la dioxine, ce modèle sera décrit en détail. Les effets sur le rein et le thymus seront aussi évoqués. Les effets sur l'organogenèse dentaire seront détaillés en raison des effets semblables constatés dans l'espèce humaine. Les effets sur le développement sexuel, la thyroïde, et la croissance intra-utérine seront aussi rapportés.

Fente palatine

Les fentes palatines sont connues pour être une manifestation précoce de problèmes d'organogenèse liés chez les rongeurs à des substances aussi différentes que la vitamine A (Abbott et Pratt, 1991) ou l'hydrocortisone (Ballard et coll., 1977). Il était donc naturel que la 2,3,7,8-TCDD, dont l'action tératogénique était soupçonnée, ait été étudiée dans ce cadre.

L'étude de l'apparition des fentes palatines avait par ailleurs été entamée par les embryologistes qui cherchaient à comprendre le mécanisme de fusion des bourgeons palatins, conçus comme un modèle d'organogenèse par mort cellulaire programmée. Les études histologiques et anatomiques ont montré que la mort programmée des cellules épithéliales n'est pas le mécanisme qui permet la fusion des cellules mésodermiques des bourgeons palatins. Les cellules épithéliales ne présentent pas d'apoptose (Shuler et coll., 1992), et ont la possibilité de se transformer en cellules mésenchymateuses (Fitchett et coll., 1989).

D'après les études anatomiques on constate que la vitamine A et l'hydrocortisone causent une fente palatine d'un type anatomiquement différent de celle obtenue lors d'administration de 2,3,7,8-TCDD. Les fentes palatines en rapport avec une exposition à la vitamine A ou à l'hydrocortisone sont dues en fait à une croissance insuffisante du mésenchyme des bourgeons palatins, empêchant la mise en contact des bourgeons eux-mêmes (Abbott et Birnbaum, 1989), alors que la 2,3,7,8-TCDD n'empêche pas la mise en contact des épithéliums des bourgeons palatins. Toutefois, malgré ce contact, la disparition de la membrane basale et la dédifférenciation des cellules épithéliales ne se produisent pas (Pratt et coll., 1984), et en conséquence les mésenchymes ne peuvent fusionner.

Les rôles du récepteur Ah, du récepteur des glucocorticoïdes, du récepteur de l'acide rétinoïque, de différents facteurs de croissance épithéliaux ont été étudiés en combinaison avec l'exposition aux trois substances, 2,3,7,8-TCDD, vitamine A et hydrocortisone.

Différentes séries d'expériences ont été menées, en associant les toxiques et en recherchant les effets antagonistes ou synergiques de leur action.

Les résultats de ces différentes expériences montrent que la 2,3,7,8-TCDD et l'acide rétinoïque administrés ensemble donnent des fentes palatines de type acide rétinoïque s'ils sont administrés au jour gestationnel 10, et des fentes palatines de type « dioxine » s'ils sont administrés au jour 12. Les fentes

palatines dans un cas comme dans l'autre sont obtenues pour des doses de 2,3,7,8-TCDD et de vitamine A bien inférieures à celles nécessaires quand un seul toxique est appliqué : il y a donc un effet synergique (Abbott et Birnbaum, 1989 ; Birnbaum et coll., 1989). La 2,3,7,8-TCDD inhibe l'induction par l'acide rétinoïque de gènes codant pour des récepteurs (protéines) impliqués dans la voie d'action de la vitamine A (Weston et coll., 1995), ainsi que l'expression du facteur de croissance épithélial (EGF) et des facteurs de croissance transformants TGF α , TGF β (Abbott et Birnbaum, 1990b). La 2,3,7,8-TCDD et les glucocorticoïdes administrés ensemble donnent de manière synergique des fentes palatines de type glucocorticoïde (Abbott, 1995). La 2,3,7,8-TCDD et les glucocorticoïdes, séparément ou ensemble, altèrent l'expression du facteur de croissance épithélial (EGF) et des facteurs de croissance transformants (TGF β 1 et TGF β 2) ainsi que la présence de leurs récepteurs réciproques, AhR et GR.

Les souris qui n'expriment pas le récepteur Ah ne sont pas sensibles à l'action tératogène de la 2,3,7,8-TCDD (Peters et coll., 1999). Il est connu par d'autres études que l'effet toxique de la 2,3,7,8-TCDD sur la souris migre avec le locus Ah (Poland et Glover, 1979).

La 2,3,7,8-TCDD, du fait de sa capacité, par sa liaison avec le récepteur Ah, à modifier directement ou indirectement (par son action sur les récepteurs des glucocorticoïdes ou de l'acide rétinoïque) l'expression de facteurs de croissance (EGF, TGF α et β) impliqués dans l'organogenèse, induit des malformations palatines chez la souris.

