

9

Activité cancérogène

D'abord caractérisée par sa haute toxicité comme impureté contaminante dans les agents défoliants utilisés au Viêtnam de 1965 à 1971, la 2,3,7,8-TCDD, éminemment stable et lipophile, est fréquemment dénommée « dioxine de Seveso » depuis l'accident de fabrication de 2,4,5-trichlorophénol survenu en Italie en 1976. Avec quelques autres cas plus ponctuels d'accidents industriels, ce sont essentiellement ces deux circonstances qui ont conduit à une exposition humaine importante et à la mise en œuvre d'expérimentations de toxicité et de cancérogenèse chez l'animal.

Malgré les nombreuses études qui continuent à être développées sur les activités tissulaires et cellulaires de la 2,3,7,8-TCDD, le nombre d'expérimentations de cancérogenèse publiées chez l'animal se limite à sept (tableau 9.1), si l'on exclut les résultats préliminaires non confirmés d'une expérimentation chez le poisson (Johnson et coll., 1992). Ces études de cancérogenèse ont classiquement été réalisées chez des rongeurs (trois chez le rat, trois chez la souris et une chez le hamster) par traitement chronique (régime) ou à doses répétées (gavages, injections intrapéritonéales ou sous-cutanées) sur des durées allant de 60 semaines à 2 ans et, dans une majorité d'études (5/7), avec des nombres suffisants d'animaux. Si ces conditions expérimentales sont en faveur de la significativité de ces tests, il est toutefois nécessaire de prendre en compte l'utilisation de faibles doses imposée par la haute toxicité à long terme de la 2,3,7,8-TCDD dont l'application à doses plus élevées se traduit par une létalité à plus ou moins long terme excluant toute observation de cancérisation.

Le premier constat qui ressort de ces expérimentations est l'absence, au-delà de la région buccale, de tumorigenèse du tube digestif, ainsi que le nombre restreint d'organes touchés. Parmi ceux-ci, le foie occupe incontestablement la première place. De ce fait, les effets cancérogènes de la 2,3,7,8-TCDD chez l'animal peuvent se résumer en deux volets : cancérisation hépatique et autres tumeurs.

Tableau 9.1 : Activité cancérigène de la 2,3,7,8-TCDD exprimée chez l'animal

Espèce	Lignée, sexe, N	Traitement (µg/kg)	Durée (S)	Organe	% de tumeurs	Référence
Rat	Sprague-Dawley m et f	0,001 ; 0,01 ; 0,1 ; 1/J	105	Foie	f : 40 (adénome + carcinome) m : ≈ 0 (ns)	Kociba et coll., 1978
				Poumon	f : 14	
				Langue/palais	8	
	Osborne-Mendel m et f	0,01 ; 0,05 ; 0,5 ; 2/S	104	Foie	f : 25 Témoins : 0 m : ≈ 0	NTP, 1982a
				Thyroïde	m : 20 (adénome folliculaire)	
	Sprague-Dawley m	1,75 ; 2,0 ; 1/S	60	Foie	0	Walker et coll., 1997
Souris	Swiss/H/Riop m	0,007 ; 0,7 ; 7,0 ; 1/S	52	Foie	47 md - 30 hd	Toth et coll. 1979
				Autres	0	
	B6C3F1 m et f	m : 0,01 ; 0,05 ; 0,5 ; 2/S f : 0,04 ; 0,2 ; 2,0 ; 2/S	104	Foie	m : 34 f : 13	NTP, 1982a
				Thyroïde	f : 10 m : 0	
	C57B1 × C3H m et f	2,5 ; 5,0 ; 1/S	52	Foie	f : 22 hd (adénomes) m : 66 hd (carcinomes)	Della Porta et coll., 1987
Hamster	Syrien doré m	50 ; 100 (sc, ip) ; 1/M 2 à 6 doses au total	-	Peau	21 hd (carcinomes cutanés)	Rao et coll., 1988

m : mâles ; f : femelles ; J : jour ; S : semaine ; M : mois ; md : dose moyenne ; hd : haute dose ; sc : sous-cutané ; ip : intrapéritonéal

