

II

Effets toxiques chez l'animal

6

Toxicité aiguë

La toxicité des PCDD et PCDF a été démontrée expérimentalement sur de nombreuses espèces animales, mais la plupart des études ont été réalisées avec la 2,3,7,8-TCDD. Les doses létales n'entraînent pas une mort immédiate après le traitement ; elle survient quelques jours ou quelques semaines plus tard.

Les résultats des nombreuses études de toxicité aiguë, subchronique et chronique, obtenus avec la 2,3,7,8-TCDD ou un mélange de congénères dépendent de l'espèce, de la souche et du critère retenus. Des différences importantes ont été observées entre congénères. Cependant, ceux-ci peuvent induire des effets identiques comme par exemple une perte de poids, une perte d'appétit, une atrophie du thymus et une hémorragie gastro-intestinale. Les organes les plus fréquemment atteints sont le foie, la peau et le système endocrinien.

Doses létales

L'administration d'une dose unique ou un traitement pendant une courte période provoque des réponses comparables. Les doses létales 50 (DL50) ont été estimées chez plusieurs espèces animales (tableau 6.I).

Les valeurs obtenues montrent qu'elles varient fortement non seulement en fonction de l'espèce et de la souche mais aussi du sexe, de l'âge et de la voie d'administration. Ainsi les DL50 exprimées en $\mu\text{g}/\text{kg}$ varient d'un facteur pouvant atteindre 8 000 chez le cobaye, l'espèce la plus sensible (Schwetz et coll., 1973) et le hamster syrien (Henck et coll., 1981) en administration orale et d'un facteur 300 entre le rat souche Long Evans et le rat de souche Han Wistar (Pohjanvirta et Tuomisto, 1987) en administration intrapéritonéale. Des souches de souris C57B/6J ne différant qu'au niveau du locus Ah montrent une différence d'un facteur 20, la souche sauvage étant la plus sensible (Birnbaum et coll., 1990). Mais le récepteur ne semble pas en cause, tout au moins dans tous les cas. En effet de telles variations voire plus (300 fois) ont été rapportées pour des souches de rat sans que des différences quantitatives ou d'affinité du récepteur Ah aient été observées (Pohjanvirta et coll., 1988). Les différences liées au sexe sont en revanche moins claires, voire contradictoires. Celles liées à l'âge sont limitées et difficiles à interpréter car le poids et/ou l'âge des animaux ne sont pas toujours suffisamment précis dans les études réalisées.

Tableau 6.I : Doses létales 50 (DL50) après administration orale de 2,3,7,8-TCDD dans différentes espèces (d'après IARC, 1997)

Espèce/souche (sexe)	DL 50 (µg/kg)
Cobaye Hartley (M)	0,6-2,0
Poulet NR	< 25
Singe rhésus (F)	70
Rat Sherman, Spartan (M)	22
(F)	13-43
Rat Sprague-Dawley (M)	43
Rat Fischer Harlan (M)	340
Souris C57BL/6 (M)	181
Souris DBA2/2J (M)	2 570
Souris B6D2F1 (M)	296
Lapin/New Zealand	115
Hamster syrien (M et F)	1 157-5 051

M : mâle, F : femelle

La résistance à la toxicité aiguë de la 2,3,7,8-TCDD a été associée au contenu en lipides (Geyer et coll., 1990).

Toxicité aiguë et subchronique dans différentes espèces

À doses élevées la 2,3,7,8-TCDD provoque une réduction de poids, et du tissu adipeux (Peterson et coll., 1984) et musculaire (Max et Silbergeld, 1987). Le foie est la première cible chez les rongeurs et les lapins mais, chez le cobaye, l'atrophie du thymus et des tissus lymphatiques semble être des marqueurs plus sensibles (tableau 6.II).

Peau

La chloracné est le premier signe d'intoxication chez l'homme et reste souvent le seul. Elle apparaît après 2 à 4 jours après une forte exposition, 2 à 4 semaines pour une exposition plus faible (Seveso) voire seulement après 2 à 3 mois. Les autres signes incluent l'apparition de comédons puis de kystes, une hyperkératinisation, l'involution de glandes sébacées, une porphyrie cutanée tardive résultant d'une perturbation du métabolisme hépatique des porphyrines. Ces différentes lésions sont reproduites chez le singe mais pas chez les rongeurs.

Foie

L'altération des fonctions hépatiques semble être la cause de la mort chez la plupart des rongeurs. Chez le rat la 2,3,7,8-TCDD induit une nécrose hépatique associée à une sclérose portale avec apparition d'hépatocytes géants

Tableau 6.II : Réponses toxiques aiguës après exposition à la 2,3,7,8-TCDD dans différentes espèces (d'après IARC, 1997)

Réponse	Espèce				
	Singe rhésus	Cochon d'Inde	Rat	Souris	Hamster syrien
Hyperplasie ou métaplasie					
Muqueuse gastrique	++	0	0	0	0
Muqueuse intestinale	+				++
Tractus urinaire	++	++	0	0	
Canal biliaire et/ou vésicule biliaire	++	0		++	0
Poumon : foyer alvéolaire			++		
Peau	++	0	0	0	0
Hypoplasie, atrophie, ou nécrose					
Thymus	+	+	+	+	+
Moelle osseuse	+	+		±	
Testicule	+	+	+	+	+
Autres lésions					
Lésions hépatiques	+	±	+	++	±
Porphyrie	0	0	+	++	0
Œdème	+	0	0	+	+
Hémorragie	+	+	+	+	+

0 : aucune lésion observée ; + : lésion observée ; ++ : lésion sévère observée ; ± : lésion observée de façon plus ou moins importante

multinucléés ; elle provoque également l'apparition d'une stéatose, et d'une réaction inflammatoire. Ces différentes lésions structurales sont associées à la libération d'enzymes cytosoliques, un déficit en vitamine A, une hyperlipidémie, une porphyrie, une diminution de l'albumine sérique et une augmentation des triglycérides sériques (Hudson et coll., 1985).