Il a été montré que les cellules palatines chez l'humain réagissent *in vitro* comme celles de la souris (Abbott et Pratt, 1987) mais étaient, comme les cellules du rat, 200 fois moins sensibles à la 2,3,7,8-TCDD que les lignées sensibles de souris (Abbott et Birnbaum, 1991). Ceci est cohérent avec les études récentes montrant que les cellules de palais humains expriment 350 fois moins d'ARNm d'AhR que les cellules de souris sensibles (Abbott et coll., 1999).

Hydronéphrose

L'hydronéphrose résultant de l'exposition de souris à la 2,3,7,8-TCDD a été étudiée (Abbott et Birnbaum, 1990a ; Couture-Haws et coll., 1991) comme les fentes palatines. Les études ont conduit aux mêmes conclusions (Couture et coll., 1990 ; Abbott et Birnbaum, 1990a ; Peters et coll., 1999), l'hydronéphrose étant consécutive à une prolifération anormale de l'épithélium urétéral, liée à des perturbations dans la production du facteur de croissance épithélial. Cette prolifération entraîne une hydronéphrose par obstruction mécanique (Abbott et coll., 1987).

Atrophie thymique

De manière systématique les études décrivent une atrophie thymique suite à l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD et ceci même chez les espèces qui possèdent une résistance importante aux autres manifestations toxiques de la 2,3,7,8-TCDD (Huuskonen et coll., 1994). La toxicité de la 2,3,7,8-TCDD nécessite la présence du récepteur Ah (Staples et coll., 1998). Les effets de cette toxicité thymique sur les réactions d'hypersensibilité à l'albumine bovine se maintiennent jusqu'à l'âge adulte, alors que d'autres réponses immunitaires ne sont pas affectées (Gehrs et coll., 1997 ; Gehrs et Smialowicz, 1997 ; Gehrs et Smialowicz, 1999).

Effets sur les dents

À cheval sur la vie fœtale et sur le développement postnatal, les dents sont un modèle intéressant pour l'étude des effets tératogènes de toxiques, entre autres parce qu'elles gardent la trace des perturbations même mineures de la formation de l'émail et de la dentine.

La formation des dents passe par un stade bourgeon, cupule, cloche. L'organisation des adamantoblastes et des odontoblastes est primordiale pour assurer une formation de la dentine et de l'émail, les dents sont dès le départ innervées (Mohamed et Atkinson, 1983).

Les recherches sur l'organogenèse des dents ont montré que le facteur de croissance épithélial (EGF) et son récepteur jouent un rôle important dans l'organogenèse de la dent, chez les rongeurs (Wise et coll., 1992 ; Thesleff et Nieminen, 1996) comme chez l'homme (Fantoni et coll., 1997).

Les perturbations de l'organogenèse dentaire dues à une exposition à la 2,3,7,8-TCDD ont été décrites (Aulerich et coll., 1988) et vont de l'absence d'émail à une désorganisation très importante de tout le tissu dentaire empêchant la formation de la dent (Alaluusua et coll., 1993). Comme pour les bourgeons palatins, le facteur de croissance épithélial est impliqué dans l'organogenèse (Partanen et coll., 1985 ; Abbott et Pratt, 1988 ; Shroff et coll., 1996).

La possibilité d'avoir des souris qui n'expriment pas le récepteur du facteur de croissance épithélial a permis de réaliser des recherches fines sur l'influence de la 2,3,7,8-TCDD sur l'organogenèse de la dent et les facteurs de croissance impliqués. Les résultats de ces recherches sont résumés dans le tableau 8.I (d'après Partanen et coll., 1985 ; Thesleff et coll., 1987 ; Partanen et coll., 1998).

Le récepteur du facteur de croissance épithélial n'est pas nécessaire à une organogenèse normale de la dent, son absence empêche la 2,3,7,8-TCDD d'exprimer son effet tératogène. Un ajout de facteur de croissance épithélial ralentit la croissance des dents chez la souris normale et, chez cette même

Tableau 8.1 : Influence de la 2,3,7,8-TCDD sur l'organogénèse de la dent chez la souris, importance du récepteur à l'EGF et facteurs de croissance impliqués

	Matrice émail	Prédentine	Odontoblaste	Améloblaste	Morphologie
Contrôle EGFr (+/+)	+	+	organisé	polarisé	cuspidé
Contrôle EGFr (-/-)	+	+	organisé	polarisé	cuspidé
2,3,7,8-TCDD 1µM EGFr (+/+)	absente	prédentine	désorganisé	dépolarisé	perturbée +++
2,3,7,8-TCDD 1µM EGFr (-/-)	présente	dentine	organisé	polarisé	perturbée +
Contrôle+EGF EGFr (+/+)	+ fine	+	organisé, + tard	polarisé + tard	cuspidé
Contrôle+EGF EGFr (-/-)	+	+	organisé	polarisé	cuspidé
2,3,7,8-TCDD 1µM + EGF EGFr (+/+)	présente	dentine	organisé	polarisé	perturbée+
2,3,7,8-TCDD 1µM + EGF EGFr (-/-)	présente	dentine	organisé	polarisé	perturbée+

Le mécanisme par lequel la 2,3,7,8-TCDD agit n'est pas encore bien compris car le récepteur du facteur de croissance épithélial n'est pas présent sur les améloblastes.