Cancérisation hépatique

Tout en restant modérée en incidence par rapport à l'activité d'autres cancérigènes hépatiques, certes administrés à de beaucoup plus fortes doses, l'atteinte hépatique avec cancérisation est, avec une différence marquée de réponse liée au sexe, l'observation convergente des expérimentations menées par administration orale. Ainsi, dans leur étude qui fait référence en raison de sa confirmation par un double réexamen des coupes histologiques par deux groupes indépendants de pathologistes (Keenan et coll., 1991 ; Goodman et Sauer, 1992), Kociba et coll. (1978) ont enregistré chez le rat Sprague-Dawley un niveau de tumeurs hépatiques (adénomes plus carcinomes) de 40 % chez

les femelles alors que l'incidence chez les mâles n'était pas significativement plus élevée que chez les témoins. Si, par un niveau de nodules néoplasiques plus élevé chez les femelles que chez les mâles, une tendance analogue de susceptibilité différente entre les sexes était constatée, il faut noter qu'aucune tumeur hépatique constituée n'a été observée dans une expérimentation chez le rat Osborne-Mendel (NTP, 1982a).

Avec des incidences de tumeurs hépatiques pouvant atteindre 66 %, c'est une susceptibilité sexuelle inverse qui ressort des deux expérimentations chez la souris réalisées sur les deux sexes (NTP, 1982b ; Della Porta et coll., 1987) et où la plus grande sensibilité des mâles est nettement caractérisée. De ce point de vue, il est intéressant de remarquer que, dans l'expérimentation sur la souris B6C3F1 (NTP, 1982b), les femelles qui recevaient, à la même fréquence, des doses quatre fois plus élevées que les mâles, n'ont développé des tumeurs qu'à un niveau trois fois moindre. Bien que la troisième expérimentation chez la souris (Toth et coll., 1979) ait été conduite seulement sur les mâles, les incidences de tumeurs relevées sont également en faveur de la sensibilité particulière de la souris mâle. On notera, cependant, que cette sensibilité peut aussi être regardée comme une résistance de la femelle. Reconnue pour l'espèce, la grande résistance du hamster aux effets toxiques de la 2,3,7,8-TCDD semble pouvoir rendre compte de l'absence d'activité néoplasique hépatique observée dans l'unique expérimentation réalisée par Rao et coll. (1988), effectuée dans des conditions expérimentales très différentes de celles mises en œuvre pour les autres rongeurs.

L'incidence du statut sexuel et hormonal dans la cancérogenèse expérimentale chez le rongeur est un facteur bien connu et largement documenté par de nombreuses publications. Indépendamment des susceptibilités d'espèce ou de lignée qui peuvent être prépondérantes dans l'expression d'activité d'un composé, cet effet se traduit pour la cancérisation hépatique par une plus grande sensibilité du mâle chez le rat et, à l'inverse, de la femelle chez la souris où la différence de réponse liée au sexe est directement traduite, dès l'initiation, par le niveau de formation des adduits à l'ADN hépatique (Valéro et coll., 1985 ; Périn et coll., 1998). Ainsi, avec des composés susceptibles d'agir classiquement par activation métabolique, il est d'usage courant dans des expérimentations de recherche d'activité cancérogène à long terme, ou d'étude de la cancérogenèse, d'utiliser des mâles lorsque l'étude est menée chez le rat et des femelles lorsqu'il s'agit de souris.

Le fait que les expérimentations réalisées avec la 2,3,7,8-TCDD fassent ressortir une disparité de réponse sexuelle inverse de celle habituellement observée pour la cancérisation hépatique chez le rat comme chez la souris évoque d'emblée l'intervention pour la 2,3,7,8-TCDD d'un mode d'expression de son activité cancérogène ne répondant à aucun des processus classiques de l'induction tumorale par une substance chimique.

