

7

Immunitoxicit 

Le système immunitaire figure parmi les cibles régulièrement citées de l'effet toxique des dioxines. L'immunitoxicit  des dioxines a fait l'objet de nombreux travaux au cours de ces deux dernières décennies (Kerkvliet, 1995). Il convient cependant de rappeler que la quasi-totalité des données expérimentales disponibles concerne la seule 2,3,7,8-TCDD, alors que les données humaines associent le plus souvent polychlorobiphényles (PCB) et dioxines. Par ailleurs, l'évaluation actuelle de l'immunitoxicit  de la dioxine est le reflet malheureusement fidèle des limites auxquelles est confronté tout évaluateur du risque immunitoxique aujourd'hui.

Préliminaires à toute évaluation du risque immunitoxicologique

L'immunitoxicit  d'un xénobiotique doit se décliner selon trois aspects : l'immunitoxicit  « directe » (regroupant immunodépression et immunostimulation), l'auto-immunité et l'allergie. Chacun de ces aspects correspond à des conséquences cliniques, des méthodes d'exploration et des mécanismes relativement distincts, sans pour autant exclure certains éléments communs (Descotes, 1999).

Une abrogation de la capacité fonctionnelle du système immunitaire (immunosuppression) peut être à l'origine d'infections plus fréquentes, plus graves et souvent atypiques, ainsi que de certains cancers (lymphomes non hodgkiniens en particulier). Ces conséquences cliniques sont bien avérées grâce à l'expérience acquise avec les médicaments immunosuppresseurs. Elles le sont beaucoup moins lorsque la réduction de la capacité fonctionnelle du système immunitaire n'est que partielle (immunodépression). Une augmentation de la capacité fonctionnelle du système immunitaire (immunostimulation ou immunoactivation) est à l'origine de réactions hyperthermiques (réactions pseudo-grippales ou syndrome aigu des cytokines), de maladies auto-immunes plus fréquentes, de réactions allergiques dirigées contre des allergènes non apparentés, également plus fréquentes, et d'une possible inhibition de certaines voies de biotransformation cytochrome P450 dépendantes. Par ailleurs, un xénobiotique peut déclencher des réactions immuno-allergiques et des réactions auto-immunes de manière directe.

A la différence d'autres domaines de la toxicologie, l'immunotoxicologie se caractérise par une connaissance relativement approfondie des phénomènes chez l'animal et par une profonde méconnaissance de ces mêmes phénomènes chez l'homme. Cette situation pose un certain nombre de problèmes. Les modèles expérimentaux utilisés, s'ils sont de mieux en mieux standardisés, n'ont pas été complètement validés en termes d'extrapolation de l'animal à l'homme. On ignore donc souvent dans quelle mesure les résultats expérimentaux sont applicables à l'homme, essentiellement d'ailleurs en raison de l'absence de données humaines : peut-on parler d'immunotoxicité devant une atrophie thymique isolée ou une réduction limitée de la production d'anticorps, ou doit-on limiter ce terme à la mise en évidence de conséquences cliniques avérées, telles qu'infections ou lymphomes ?

La démarche d'évaluation du risque immunotoxicologique reste à inventer, non pas d'un point de vue théorique (il n'y a pas de raison *a priori* qu'elle diffère de la démarche applicable à tout risque toxique), mais d'un point de vue opérationnel : manque de données humaines validées, inconnues quant à la relation dose-réponse, importance de la réserve fonctionnelle du système immunitaire...

Immunotoxicité chez l'animal

On peut différencier plusieurs types d'effets immunotoxiques, observés à des degrés divers chez l'animal de laboratoire. La majorité de ces données ont été obtenues chez la souris et le rat, et dans une moindre mesure chez le singe, pratiquement toujours à partir de la seule 2,3,7,8-TCDD (tableau 7.1). Il

Tableau 7.1 : Effets immunotoxiques de la 2,3,7,8-TCDD : DME0 (dose minimale entraînant un effet observé) (d'après IARC, 1997)