D'autres facteurs tel le facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales (GDNF), le facteur de croissance nerveux (NGF), le facteur neurotrophique cérébral (BDNF), les neurotrophines 3 et 4 (NT3, NT4) interviennent dans l'organogénèse des dents (Nosrat et coll., 1996 ; Luukko et coll., 1996, 1997 ; Nosrat et coll., 1998 ; Bouwman et coll., 2000). Sans doute, lorsque l'agencement de ces différents facteurs sera mieux connu, le mécanisme d'action de la 2,3,7,8-TCDD sur l'organogénèse dentaire sera-t-il mieux élucidé.

Il a pu être démontré que les tissus humains impliqués dans l'organogénèse de la dent se comportaient comme les modèles animaux (Thesleff et coll., 1987 ; Bellone et coll., 1990 ; Christensen et coll., 1993 ; Fantoni et coll., 1997) et que l'exposition humaine aux doses environnementales pouvait être mise en relation chez l'enfant nourri au sein avec l'apparition d'un déficit dans l'émail des première prémolaires (Alaluusua et coll., 1996, 1999).

Développement de la morphologie sexuelle

Un autre organe cible de l'action de la 2,3,7,8-TCDD dont l'activité anticeptogénique est connue, est le développement des organes sexuels.

Chez le rat mâle, les recherches ont montré que l'exposition périnatale affecte le statut androgénique de l'état de fœtus à celui d'adulte. Les organes les plus

sensibles sont la prostate (Roman et Peterson, 1998 ; Roman et coll., 1998a) et l'épididyme (Gray et coll., 1995 ; Sommer et coll., 1996). L'exposition *in utero* et/ou par l'allaitement montre que le système reproducteur est chez le rat, de loin, le système le plus sensible à la 2,3,7,8-TCDD (Mably et coll., 1992a ; Roman et Peterson, 1998). L'atteinte de la prostate ainsi que la diminution des spermatozoïdes dans l'éjaculat ne nuisent pourtant pas à la capacité reproductive du rat mâle exposé (Mably et coll., 1992a et b ; Roman et coll., 1998a et b).

La souris mâle semble moins affectée (Theobald et Peterson, 1997). La féminisation du comportement chez les souris exposées *in utero* est accentuée par l'exposition par l'allaitement (Bjerke et Peterson, 1994).

Chez le porc mâle, la régulation du récepteur œstrogénique est perturbée par la 2,3,7,8-TCDD et cela peut participer à la cryptorchidie constatée chez les porcs exposés (Barthold et coll., 1999).

Chez la rate, les recherches montrent que l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD entraîne une atrophie vaginale (Flaws et coll., 1997) tandis que les ovaires ne semblent pas atteints.

Toujours chez la rate, les œstrogènes sériques sont diminués (Chaffin et coll., 1997) sans que l'axe hypothalamo-hypophysaire paraisse être en cause. On observe aussi chez les rates exposées une diminution du nombre de follicules entrant en maturation (Heimler et coll., 1998). Le partage entre l'influence des facteurs de croissance et le rôle de l'activité antiœstrogénique de la 2,3,7,8-TCDD est en discussion. Les relations entre ces différents acteurs du développement relèvent plus de l'analyse combinatoire que de relations linéaires (Birnbaum, 1995).

Développement thyroïdien

Les atteintes du métabolisme thyroïdien sont surtout le fait des PCB ou de situations dans lesquelles est décrit un mélange de PCB et de dioxines.

Atteinte générale

De manière constante, les travaux de la littérature décrivent des petits poids chez les fœtus exposés à la 2,3,7,8-TCDD, ce fait étant relié négativement à la dose reçue par la mère.

Développement neurologique

La maturation du système nerveux central et les fonctions mentales supérieures d'apprentissage sont les dernières grandes fonctions à se mettre en place avant la puberté et l'acquisition des comportements reproducteurs. Ces fonctions ont été étudiées chez le rat (Thiel et coll., 1994 ; Seo et coll., 1999) et chez le singe rhésus (Schantz et coll., 1992).

Chez le singe rhésus, il n'y a pas de différence entre les exposés et les non exposés du point de vue de leur poids de naissance ou de leur croissance.