Cancérisation d'autres organes

Bien qu'aucun cancer de la peau n'ait pu être attribué à une exposition à la dioxine, les effets cutanés du composé, essentiellement traduits dans l'espèce humaine et chez les primates par la chloracné, ont conduit à envisager la possibilité d'une activité cancérogène pour la peau. La seule expérimentation à long terme (NTP, 1982b) par applications cutanées répétées (3 fois par semaine pendant 2 ans) à des souris Swiss-Webster fait état d'une incidence significative (30 % contre 5 % chez les témoins) de fibrosarcomes mais uniquement chez les femelles pour lesquelles la dose appliquée (0,005 µg) était 5 fois supérieure à celle des mâles. Sachant qu'il n'existe généralement pas de différence de susceptibilité sexuelle dans la cancérisation des tissus épithéliaux et conjonctifs, le choix d'un traitement nettement plus lourd pour les femelles peut surprendre. On se limitera donc pour cette étude à constater que l'induction de tumeurs cutanées par la 2,3,7,8-TCDD chez la souris n'est effective, quoique selon une incidence modérée, qu'à la suite d'un traitement intense et de très longue durée.

Les observations d'effets cancérogènes de la 2,3,7,8-TCDD dans d'autres organes que le foie se révèlent beaucoup plus dispersées et découlent toutes des autopsies effectuées dans les expérimentations citées dans le tableau 9.I.

Alors qu'aucune atteinte d'un quelconque autre organe n'est signalée dans l'expérimentation réalisée chez le hamster par Rao et coll. (1988), l'obtention de 22 % de tumeurs cutanées de la face est surprenante lorsqu'on prend en compte que les traitements ont été effectués par injections soit intrapéritonéales soit sous-cutanées. Laissant supposer l'intervention d'un mode d'action particulier, il est regrettable que l'observation d'une localisation tumorale aussi précisément éloignée du site d'administration n'ait pas été confirmée et fait l'objet d'une étude plus poussée.

À l'examen du tableau, le second organe qui paraît visé par la cancérisation est la thyroïde. Provenant de l'expérimentation menée conjointement dans les deux espèces de rongeurs (NTP, 1982a et b), cette constatation repose sur la détection d'adénomes folliculaires de la thyroïde à la fois chez le rat avec une incidence de 20 % pour les deux sexes et chez la souris avec une incidence de 10 %, mais chez les femelles uniquement. Même non confirmée et suggérant l'implication de susceptibilités de lignées, cette observation n'est peut-être pas sans lien avec les altérations des fonctions thyroïdiennes qui ont été relevées lors de tests de toxicité chez l'animal.

Enfin, les deux dernières localisations tumorales signalées ne proviennent que de la principale expérimentation réalisée par Kociba et coll. (1978) sur le rat Sprague-Dawley. Il s'agit d'une part de tumeurs pulmonaires (15 %) chez les femelles traitées à la plus forte dose (0,1 µg/kg/j/2 ans) et d'autre part de carcinomes squameux du palais, des sinus et de la langue chez les femelles

Interprétations historiques des effets cancérigènes de la dioxine

Les qualificatifs de « plus puissant cancérigène connu » et de « cancérigène complet » sont attribués à la 2,3,7,8-TCDD dans de nombreuses publications, y compris les plus récentes. En fait, cette qualification résulte plus de la prise en compte des conditions d'expérimentation ou d'exposition que de l'examen des résultats. En effet, si les activités cancérigènes observées sont obtenues avec des doses effectivement très faibles, il est manifeste qu'elles sont essentiellement dues à la chronicité de traitements de longue durée dans lesquels l'application de doses plus élevées se traduirait par une importante létalité incompatible avec la latence élevée d'apparition des tumeurs. Ainsi, en évoquant la compréhension encore très limitée du mécanisme de la cancérisation hépatique par la 2,3,7,8-TCDD, Walker et coll. (2000) ont récemment montré dans une expérimentation d'initiation-promotion chez le rat Sprague-Dawley toute l'importance de la chronicité dans le déroulement du processus tumoral. Même si la 2,3,7,8-TCDD induit de nombreux effets à très faible dose, il faut noter que divers cancérigènes bien connus peuvent induire 100 % de tumeurs dans l'organe cible avec des latences de quelques mois, et ce après seulement quelques applications, certes à des doses plus élevées mais pas nécessairement massives. Ceci n'a jamais été observé avec la 2,3,7,8-TCDD y compris dans l'expérimentation chez le hamster dont la résistance particulière aux effets toxiques autorise l'application de doses cent fois supérieures.