Toxicité cellulaire

Au niveau cellulaire des altérations de l'activité de prolifération et de l'état de différenciation des cellules épithéliales sont observées (par exemple des kératinocytes). L'augmentation de la prolifération des cellules épithéliales est en accord avec l'hyperplasie de différents types de cellules épithéliales observée *in vivo*. Cependant, des résultats contradictoires sur hépatocytes de rat ont été rapportés en présence de facteurs de croissance. Le cytochrome 1A est induit dans ces cellules par l'intermédiaire du récepteur Ah. Aucune étude n'a été réalisée sur hépatocytes humains.

Autres effets

Les autres altérations observées après l'administration de 2,3,7,8-TCDD sont : des hémorragies dans divers organes, une atrophie testiculaire, une réduction

du poids de la prostate et de l'utérus, une augmentation du poids de la thyroïde, une inhibition de l'hématopoïèse dans la moelle osseuse.

Selon les espèces des signes de toxicité provoqués par la 2,3,7,8-TCDD sont également constatés au niveau des muqueuses gastrique et intestinale et du système nerveux (neuropathie impliquant les nerfs périphériques, troubles de la cognition et de la connaissance) et du cœur. L'endométriase observée chez l'homme l'est également chez le singe.

Mécanismes de toxicité

Le récepteur Ah joue certainement un rôle fondamental comme cela a été montré chez la souris. Les effets de la 2,3,7,8-TCDD semblent passer par l'activation du récepteur Ah qui initie une cascade d'événements impliquant différentes voies de signalisation (protéines kinases, phosphatases). Cependant, il existe des souches de rats sensibles et résistantes à la 2,3,7,8-TCDD qui ont des récepteurs d'affinités comparables ; de même dans des souches de rats, de hamsters et de cobayes pour un récepteur Ah d'affinité comparable, la DL50 varie d'un facteur 5 000. Ces observations suggèrent que d'autres événements importants sont impliqués.

En conclusion, certaines lésions en particulier au niveau cutané et hépatique sont bien démontrées et l'implication du récepteur Ah est indiscutable. Cependant, les différences interspèces dans la réponse aux PCDD et PCDF sont mal connues. Le traitement de cellules humaines différenciées (kératinocytes, hépatocytes...) et l'analyse du transcriptome et/ou du protéome pourraient apporter des informations fort utiles.

BIBLIOGRAPHIE

BIRNBAUM LS, MCDONALD MM, BLAIR PC, CLARK AM, HARRIS MW. Differential toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in C57BL/6J mice congenic at the Ah locus. *Fund Appl Toxicol* 1990, **15** : 186-200

GEYER HH, SCHEUNTERT I, RAPP K et coll. Correlation between acute toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and total body fat content in mammals. *Toxicology* 1990, **65** : 97-107

HENCK JM, NEW MA, KOCIBA RJ, RAO KS. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin : acute oral toxicity in hamsters. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981, **59** : 405-407

HUDSON LG, TOSCANO WA, GREENLES WF. 1985. Regulation of epidermal growth factor binding in a human keratinocyte cell line by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **77** : 251-259

IARC. Polychlorinated dibenzo-*para*-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans* 1997, **69** : 665 p

MAX SR, SILBERGELD EK. Skeletal muscle glucocorticoid receptor and glutamine synthetase activity in the wasting syndrome in rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987, **87** : 523-527

PETERSON RE, SEEFELD M.D, CHRISTIAN BJ, POTTER CL, KELLING K, KEESEY R. The wasting syndrome in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin toxicity : basic features and their interpretation. In : *Banbury Report : Biological Mechanisms of Dioxin Action*, Vol. 18, A Poland and R Kimbrough, Ed. Cold Spring Harbor Laboratory 1984, pp 291-308

POHJANVIRTA R, JUVONEN R, KÄRENLAMPI S, RAUNIO H, TUOMISTO J. Hepatic Ah-receptor levels and the effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on hepatic microsomal monooxygenase activity in a TCDD-susceptible and-resistant rat strain. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988, **92** : 131-140

POHJANVIRTA R, TUOMISTO J. Han/Wistar rats are exceptionally resistant to TCDD. *Arch Toxicol* 1987, **11** : 344-347

SCHWETZ BA, NORRIS JM, SPARSCHU GL et coll. 1973. Toxicology of chlorinated dibenzo-*p*-dioxins. *Environ Health Perspect* 1973, **5** : 87-99

WHO/IPC (World health organization/International Programme on Chemical Safety). Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxine and dibenzofurans. *Environmental Health Criteria* 1989, **88**