Références	Espèce	Protocole	DME0	Effet
Hong et coll., 1989	Singe rhésus	25 ng/kg 4 ans, vo	0,642 ng/kg/j	↘ Lymphocytes
Neubert et coll., 1992	Singe ouistiti	0,3 ng/kg/sem 24 semaines	0,135 ng/kg/j	↘ Lymphocytes
Clark et coll., 1983	Souris C57BL/6	1 ng/kg/sem 4 sem, vi	1 ng/kg/sem	Immunosuppression Faible régénération des lymphocytes T cytotoxiques
Lebrec et Burlison, 1994	Souris B6C3F1	10 ng/kg 7 j après la fécondation	10 ng/kg à j 7	Augmentation de l'infection virale
Vos et coll., 1973	Cochon d'Inde	8-200 ng/kg/sem 8 sem	8 ng/kg/sem 200 ng/kg/sem	Immunosuppression Faible réponse à la toxine tétanique

existe quelques données confirmatives chez certaines espèces (Spitsbergen et coll., 1986 ; De Swart et coll., 1995).

Modifications histologiques des organes lymphoïdes

L'involution thymique est l'une des caractéristiques de l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD. Elle apparaît à très faible dose et est constamment retrouvée chez le rongeur. À titre d'exemple, on peut citer : 1 µg/kg par voie intrapéritonéale, une fois par semaine pendant 4 semaines chez la souris C57Bl/6 (Hanson et Smialowicz, 1994) ; 25 µg/kg en dose orale unique chez le rat Wistar (De Heer et coll., 1994a) ; 0,3 µg/kg en dose intrapéritonéale unique chez le rat Fischer 344 (Rice et coll., 1995) ; 0,04 µg/kg par voie orale, en huit administrations chez le cobaye (Vos et coll., 1973).

Le mécanisme de l'involution thymique induite par la 2,3,7,8-TCDD n'est pas clairement élucidé (Vos et coll., 1998). Il ne s'agit pas d'un mécanisme indirect mettant en cause l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. L'effet de la 2,3,7,8-TCDD est différent de celui de la dexaméthasone (Lundberg, 1991). Il ne s'agit pas non plus d'un mécanisme de type « perturbateur endocrinien » (Frazier et coll., 1994 ; Silverstone et coll., 1994). Il semble que l'involution soit due à un effet direct de la 2,3,7,8-TCDD sur les cellules de l'épithélium thymique (Greenlee et coll., 1985), effet impliquant le récepteur Ah (*arylhydrocarbon*) (Staples et coll., 1998a) qui est exprimé sur les cellules épithéliales thymiques chez la souris et le rat. Il ne semble pas y avoir d'interférence avec les hormones thymiques (Vos et coll., 1978). La 2,3,7,8-TCDD provoque la formation d'agrégats de cellules épithéliales thymiques d'apparence anormale (De Waal et coll., 1992, 1993). Les cellules épithéliales corticales seraient la première cible des dioxines (De Heer et coll., 1994b).

Perturbations fonctionnelles de la réponse immunitaire

On peut distinguer immunité humorale (production d'anticorps), immunité à médiation cellulaire, défenses non spécifiques (phagocytose, activité *Natural Killer* (NK) ...) et tests de résistance (infections expérimentales...). Pour chaque aspect, il existe des données positives et des données négatives.

Immunité humorale

Les données publiées ont été obtenues essentiellement avec le test des plages d'hémolyse qui est le test le mieux validé et donc le plus fréquemment utilisé en immunotoxicologie. Elles mettent constamment en évidence un effet dépresseur. Vecchi et coll. (1980) ont montré qu'une dose intrapéritonéale unique de 1,2 µg/kg de 2,3,7,8-TCDD chez la souris C57Bl/6 adulte provoquait une diminution significative des plages d'hémolyse directes et indirectes. Ces résultats ont été confirmés par Hanson et Smialowicz (1994) à la dose de 1 µg/kg de 2,3,7,8-TCDD une fois par semaine par voie intrapéritonéale

pendant 4 semaines. Quant à Narashimhan et coll. (1994), ils ont trouvé que l'administration intrapéritonéale unique de 90 ng/animal de 2,3,7,8-TCDD induisait une diminution significative du nombre de cellules formant des plages d'hémolyse chez la souris B6C3F1.