Dans la définition de cancérogenèse chimiquement induite, un cancérigène « complet » est un composé qui réalise, à lui seul, les deux premières étapes du processus de cancérisation, l'initiation et la promotion. Nécessairement dépendante des processus de transformation métabolique du composé dans le tissu cible, l'initiation est considérée comme l'étape d'établissement de lésions stables dans l'ADN de ce tissu. À l'exception des alkylants directs, ceci suppose que, dans une phase dite d'activation, des entités réactives vis-à-vis des macromolécules cellulaires soient produites, à partir de la substance étrangère, sous l'action des systèmes enzymatiques de détoxification. Or, par sa structure, la 2,3,7,8-TCDD est résistante aux divers processus enzymatiques de détoxification (production très lente de dérivés hydroxylés), ce qui explique son maintien à long terme dans l'organisme. La 2,3,7,8-TCDD se révèle dénuée d'activité mutagène par le fait que, selon la propriété commune aux agents génotoxiques, elle n'induit pas, au moins directement par liaison covalente, de lésions dans l'ADN. Il est admis aujourd'hui que la dioxine n'est pas un « initiateur » classique et est rangée dans la catégorie des « cancérigènes non génotoxiques » où sont classés des composés reconnus pour être typiquement promoteurs.

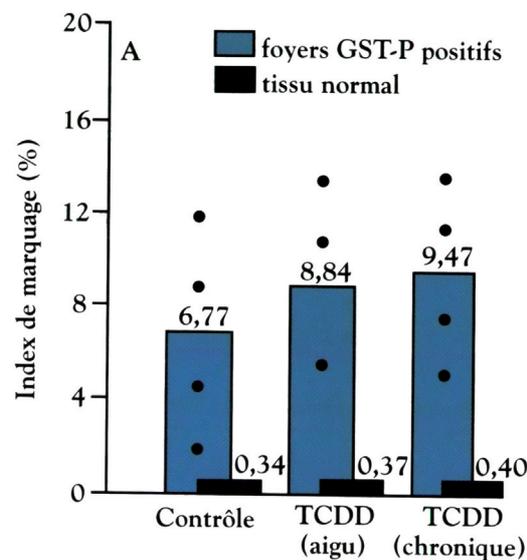
La possibilité d'une activité promotrice de la 2,3,7,8-TCDD a été envisagée dès 1978 et a fait depuis l'objet de nombreuses études récemment répertoriées et analysées par le Centre international de recherche sur le cancer (IARC,

1997). Avec des protocoles discutables quant au choix de la lignée, du cancérigène ou à la mise en œuvre supplémentaire, pour le foie, de l'hépatectomie partielle, ces expérimentations font état de résultats contradictoires qui, pour le moins, ne caractérisent pas de manière évidente l'activité promotrice de la 2,3,7,8-TCDD. Mais les résultats les plus récents apportent quelques informations suggérant de nouvelles hypothèses sur le mode d'action de ce contaminant.

En relation avec la susceptibilité plus marquée de la femelle chez le rat, Lucier et coll. (1991) constataient, après initiation par la diéthylnitrosamine (DEN), une réduction significative de la prolifération hépatocytaire dans le groupe de femelles ovariectomisées par rapport aux femelles normales également initiées et traitées dans les mêmes conditions par la 2,3,7,8-TCDD. Prenant en compte l'observation de Clark et coll. (1991) d'une altération par la 2,3,7,8-TCDD du facteur de croissance épidermique (EGF) chez des femelles normales et non chez les femelles ovariectomisées, Lucier et coll. (1993) suggéraient ultérieurement qu'une accentuation du métabolisme des œstrogènes par la 2,3,7,8-TCDD pourrait favoriser la prolifération tumorale dans laquelle l'EGF est reconnu pour jouer un rôle important. Cependant, cette hypothèse est mise en défaut chez la souris qui fait preuve d'une susceptibilité sexuelle inverse du rat à la cancérisation hépatique par la 2,3,7,8-TCDD.