Les tests suivants ne montrent pas de différence entre les deux groupes : *fine motor control (Hamilton search)* ; *global performance in delayed spatial attention (DSA)*.

En revanche, lorsque l'apprentissage d'une position (ou forme ou couleur) associée à une récompense est suivi d'une autre séance où la situation opposée est récompensée, un effet de l'exposition à des taux environnementaux de 2,3,7,8-TCDD a pu être mis en évidence. Ces tests explorent la capacité à apprendre et à réagir, à s'adapter à une évolution des situations apprises. Le nombre de tests nécessaires pour changer le premier apprentissage est, de manière surprenante, associé positivement à l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD en ce qui concerne les situations spatiales et négativement en ce qui concerne les couleurs. En d'autres termes, la dioxine serait néfaste, dans ce test, à l'apprentissage lié à l'espace mais favoriserait l'apprentissage lié aux couleurs et aux formes (Schantz et coll., 1989). Une dissociation de ce type a aussi été décrite pour des singes exposés aux PCB (Schantz et coll., 1989).

Les singes rhésus nouveau-nés semblent moins toniques et le comportement des mères vis-à-vis des nouveau-nés exposés à la 2,3,7,8-TCDD (comportement très protecteur) rappelle celui des mères vis-à-vis des petits exposés au plomb (Schantz et coll., 1986). Cette hypotonie ne dure pas puisque les nouveau-nés exposés deviennent les meneurs de chahuts (Schantz et coll., 1992).

Chez les rats (Seo et coll., 1999), il a été montré que le test de participation spatiale est favorisé par l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD alors que le test qui implique les couleurs est moins bien réussi. De plus, les rats exposés réussissent moins bien à tenir en équilibre sur un bâton en mouvement (Thiel et coll., 1994). Le test de stimulation par les amphétamines montre que les rats exposés réagissent moins que les contrôles (Thiel et coll., 1994).

Maturation et comportement sexuel

La maturation et le comportement sexuel ont été principalement étudiés chez les rongeurs. Les déficits constatés à la naissance (voir organogenèse) vont se maintenir et s'exprimer pendant et après la puberté.

Chez les mâles

Le statut hormonal des rats mâles exposés *in utero* à la 2,3,7,8-TCDD montre une réduction de la testostérone plasmatique, pendant et après la gestation (Cooke et coll., 1998).

Les paramètres dépendants de la présence des androgènes plasmatiques comme la distance ano-génitale sont eux aussi réduits. La descente testiculaire

est retardée, la prostate et les vésicules séminales sont de poids inférieur à la normale à tous les stades du développement sexuel (Mably et coll., 1992c), le développement pubertaire est par ailleurs retardé.

La testostérone plasmatique, comme la 5-alpha-dihydrotestostérone, restent basses dans un contexte d'hormones hypophysaires maintenues normales.

La démasculinisation comportementale est mesurée par le retard pubertaire (Gray et coll., 1997a), et par le retard des intromissions, les délais plus importants avant éjaculation, les positions de lordose, etc. Cette démasculinisation ne semble pas en relation avec des modifications anatomiques cérébrales car il n'est pas montré de différences dans le volume des noyaux cérébraux qui présentent une différenciation sexuelle chez le rat (Bjerke et coll., 1994a). La production de spermatozoïdes est abaissée et cet effet se produit pour des doses d'exposition chez la mère parmi les plus basses testées chez le rat.

Le hamster est aussi et pareillement sensible à la 2,3,7,8-TCDD en ce qui concerne le développement sexuel (Wolf et coll., 1999), la souris est plus résistante à cet effet de la 2,3,7,8-TCDD (Theobald et Peterson, 1997).

Chez les femelles

L'ouverture vaginale est retardée, l'organogenèse perturbée par la 2,3,7,8-TCDD entraîne dans un pourcentage supérieur à 50 % l'apparition d'une fente clitoridienne et l'existence de corde fibreuse en travers de l'ouverture vaginale, gênant l'intromission et provoquant des saignements lors de celle-ci (Flaws et coll., 1997 ; Gray et coll., 1997b). Un comportement de retrait a été observé qui pourrait s'expliquer par des raisons anatomiques.

Hypothermie

Les hamsters et les rats exposés à la 2,3,7,8-TCDD ont une température centrale systématiquement moins élevée que les contrôles et cet effet est indépendant de perturbations du métabolisme basal (Gordon et coll., 1996).

En conclusion, l'état actuel des connaissances sur l'effet de la 2,3,7,8-TCDD sur le développement animal permet de relever les points suivants : la 2,3,7,8-TCDD, par la stimulation du récepteur Ah, entraîne des perturbations dans l'expression de facteurs de croissance impliqués dans l'organogenèse animale ; son action perturbe l'émission des signaux endocrines et paracrines indispensables à la réalisation séquentielle de stades de l'organogenèse ; les études *in vitro* montrent que les mêmes messagers paracrines sont en œuvre dans l'espèce humaine, les tissus humains étant moins sensibles que ceux des rongeurs à l'effet de la 2,3,7,8-TCDD.