Immunité à médiation cellulaire

Les résultats sont ici contradictoires, sans doute parce que les modèles utilisés sont différents. En effet, si Luster et coll. (1979) ont mis en évidence une diminution significative de la prolifération lymphocytaire induite par des mitogènes, plus nette pour les lymphocytes T que les lymphocytes B, après exposition *in vitro* à 2×10^{-7} M de 2,3,7,8-TCDD, Vecchi et coll. (1980) n'ont pas retrouvé d'effets sur une réaction GvH (*graft versus host*) expérimentale ou prolifération lymphocytaire après une dose intrapéritonéale unique de 1,2 µg/kg de 2,3,7,8-TCDD chez la souris C57Bl/6 adulte. De même, Hanson et Smialowicz (1994) n'ont pas montré d'effet sur la réponse cytotoxique des lymphocytes T chez la souris C57Bl/6 adulte à la dose de 3 µg/kg de 2,3,7,8-TCDD une fois par semaine pendant 4 semaines (voie intrapéritonéale).

Défenses non spécifiques

Les résultats sont discordants et limités à la seule activité des cellules NK : Yang et coll. (1994) ont montré qu'une dose unique orale de 10 µg/kg de 2,3,7,8-TCDD diminuait l'activité NK chez le rat Fischer 344 adulte tandis qu'une dose intrapéritonéale unique de 1,2 µg/kg chez la souris C57Bl/6 adulte n'avait aucun effet.

Tests de résistance

La résistance à une infection expérimentale est souvent considérée comme le moyen ultime d'affirmer ou d'infirmer le potentiel immunosuppresseur d'un xénobiotique. Plusieurs études ont montré un effet négatif de la 2,3,7,8-TCDD. Pour Thigpen et coll. (1975), l'administration orale de 1 µg/kg de 2,3,7,8-TCDD (une fois par semaine pendant 4 semaines) chez la souris C57Bl/6 provoque une diminution de la résistance à une infection à *Salmonella bern.* Vos et coll. (1978) ont montré que l'administration orale unique de 100 µg/kg de 2,3,7,8-TCDD chez la souris Swiss SPF provoque une augmentation de la sensibilité vis-à-vis d'endotoxines (LPS d'*E. Coli*). On observe également une diminution de la résistance vis-à-vis d'une infection à virus coxsackie B3 chez la souris A/L (mâle, adulte) après administration d'une dose totale de 9 µg de 2,3,7,8-TCDD, répartie sur quatre semaines (Funseth et Ilbäck, 1994) et une diminution de la résistance à une infection à *Trichinella spiralis* chez la souris B6C3F1 femelle adulte après une dose intrapéritonéale unique de 1 µg/kg de 2,3,7,8-TCDD (Luebke et coll., 1994). De même, Yang et coll. (1994) ont montré qu'une dose unique orale de 10 µg/kg de 2,3,7,8-TCDD diminuait la résistance à une infection au virus *Influenza* chez le rat

Fischer 344 adulte. Le même résultat est obtenu avec une dose unique orale de 0,1 µg/kg de 2,3,7,8-TCDD chez la souris B6C3F1 adulte (Burleson et coll., 1996).

D'autres études, parfois réalisées par les mêmes auteurs, ont donné des résultats négatifs. Le choix du modèle (impliquant des mécanismes de résistance différents), les conditions expérimentales peuvent expliquer ces différences qui rendent l'interprétation délicate. Thigpen et coll. (1975) ont montré que l'administration orale de 20 µg/kg de 2,3,7,8-TCDD (une fois par semaine pendant 4 semaines) chez la souris C57Bl/6 n'avait aucun effet sur la résistance à une infection à *Herpesvirus suis* alors que pour Luebke et coll. (1994), l'administration intrapéritonéale quotidienne jusqu'à 30 µg/kg/j de 2,3,7,8-TCDD ne modifiait pas les principaux paramètres de résistance à une infection à *Trichinella spiralis* chez le rat Fischer 344.

Auto-immunité et allergie

Ces deux aspects de l'immunotoxicité d'un xénobiotique ont rarement été étudiés pour les dioxines. Korte et coll. (1991) n'ont pas mis en évidence de réponse positive avec la 2,3,7,8-TCDD dans le test du ganglion poplité, considéré comme un modèle prédictif de réactions auto-immunes systémiques. De même, une injection sous-cutanée unique de 3 µg de 2,3,7,8-TCDD n'induit pas de modification de la réponse à la streptozotocine une semaine après (Stroh et coll., 1992). Aucune étude ne s'est attachée à la relation entre allergie et exposition à la 2,3,7,8-TCDD.