Par définition, le processus multiétapes de cancérisation fait appel dès son origine à la réplication de l'ADN. Le doublement du génome qui, dans le foie, ne se traduit pas nécessairement par la division cellulaire mais par une augmentation de la ploïdie, aura pour conséquence de transformer des lésions non réparées en mutations susceptibles de se stabiliser ultérieurement. Ainsi, un brin d'ADN porteur de bases modifiées par la liaison covalente de molécules génotoxiques (adduits) sera recopié en un brin vierge d'adduits mais éventuellement porteur de mutations dues à un défaut de réplication. Pour la cellule impliquée, ceci se traduit par une réduction de moitié du niveau global d'adduits (par rapport à l'ADN contenu et au niveau initial d'adduits). Mettant à profit cet effet qui, au même titre que l'incorporation de thymidine tritiée ou de bromodésoxyuridine (BrdU), caractérise une synthèse d'ADN, Randerath et coll. (1988), en utilisant le postmarquage des adduits au radio-phosphore, constataient que le traitement de femelles de rat Sprague-Dawley par la 2,3,7,8-TCDD et la 1,2,3,7,8-PeCDD ne conduisait à aucun adduit attribuable aux composés mais entraînait, dans le foie et non dans le rein, une réduction significative du niveau global des adduits endogènes (*I-compounds*) dont l'accumulation tout au long de la vie dans l'ADN hépatique est habituellement observée chez les mammifères. En raison de la durée du traitement et de l'intensité relativement limitée de cet effet, ils ne concluaient pas en faveur de l'activité promotrice de la 2,3,7,8-TCDD mais à son intervention réductrice, par ailleurs plus efficace que celle de la 1,2,3,7,8-PeCDD, dans la formation œstrogène-dépendante de ces adduits.

L'étude de Stinchcombe et coll. (1995) sur les foyers préneoplasiques hépatiques exprimant la glutathion transférase placentaire (GST-P), à la suite d'un traitement d'initiation par la diéthylnitrosamine chez des femelles de rat Wistar, fait également état, par l'évaluation de l'incorporation de BrdU dans les foyers et le tissu normal, de l'absence d'activité promotrice de la 2,3,7,8-TCDD, que ce soit après traitement chronique ou ponctuel (figure 9.1).



Figures 9.1 : Absence de promotion par la 2,3,7,8-TCDD (d'après Stinchcombe et coll., 1995) (GST-P : glutathion S-transférase placentaire)

(GST-P : glutathion S-transférase placentaire ; traitement aigu : 1,4 µg/kg en 1 injection sc trois jours avant le sacrifice ; traitement chronique : 1,4 µg/kg tous les 15 jours pendant 115 jours)

Mais l'intérêt majeur de cette étude réside dans la mise en évidence dans ces mêmes foyers d'une inhibition de l'apoptose qui se révèle déjà significative pour un traitement court par la 2,3,7,8-TCDD et remarquablement importante à la suite d'un traitement chronique (figure 9.2). Bien que le mécanisme par lequel la 2,3,7,8-TCDD se montre capable d'agir sur la régulation des gènes impliqués dans le processus apoptotique ne soit pas établi, la seule caractérisation du phénomène ouvre de nouvelles perspectives sur sa participation dans un processus de cancérisation. Récemment reprise dans une étude sur la croissance en culture d'hépatocytes normaux et de nodules pré-tumoraux (Bock et coll., 2000) et surtout dans une analyse mécanistique du processus possible (Schwarz et coll., 2000), c'est cette hypothèse qui retient aujourd'hui le plus d'attention.