La perturbation de l'ordonnement de l'émail dentaire chez les rongeurs et sa confirmation *in vitro* chez l'homme, données cohérentes avec les observations recueillies chez les enfants allaités par leur mère, devrait être retenue comme étant un effet adverse observé dans l'organogenèse de l'espèce humaine.

Étant donné que les facteurs de croissance perturbés par la 2,3,7,8-TCDD sont aussi impliqués dans l'organogenèse et l'organisation du système nerveux central, il serait imprudent de considérer que la 2,3,7,8-TCDD n'a pas d'effets sur le développement du système nerveux central et certaines fonctions cognitives, bien qu'il n'existe pas de preuve expérimentale animale ou humaine de relation de causalité suffisante à ce sujet.

BIBLIOGRAPHIE

ABBOTT BD, BIRNBAUM LS, PRATT RM. TCDD-induced hyperplasia of the ureteral epithelium produces hydronephrosis in murine fetuses. *Teratology* 1987, **35** : 329-334

ABBOTT BD, PRATT RM. Human embryonic palatal epithelial differentiation is altered by retinoic acid and epidermal growth factor in organ culture. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1987, **7** : 241-265

ABBOTT BD, PRATT RM. EGF receptor expression in the developing tooth is altered by exogenous retinoic acid and EGF. *Dev Biol* 1988, **128** : 300-304

ABBOTT BD, BIRNBAUM LS. Cellular alterations and enhanced induction of cleft palate after coadministration of retinoic acid and TCDD. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989, **99** : 287-301

ABBOTT BD, BIRNBAUM LS. Effects of TCDD on embryonic ureteric epithelial EGF receptor expression and cell proliferation. *Teratology* 1990a, **41** : 71-84

ABBOTT BD, BIRNBAUM LS. TCDD-induced altered expression of growth factors may have a role in producing cleft palate and enhancing the incidence of clefts after coadministration of retinoic acid and TCDD. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990b, **106** : 418-432

ABBOTT BD, BIRNBAUM LS. TCDD exposure of human embryonic palatal shelves in organ culture alters the differentiation of medial epithelial cells. *Teratology* 1991, **43** : 119-132

ABBOTT BD, HELD GA, WOOD CR, BUCKALEW AR, BROWN JG, SCHMID J. AhR, ARNT, and CYP1A1 mRNA quantitation in cultured human embryonic palates exposed to TCDD and comparison with mouse palate *in vivo* and in culture. *Toxicol Sci* 1999, **47** : 62-75

ABBOTT BD, PRATT RM. Retinoic acid alters epithelial differentiation during palatogenesis. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1991, **11** : 315-325

ABBOTT BD. Review of the interaction between TCDD and glucocorticoids in embryonic palate. *Toxicology* 1995, **105** : 365-373

- ABNET CC, TANGUAY RL, HEIDEMAN W, PETERSON RE. Transactivation activity of human, zebrafish, and rainbow trout aryl hydrocarbon receptors expressed in COS-7 cells : greater insight into species differences in toxic potency of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxin, dibenzofuran, and biphenyl congeners. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999, **159** : 41-51
- ALALUUSUA S, LUKINMAA PL, POHJANVIRTA R, UNKILA M, TUOMISTO J. Exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*para*-dioxin leads to defective dentin formation and pulpal perforation in rat incisor tooth. *Toxicology* 1993, **81** : 1-13
- ALALUUSUA S, LUKINMAA PL, KOSKIMIES M, PIRINEN S, HOLTTPA P et coll. Developmental dental defects associated with long breast feeding. *Eur J Oral Sci* 1996, **104** : 493-497
- ALALUUSUA S, LUKINMAA PL, TORPPA J, TUOMISTO J, VARTIAINEN T. Developing teeth as biomarker of dioxin exposure. *Lancet* 1999, **353** : 206
- ALIVERTI V, BONANOMI L, GIAVINI E, LEONE VG, MARIANI L, PRATI M et coll. Embryotoxic effects of 5-hydroxytryptamine during the peri-implantation period in the rat. *Biol Reprod* 1982, **27** : 1231-1237
- ALONSO KR, PEDEN-ADAMS MM, LIU JY, CHARBONNEAU C, HENSHEL D, DICKERSON RL. Effects of *in ovo* exposure to 2,3,7,8-TCDD on F1 generation adult chickens (*Gallus gallus*). *Chemosphere* 1998, **37** : 1873-1883
- AULERICH RJ, BURSIAJ SJ, NAPOLITANO AC. Biological effects of epidermal growth factor and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on developmental parameters of neonatal mink. *Arch Environ Contam Toxicol* 1988, **17** : 27-31
- BALLARD PD, HEARNEY EF, SMITH MB. Comparative teratogenicity of selected glucocorticoids applied ocularly in mice. *Teratology* 1977, **16** : 175-180
- BARTHOLD JS, KRYGER JV, DERUSHA AM, DUEL BP, JEDNAK R, SKAFAR DF. Effects of an environmental endocrine disruptor on fetal development, estrogen receptor(alpha) and epidermal growth factor receptor expression in the porcine male genital tract. *J Urol* 1999, **162** : 864-871
- BELLONE C, BARNI T, PAGNI L, BALBONI GC, VANNELLI GB. Growth factors in human tooth development. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1990, **66** : 231-238
- BIRNBAUM LS, HARRIS MW, STOCKING LM, CLARK AM, MORRISSEY RE. Retinoic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin selectively enhance teratogenesis in C57BL/6N mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989, **98** : 487-500
- BIRNBAUM LS. Developmental effects of dioxins and related endocrine disrupting chemicals. *Toxicol Lett* 1995, **82-83** : 743-750
- BJERKE DL, BROWN TJ, MACLUSKY NJ, HOCHBERG RB, PETERSON RE. Partial demasculinization and feminization of sex behavior in male rats by *in utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin is not associated with alterations in estrogen receptor binding or volumes of sexually differentiated brain nuclei. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994, **127** : 258-267
- BJERKE DL, PETERSON RE. Reproductive toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in male rats : different effects of *in utero* versus lactational exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994, **127** : 241-249