Immunotoxicité de la dioxine chez l'homme

Il n'existe aucune donnée humaine en ce qui concerne l'atrophie thymique. Vos et coll. (1997, 1998) sur la base d'un modèle de greffe de thymus humain fœtal chez la souris SCID, proposent que la sensibilité du thymus humain vis-à-vis de la 2,3,7,8-TCDD est identique à celle du rat.

Perturbations fonctionnelles de la réponse immunitaire : études positives

Sirchia (1982) et Mocarelli et coll. (1986) ont retrouvé une augmentation de la prolifération lymphocytaire aux mitogènes et une augmentation du nombre des lymphocytes totaux chez des enfants exposés de Seveso comparativement à des enfants témoins. Hoffman et coll. (1986) et Knutsen et coll. (1987) ont comparé 154 sujets exposés (*Quail Run Mobile Home Park*) à 155 témoins non exposés. Ils ont mis en évidence une diminution non significative de la réactivité aux tests cutanés, une réduction de la prolifération lymphocytaire vis-à-vis des mitogènes classiques et une diminution du pourcentage de lymphocytes T CD4⁺. Toutes les anomalies avaient disparu au bout de deux ans

(Evans et coll., 1988). Neubert et coll. (1993) ont retrouvé une légère augmentation des lymphocytes CD4⁺CD45-RO⁺ chez des ouvriers exposés aux PCDD et aux PCDF.

Onze ouvriers exposés à la 2,3,7,8-TCDD pendant plusieurs années vingt ans auparavant et qui présentaient une charge corporelle dix fois supérieure à celle de la population générale (43-874 pg TEQ/g de matières grasses) montraient une diminution de la prolifération en réponse à des cellules allogéniques et à l'IL-2 (Tonn et coll., 1996). Wolf et Karmaus (1995) ont retrouvé une légère diminution de la réactivité des tests cutanés chez des travailleurs exposés aux PCP et aux dioxines par inhalation (conservateurs du bois). Halperin et coll., (1998) ont comparé 259 travailleurs d'une usine chimique exposés au 2,4,5-trichlorophénate (TCP) (concentration sérique moyenne = 229 parties par trillion - ppt) à 243 témoins non exposés (concentration sérique moyenne = 6 ppt). Il y avait une diminution significative et dose-dépendante du nombre des lymphocytes T activés (CD26⁺), une diminution peu marquée de la prolifération spontanée des lymphocytes en culture et une augmentation de la réponse proliférative aux mitogènes. Enfin, Ernst et coll. (1998) ont comparé 21 ouvriers exposés (116 pg TEQ/g) à 21 témoins non exposés (4 pg TEQ/g). Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne les sous-populations lymphocytaires et le nombre de cellules NK, mais une réduction de la production d'interféron-gamma induite par l'anatoxine tétanique *in vitro*.

Perturbations fonctionnelles de la réponse immunitaire : études négatives

Reggiani (1978) et Pocchiari et coll. (1979) ont comparé 45 enfants exposés de Seveso (dont 21 avec chloracné) et 45 enfants témoins. Ils n'ont retrouvé aucune différence au niveau des immunoglobulines sériques, du complément, des sous-populations lymphocytaires et de la réponse proliférative aux mitogènes classiques, lors de mesures répétées tous les quatre mois. De même, Stehr et coll. (1986) n'ont retrouvé aucune différence de prévalence des anomalies immunologiques entre un groupe de résidents du Missouri exposés par le biais d'une décharge contaminée par la 2,3,7,8-TCDD et un groupe témoin (réactivité aux tests cutanés prolifération lymphocytaire vis-à-vis des mitogènes classiques). Chez 15 ouvriers exposés accidentellement aux dioxines dix sept ans auparavant, les lymphocytes totaux et les sous-populations lymphocytaires étaient normaux, le nombre des cellules NK légèrement augmenté (Jennings et coll., 1988). Webb et coll. (1989) ont mesuré les taux de dioxines dans le tissu adipeux de 41 personnes et n'ont pas retrouvé de corrélation avec la réponse aux tests cutanés. Des modifications marginales des sous-populations lymphocytaires étaient présentes. Wolfe et coll., (1990) n'ont pas retrouvé de modification du nombre des lymphocytes totaux et des sous-populations lymphocytaires chez des anciens combattants du Viêt Nam ayant un taux moyen de dioxines de 618 ppt, vingt ans après l'exposition. De même, Zober et coll.