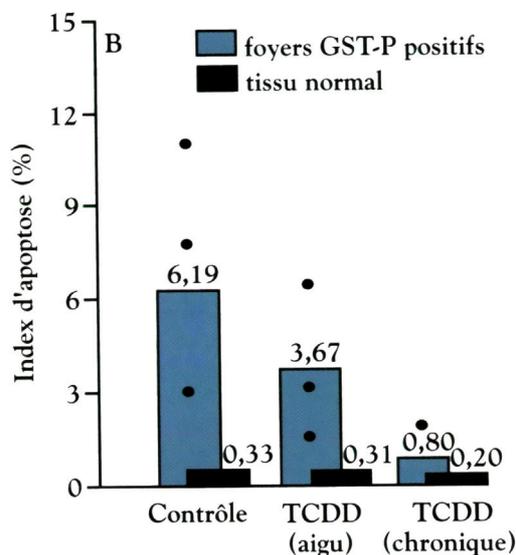


Figure 9.2 : Inhibition de l'apoptose par la 2,3,7,8-TCDD (d'après Stinchcombe et coll., 1995)

(GST-P : glutathion S-transférase placentaire ; traitement aigu : 1,4 µg/kg en 1 injection sc trois jours avant le sacrifice ; traitement chronique : 1,4 µg/kg tous les 15 jours pendant 115 jours)

Malgré toutes les incertitudes persistant sur le véritable mode d'action de la 2,3,7,8-TCDD, le Centre international de recherche sur le cancer considère dans son dernier rapport (IARC, 1997) que l'ensemble des données enregistrées dans les différentes expérimentations constitue une « évidence suffisante » pour une activité cancérogène de la 2,3,7,8-TCDD chez l'animal. Sans prétendre être exhaustive, l'analyse qui vient d'être faite des aspects les plus marquants de ces données montre que le processus d'expression de cette activité ne répond pas aux modèles classiques de l'induction tumorale.

Hypothèses sur un possible mode d'action de la 2,3,7,8-TCDD

Au cours des quinze dernières années, de nombreux effets de la 2,3,7,8-TCDD sur des expressions de fonctions cellulaires ont été caractérisés. Parfois manifestées par certains des composés polyhalogénés qui lui sont associés, ces activités en majorité très ciblées sont, ou peuvent être, impliquées à différents niveaux du déclenchement et de l'évolution du processus de cancérisation. Parmi ces effets, le plus important est incontestablement l'activation du récepteur Ah (AhR) dont la 2,3,7,8-TCDD est un ligand exceptionnel, plus

efficace que la majorité des hydrocarbures aromatiques qui, par cette voie, agissent comme inducteurs de fonctions enzymatiques. En même temps que les très nombreuses expressions de gènes et de fonctions reconnues comme dépendantes du récepteur Ah, la 2,3,7,8-TCDD est ainsi un puissant inducteur des cytochromes 1A1 et 1A2, très impliqués dans les processus oxydatifs de transformation métabolique de substances étrangères mais aussi de composés endogènes tels que les œstrogènes.

Sur cette base, ainsi qu'à partir des observations évoquées plus haut, il devient possible d'avancer quelques hypothèses sur un éventuel mode d'action de la dioxine en tant que composé cancérigène.

Hypothèse métabolique

Il pourrait y avoir formation sur l'ADN de lésions mutagènes de type oxydatif (Tritscher et coll., 1995) résultant d'une accentuation de processus métaboliques radicalaires due à l'induction massive, *via* le récepteur Ah (AhR) dont la 2,3,7,8-TCDD est un puissant ligand, des cytochromes 1A impliqués dans la transformation métabolique de substances endogènes telles que les œstrogènes ou le métabolisme de détoxification de xénobiotiques.

Hypothèse promotionnelle élargie

En admettant que la promotion n'est pas exclusivement une phase proliférative marquée par le déclenchement d'une synthèse d'ADN, mais qu'elle comprend également la notion de sélection, l'inhibition de l'apoptose induite par la 2,3,7,8-TCDD favorise la survie de cellules initiées par d'autres voies, ces cellules porteuses de lésions pouvant ultérieurement entrer dans le processus divisionnel de cancérisation.

Hypothèse cytotoxique

Les effets cytotoxiques à bas niveau de la 2,3,7,8-TCDD induisent une prolifération régénérative discrète qui favorise la fixation en mutations de lésions produites dans l'ADN par d'autres voies.