- BLANKENSHIP AL, SUFFIA MC, MATSUMURA F, WALSH KJ, WILEY LM. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) accelerates differentiation of murine preimplantation embryos *in vitro*. *Reprod Toxicol* 1993, **7** : 255-261
- BOUWMAN P, GOLLNER H, ELSASSER HP, ECKHOFF G, KARIS A, GROSVELD F et coll. Transcription factor Sp3 is essential for post-natal survival and late tooth development. *EMBO J* 2000, **19** : 655-661
- CHAFFIN CL, PETERSON RE, HUTZ RJ. *In utero* and lactational exposure of female Holtzman rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin : modulation of the estrogen signal. *Biol Reprod* 1996, **55** : 62-67
- CHAFFIN CL, TREWIN AL, WATANABE G, TAYA K, HUTZ RJ. Alterations to the pituitary-gonadal axis in the peripubertal female rat exposed *in utero* and through lactation to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Biol Reprod* 1997, **56** : 1498-1502
- CHAHOU D I, LIGENSA A, DIETZEL L, FAQI AS. Correlation between maternal toxicity and embryo/fetal effects. *Reprod Toxicol* 1999, **13** : 375-381
- CHRISTENSEN LR, MOLLGARD K, KJAER I, JANAS MS. Immunocytochemical demonstration of nerve growth factor receptor (NGF-R) in developing human fetal teeth. *Anat Embryol* 1993, **188** : 247-255
- COOKE GM, PRICE CA, OKO RJ. Effects of *in utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on serum androgens and steroidogenic enzyme activities in the male rat reproductive tract. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998, **67** : 347-354
- COUTURE LA, HARRIS MW, BIRNBAUM LS. Characterization of the peak period of sensitivity for the induction of hydronephrosis in C57BL/6N mice following exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1990, **15** : 142-150
- COUTURE-HAWS L, HARRIS MW, MCDONALD MM, LOCKHART AC, BIRNBAUM LS. Hydronephrosis in mice exposed to TCDD-contaminated breast milk : identification of the peak period of sensitivity and assessment of potential recovery. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991, **107** : 413-428
- FANTONI G, BARNI T, GLORIA L, REPICE F, BELLONE C, VANNELLI GB. Characterization and localization of epidermal growth factor receptors in human developing tooth. *Ital J Anat Embryol* 1997, **102** : 21-32
- FAQI AS, DALSENTER PR, MERKER HJ, CHAHOU D I. Reproductive toxicity and tissue concentrations of low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in male offspring rats exposed throughout pregnancy and lactation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998, **150** : 383-392
- FITCHETT JE, HAY ED. Medial edge epithelium transforms to mesenchyme after embryonic palatal shelves fuse. *Dev Biol* 1989, **131** : 455-474
- FLAWS JA, SOMMER RJ, SILBERGELD EK, PETERSON RE, HIRSHFIELD AN. *In utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) induces genital dysmorphogenesis in the female rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997, **147** : 351-362
- GEHRS BC, SMIALOWICZ RJ. Alterations in the developing immune system of the F344 rat after perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin I. [correction of II]. Effects on the fetus and the neonate [published erratum appears in *Toxicology* 1998, **130** : 69]. *Toxicology* 1997, **122** : 219-228