(1992) n'ont retrouvé aucune différence entre 42 ouvriers exposés et 42 témoins, en ce qui concerne les taux d'immunoglobulines sériques, d'anticorps antinucléaires, les sous-populations lymphocytaires, la présence de complexes immuns circulants. Enfin, Neubert et coll. (1995) ne mettent en évidence aucune modification de la réponse proliférative des lymphocytes chez des ouvriers modérément exposés et Michalek et coll. (1999) ne retrouvent aucune différence (sous-populations lymphocytaires, immunoglobulines sériques, auto-anticorps, tests cutanés à des antigènes de rappel) en fonction des concentrations sériques de 2,3,7,8-TCDD (de 4 à 194,7 ppt en moyenne) chez des ouvriers agricoles.

Infections

Une seule étude fait état d'un impact éventuel de l'exposition aux PCDD : Zober et coll. (1994) ont retrouvé une légère augmentation de l'incidence des infections respiratoires chez les ouvriers exposés aux PCDD.

Lymphomes

Pour Bertazzi et coll. (1993), il existe une augmentation du risque relatif de lymphomes non hodgkiniens ($\times 3,5$) chez les femmes de la zone exposée de Seveso, après dix ans de suivi, alors que Becher et coll. (1996) trouvaient une augmentation significative de la mortalité par lymphomes non hodgkiniens dans une cohorte de 2 479 ouvriers.

Cependant, aucun excès de risque de lymphomes non hodgkiniens n'a été mis en évidence dans une cohorte de 1 583 ouvriers exposés (Manz et coll., 1991), chez les résidents de Seveso après quinze années de suivi (Bertazzi et coll., 1997) ni chez 243 ouvriers exposés en 1953 (Ott et Zober, 1996).

Auto-immunité

Jennings et coll. (1988) ont retrouvé une augmentation des anticorps antinucléaires chez 15 ouvriers exposés accidentellement aux PCDD dix sept ans auparavant, tandis que Zober et coll. (1992) n'ont retrouvé aucune différence entre 42 ouvriers exposés et 42 témoins. De même Michalek et coll. (1999) ne mettent en évidence aucune différence en fonction des concentrations sériques de dioxines (de 4 à 194,7 ppt en moyenne) en ce qui concerne les taux d'auto-anticorps circulants.

Allergie

Il n'existe aucune donnée suspectant un lien de causalité entre allergie et exposition aux dioxines, qu'il s'agisse de réactions allergiques aux dioxines ou de réactions allergiques vis-à-vis d'un allergène non apparenté chez des sujets exposés.

Immunotératologie des dioxines

« Immunotératologie » est le terme souvent utilisé pour définir les effets d'une exposition toxique *in utero* sur la réponse immunitaire postnatale.

Expérimentalement, plusieurs études montrent une plus grande sensibilité vis-à-vis de l'immunotoxicité de la 2,3,7,8-TCDD après exposition *in utero*. Vos et Moore (1974) ont montré que l'administration orale de 2,3,7,8-TCDD à raison de 5 µg/kg/j chez le rat Fischer 344 pendant la gestation induisait une diminution de la réponse proliférative à la phytohémagglutinine tandis que dans les mêmes conditions la réponse à la concanavaleine-A n'était pas modifiée. Thomas et Hinsdill (1979) ont montré que des souris de cinq semaines nées de mères exposées à 5 ppb de 2,3,7,8-TCDD pendant la gestation présentaient une diminution des plages d'hémolyse et de la sensibilisation de contact au dinitrofluorobenzène, alors que la réponse proliférative aux mitogènes et les sous-populations lymphocytaires n'étaient pas modifiées.

Toutefois, Hong et coll., (1989) n'ont retrouvé qu'une légère augmentation de la réponse humorale vis-à-vis de l'anatoxine tétanique chez les petits de femelles rhésus exposées à 50 ppt de 2,3,7,8-TCDD pendant 33 mois. Il n'y avait aucune anomalie chez les mères. Badesha et coll. (1995) n'ont pas retrouvé d'atrophie thymique chez le rat après exposition pendant la gestation à 5 µg/kg de 2,3,7,8-TCDD. En revanche, il y avait une diminution de la réponse aux mitogènes 130 jours après la naissance, après exposition à 0,3-1 µg/kg.