Il est peut-être intéressant de noter que ces hypothèses qui découlent d'observations expérimentales ciblées ne sont pas contradictoires et peuvent jouer conjointement.

Dans tous les cas, une contribution d'autres congénères PCDD, mais aussi des PCDF et même des PCB à l'expression de l'activité de la 2,3,7,8-TCDD ne peut être exclue si on considère que ces composés, malgré une demi-vie plus courte, présentent, à plus fortes doses et sans être considérés comme des cancérigènes, des activités biologiques et toxiques très comparables.

Il reste que certains effets de la 2,3,7,8-TCDD demeurent très mal compris et pourraient être interprétés comme activité bénéfique. Il a ainsi été récemment

montré (Taras-Valéro et coll., 1998) qu'un prétraitement des animaux par une seule dose de 2,3,7,8-TCDD, 48 h avant l'application d'un hépatocancérogène strict très actif chez la souris, inhibe totalement la formation des adduits du composé à l'ADN hépatique et, du même coup, la cancérisation hépatique qui résulte ultérieurement de cette adduction initiale. Cette observation pourrait rejoindre celle faite vingt ans plus tôt par Cohen et coll. (1979), qui ont observé une diminution de l'incidence tumorale lorsque de la dioxine était administrée conjointement aux deux puissants sarcomogènes que sont le benzo[a]pyrène et le 7,12-diméthylbenzanthracène.

En conclusion, les études de cancérogenèse ont été réalisées essentiellement avec la 2,3,7,8-TCDD chez les rongeurs (rat, souris, hamster). Le foie est la principale cible de cancer, mais d'autres sites (thyroïde, poumons, cavité orale) peuvent être également concernés. L'incidence moyenne des tumeurs (adénomes et carcinomes) est proche de 50 % et fait apparaître une susceptibilité très marquée selon le sexe.

La qualification de cancérogène complet pour la 2,3,7,8-TCDD par l'US Environmental Protection Agency (US EPA) fait référence au fait que des doses très faibles induisent des cancers après une administration sur une longue période. Cependant, la 2,3,7,8-TCDD n'est pas mutagène et n'induit pas directement de lésions sur l'ADN, contrairement à la capacité commune des agents génotoxiques. Le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé.

BIBLIOGRAPHIE

- BOCK KW, GSCHAI MEIER H, BOCK-HENNING BS, ERIKSSON LC. Density-dependent growth of normal and nodular hepatocytes. *Toxicol Lett* 2000, **144** : 51-56
- CLARK G, TRITSCHER A, MARONPOT R, FOLEY R, LUCIER G. Tumor promotion by TCDD in female rats. In : *Banbury Report 35 : Biological Basis for Risk Assessment of Dioxin and Related Compounds*. GALLO M, SCHEUPLEIN R, VAN DER HEIJDEN K, Eds. Cold Spring Harbor Laboratory, 1991 : 389-404
- COHEN GM, BRACKEN WM, IYER RP, BERRY DL, SELKIRK JK, SLAGA TJ. Anticarcinogenic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on benzo[a]pyrene and 7,12-dimethylbenzo[a]anthracene tumor initiation and its relationship to DNA binding. *Cancer Res* 1979, **39** : 4027-4033
- 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. *Tumori* 1987, **73** : 99-107
- GOODMAN DG, SAUER RM. Hepatotoxicity and carcinogenicity in female Sprague-Dawley rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) : a pathology working group reevaluation. *Regul Toxicol Pharmacol* 1992, **15** : 245-252
- IARC. Polychlorinated dibenzo-*para*-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans* 1997, **69** : 665 p

JOHNSON R, TIETGE J, BOTTS S. Carcinogenicity of 2,3,7,8-TCDD to Medaca. (Abstract No 476). *Toxicologist* 1992, **12** : 138

KEENAN RE, PAUSTENBACH DJ, WENNING RJ, PARSONS AH. Pathology reevaluation of the Kociba et coll., (1978) bioassay of 2,3,7,8-TCDD : implications for risk assesment. *J Toxicol Environ Health* 1991, **34** : 279-296