GEHRS BC, RIDDLE MM, WILLIAMS WC, SMIALOWICZ RJ. Alterations in the developing immune system of the F344 rat after perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin : II. Effects on the pup and the adult [published erratum appears in *Toxicology* 1998, **130** : 71]. *Toxicology* 1997, **122** : 229-240

GEHRS BC, SMIALOWICZ RJ. Persistent suppression of delayed-type hypersensitivity in adult F344 rats after perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicology* 1999, **134** : 79-88

GIAVINI E, PRATI M, VISMARA C. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin administered to pregnant rats during the preimplantation period. *Environ Res* 1982, **29** : 185-189

GORDON CJ, YANG Y, GRAY LE JR. Autonomic and behavioral thermoregulation in golden hamsters exposed perinatally to dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996, **137** : 120-125

GRAY LE JR, KELCE WR, MONOSSON E, OSTBY JS, BIRNBAUM LS. 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

GRAY LE, OSTBY JS, KELCE WR. A dose-response analysis of the reproductive effects of a single gestational dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in male Long Evans Hooded rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997a, **146** : 11-20

GRAY LE, WOLF C, MANN P, OSTBY JS. *In utero* exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin alters reproductive development of female Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997b, **146** : 237-244

HEIMLER I, TREWIN AL, CHAFFIN CL, RAWLINS RG, HUTZ RJ. Modulation of ovarian follicle maturation and effects on apoptotic cell death in Holtzman rats exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) *in utero* and lactationally. *Reprod Toxicol* 1998, **12** : 69-73

HORNUNG MW, MILLER L, GOODMAN B, MELANCON MJ, PETERSON RE. Lack of developmental and reproductive toxicity of 2,3,3',4, 4'-pentachlorobiphenyl (PCB 105) in ring-necked pheasants. *Arch Environ Contam Toxicol* 1998, **35** : 646-653

HURST CH, ABBOTT BD, DEVITO MJ, BIRNBAUM LS. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in pregnant Long Evans rats : disposition to maternal and embryo/fetal tissues. *Toxicol Sci* 1998, **45** : 129-136

HUUSKONEN H, UNKILA M, POHJANVIRTA R, TUOMISTO J. Developmental toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in the most TCDD-resistant and -susceptible rat strains. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994, **124** : 174-180

LUUKKO K, MOSHNYAKOV M, SAINIO K, SAARMA M, SARIOLA H, THESLEFF I. Expression of neurotrophin receptors during rat tooth development is developmentally regulated, independent of innervation, and suggests functions in the regulation of morphogenesis and innervation. *Dev Dyn* 1996, **206** : 87-99

LUUKKO K, SUVANTO P, SAARMA M, THESLEFF I. Expression of GDNF and its receptors in developing tooth is developmentally regulated and suggests multiple roles in innervation and organogenesis. *Dev Dyn* 1997, **210** : 463-471

- MABLY TA, BJERKE DL, MOORE RW, GENDRON-FITZPATRICK A, PETERSON RE. *In utero* and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. 3. Effects on spermatogenesis and reproductive capability. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992a, **114** : 118-126
- MABLY TA, MOORE RW, GOY RW, PETERSON RE. *In utero* and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. 2. Effects on sexual behavior and the regulation of luteinizing hormone secretion in adulthood. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992b, **114** : 108-117
- MABLY TA, MOORE RW, PETERSON RE. *In utero* and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. 1. Effects on androgenic status. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992c, **114** : 97-107
- MCNULTY WP. Toxicity and fetotoxicity of TCDD, TCDF and PCB isomers in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Environ Health Perspect* 1985, **60** : 77-88
- MOHAMED SS, ATKINSON ME. A histological study of the innervation of developing mouse teeth. *J Anat* 1983, **136** : 735-749
- NOSRAT CA, FRIED K, EBENDAL T, OLSON L. NGF, BDNF, NT3, NT4 and GDNF in tooth development. *Eur J Oral Sci* 1998, **106** : 94-99
- NOSRAT CA, TOMAC A, LINDQVIST E, LINDSKOG S, HUMPEL C, STROMBERG I et coll. Cellular expression of GDNF mRNA suggests multiple functions inside and outside the nervous system. *Cell Tissue Res* 1996, **286** : 191-207
- PARTANEN AM, ALALUUSUA S, MIETTINEN PJ, THESLEFF I, TUOMISTO J et coll. Epidermal growth factor receptor as a mediator of developmental toxicity of dioxin in mouse embryonic teeth. *Lab Invest* 1998, **78** : 1473-1481
- PARTANEN AM, EKBLUM P, THESLEFF I. Epidermal growth factor inhibits morphogenesis and cell differentiation in cultured mouse embryonic teeth. *Dev Biol* 1985, **111** : 84-94
- PETERS JM, NAROTSKY MG, ELIZONDO G, FERNANDEZ-SALGUERO PM, GONZALEZ FJ, ABBOTT BD. Amelioration of TCDD-induced teratogenesis in aryl hydrocarbon receptor (AhR)-null mice. *Toxicol Sci* 1999, **47** : 86-92
- POLAND A, GLOVER E. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin : segregation of toxicity with the Ah locus. *Mol Pharmacol* 1979, **17** : 86-94
- PRATT RM, DENCKER L, DIEWERT VM. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-induced cleft palate in the mouse : evidence for alterations in palatal shelf fusion. *Teratog Carcinog Mutagen* 1984, **4** : 427-436
- ROGAN WJ, GLADEN BC, GUO YL, HSU CC. Sex ratio after exposure to dioxin-like chemicals in Taiwan. *Lancet* 1999, **353** : 206-207
- ROMAN BL, PETERSON RE. *In utero* and lactational exposure of the male rat to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin impairs prostate development. 1. Effects on gene expression. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998, **150** : 240-253
- ROMAN BL, POLLENZ RS, PETERSON RE. Responsiveness of the adult male rat reproductive tract to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin exposure : Ah receptor and ARNT expression, CYP1A1 induction, and Ah receptor down-regulation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998a, **150** : 228-239