KOCIBA RJ, KEYES DG, BEYER JE, CARREON RM, WADE CE et coll. Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-TCDD in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978, **46** : 279-303

LUCIER G, CLARK G, HIERMATH C, TRITSCHER A, SEWALL C, HUFF J. Carcinogenicity of TCDD in laboratory animals : implications for risk assessment [published erratum appears in *Toxicol Ind Health* 1994, **10** : 247]. *Toxicol Ind Health* 1993, **9** : 631-668

LUCIER G, TRITSCHER A, GOLDSWORTHY T, FOLEY R, CLARK G et coll. Ovarian hormones enhance 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-mediated increases in cell proliferation and preneoplastic foci in two-stage model for rat hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 1991, **51** : 1391-1397

NTP. (United States National Toxicology Program). Carcinogenesis Bioassay of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (Cas No. 1746-01-6) in Osborne-Mendel Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Study). Tech Rep Series No 209. DHEW Publication No (NIH) 82-1765. Research Triangle Park, NC, 1982a

NTP. (United States National Toxicology Program). Carcinogenesis Bioassay of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (Cas No. 1746-01-6) in Swiss-Webster Mice (Dermal Study). Tech. Rep. Series No 201. DHEW Publication No (NIH) 82-1757. Research Triangle Park, NC, 1982b

PERIN F, PERIN-ROUSSEL O, TARAS-VALERO D, MOUTON D, COVELLI V, ZAJDELA F. Inversion of genetic predisposition to carcinogenesis in liver of two lines of mice selected for resistance (Car-R) or susceptibility (Car-S) to skin carcinogenesis. *Cancer Lett* 1998, **132** : 79-88

RANDERATH K, PUTMAN KL, RANDERATH E, MASON G, KELLEY M, SAFE S. Organ-specific effects of long term feeding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and 1,2,3,7,8-pentachlorodibenzo-*p*-dioxin on I-compounds in hepatic and renal DNA of female Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis* 1988, **9** : 2285-2289

RAO MS, SUBBARO V, PRASAD J, SCARPELLI D. Carcinogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in the Syrian golden hamster. *Carcinogenesis* 1988, **9** : 1677-1679

SCHWARZ M, BUCHMAN A, STINCHCOMBE S, KALKUHL A, BOCK KW. Ah receptor ligands and tumor promotion : survival of neoplastic cells. *Toxicol Lett* 2000, **112-113** : 69-77

STINCHCOMBE S, BUCHMANN A, BOCK KW, SCHWARZ M. Inhibition of apoptosis during 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-mediated tumour promotion in rat liver. *Carcinogenesis* 1995, **16** : 1271-1275

TARAS-VALERO D, PERIN-ROUSSEL O, PLESSIS MJ, PERIN F. Inhibition of 5,9-dimethyldibenzo[*c,g*]carbazole adduct formation in mouse liver by pretreatment with cytochrome P450 1A inducers *in vivo*. *Environ Mol Mutag* 1998, **32** : 314-324

TOTH K, SOMFAI-RELLE S, SUGAR J, BENEC J. Carcinogenicity testing of herbicide 2,4,5-trichlorophenoxyethanol containing dioxin and of pure dioxin in Swiss mice. *Nature* 1979, **278** : 548-549

TRITSCHER AM, CLARK GC, SEWALL C, SILLS RC, MARONPOT R, LUCIER GW. Persistence of TCDD-induced hepatic cell proliferation and growth of enzyme altered foci after chronic exposure followed by cessation of treatment in DEN initiated female rats. *Carcinogenesis* 1995, **16** : 2807-2811

VALERO D, PERIN F, PLESSIS MJ, ZAJDELA F. Sexual differences in the expression of gamma-glutamyl transpeptidase during 5,9-dimethyldibenzo[c,g]carbazole-induced hepatocarcinogenesis in mice. *Cancer Lett* 1985, **27** : 181-197

WALKER NJ, TRITSCHER AM, SILLS RC, LUCIER GW, PORTIER CJ. Hepatocarcinogenesis in female Sprague-Dawley rats following discontinuous treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Sci* 2000, **54** : 330-337