ROMAN BL, TIMMS BG, PRINS GS, PETERSON RE. *In utero* and lactational exposure of the male rat to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin impairs prostate development. 2. Effects on growth and cytodifferentiation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998b, **150** : 254-270

SCHANTZ SL, LAUGHLIN NK, VAN VALKENBERG HC, BOWMAN RE. Maternal care by rhesus monkeys of infant monkeys exposed to either lead or 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Neurotoxicology* 1986, **7** : 637-650

SCHANTZ SL, LEVIN ED, BOWMAN RE, HEIRONIMUS MP, LAUGHLIN NK. Effects of perinatal PCB exposure on discrimination-reversal learning in monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 1989, **11** : 243-250

SCHANTZ SL, FERGUSON SA, BOWMAN RE. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on behavior of monkeys in peer groups. *Neurotoxicol Teratol* 1992, **14** : 433-446

SEO BW, SPARKS AJ, MEDORA K, AMIN S, SCHANTZ SL. Learning and memory in rats gestationally and lactationally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Neurotoxicol Teratol* 1999, **21** : 231-239

SHROFF B, KASHNER JE, KEYSER JD, HEBERT C, NORRIS K. Epidermal growth factor and epidermal growth factor-receptor expression in the mouse dental follicle during tooth eruption. *Arch Oral Biol* 1996, **41** : 613-617

SHULER CF, HALPERN DE, GUO Y, SANK AC. Medial edge epithelium fate traced by cell lineage analysis during epithelial-mesenchymal transformation *in vivo*. *Dev Biol* 1992, **154** : 318-330

SOMMER RJ, IPPOLITO DL, PETERSON RE. *In utero* and lactational exposure of the male Holtzman rat to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin : decreased epididymal and ejaculated sperm numbers without alterations in sperm transit rate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996, **140** : 146-153

STAPLES JE, MURANTE FG, FIORE NC, GASIEWICZ TA, SILVERSTONE AE. Thymic alterations induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin are strictly dependent on aryl hydrocarbon receptor activation in hemopoietic cells [published erratum appears in *J Immunol* 1999, **163** : 1092]. *J Immunol* 1998, **160** : 3844-3854

THEOBALD HM, PETERSON RE. *In utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin : effects on development of the male and female reproductive system of the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997, **145** : 124-135

THESLEFF I, NIEMINEN P. Tooth morphogenesis and cell differentiation. *Curr Opin Cell Biol* 1996, **8** : 844-850

THESLEFF I, PARTANEN AM, RIHTNIEMI L. Localization of epidermal growth factor receptors in mouse incisors and human premolars during eruption. *Eur J Orthod* 1987, **9** : 24-32

THIEL R, KOCH E, ULBRICH B, CHAHOUD I. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on the development of rat offspring. *Arch Toxicol* 1994, **69** : 79-86

WESTON WM, NUGENT P, GREENE RM. Inhibition of retinoic-acid-induced gene expression by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, **207** : 690-694

WISE GE, LIN F, FAN W. Localization of epidermal growth factor and its receptor in mandibular molars of the rat prior to and during prefunctional tooth eruption. *Dev Dyn* 1992, **195** : 121-126

WOLF CJ, OSTBY JS, GRAY LE JR. Gestational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) severely alters reproductive function of female hamster offspring. *Toxicol Sci* 1999, **51** : 259-264