Les seules données cliniques sont celles de Weisglas-Kuperus et coll. (1996) qui ont montré que de jeunes enfants exposés pendant la grossesse, puis nourris au sein, présentaient davantage d'anomalies des sous-populations lymphocytaires que des témoins non exposés. En revanche, il n'y avait pas de différence au niveau de l'immunité humorale et de la fréquence des infections respiratoires et ORL.

Évaluation du risque immunotoxique de la dioxine

Les mécanismes de l'immunotoxicité des dioxines ne sont pas complètement élucidés. Pour Holsapple et coll. (1986), l'effet suppresseur des dioxines sur l'immunité humorale ne passerait pas par le récepteur Ah. Clark et coll. (1991) montrent que la 2,3,7,8-TCDD augmente la tyrosine-phosphorylation au niveau des lymphocytes B. De Krey et Kerkvliet (1995) ont montré que la 2,3,7,8-TCDD diminue l'activité cytotoxique des lymphocytes T *in vivo* chez la souris C57Bl/6 (dose orale unique > 2,5 µg/kg), mais pas *in vitro*, indépendamment de toute élévation de la corticostérone. Bien que certains résultats soient contradictoires (Staples et coll., 1998b), il semble que la 2,3,7,8-TCDD induise la mort des thymocytes par apoptose (McConkey et coll., 1988 ;

Silverstone et coll., 1994 ; Rhile et coll., 1996 ; Kamath et coll., 1997 ; Pryputniewicz et coll., 1998).

Les données disponibles ne permettent pas une évaluation précise d'un risque immunotoxique éventuel des dioxines. La 2,3,7,8-TCDD provoque une atrophie du thymus et une inhibition plus ou moins marquée de l'immunité humorale et, dans une moindre mesure, de l'immunité cellulaire. La souris est nettement plus sensible que les autres espèces animales étudiées. Il semble que la sensibilité de l'espèce humaine soit comparable à celle du rat. On ne connaît pas l'impact d'une exposition prolongée à faibles doses chez l'animal de laboratoire.

Les conséquences toxicologiques d'une atrophie du thymus ne sont pas clairement établies. Si le thymus joue un rôle essentiel dans le développement anténatal et postnatal précoce du répertoire des lymphocytes T, son rôle au cours de la vie adulte est moins net : la thymectomie chez la souris adulte n'induit pas de modifications du nombre des lymphocytes T ou des réponses fonctionnelles du système immunitaire (production d'anticorps, immunité cellulaire, par exemple). De même, chez l'homme, la thymectomie n'induit pas d'effets indésirables identifiés en dehors de la petite enfance. En revanche, une aplasie thymique congénitale ou une thymectomie néonatale provoquent, expérimentalement, une nette diminution du nombre et des fonctions des lymphocytes T. Il n'est donc pas surprenant que, chez le rongeur nouveau-né, l'immunosuppression induite par la 2,3,7,8-TCDD survienne à des niveaux d'exposition nettement inférieurs à ceux de l'adulte (Gehrs et coll., 1997) et avec une spécificité plus marquée pour l'immunité à médiation cellulaire.

Quant aux perturbations fonctionnelles, seul l'effet dépresseur sur l'immunité humorale chez la souris est constant ; tous les autres résultats, qu'il s'agisse de données expérimentales ou cliniques, sont contradictoires et ne permettent donc pas de définir un profil immunotoxicologique net.

En conclusion, l'affirmation souvent reprise selon laquelle la dioxine serait immunotoxique dans toutes les espèces étudiées, ne paraît pas fondée. La majorité des données concerne la souris et le rat, espèces dont la sensibilité est par ailleurs différente. Les autres espèces ont été peu utilisées et les résultats (notamment chez le singe) sont loin d'être aussi nets. Les données humaines sont nombreuses, mais elles sont peu convaincantes en raison de la grande discordance des résultats et du caractère souvent marginal des modifications observées. La période périnatale paraît être un moment de plus grande sensibilité vis-à-vis des effets immunotoxiques de la 2,3,7,8-TCDD encore que les modifications notées à distance ont souvent le caractère marginal déjà indiqué. Sur la base de ces données, il semble indiscutable que la 2,3,7,8-TCDD puisse induire des modifications immunologiques dans certaines conditions chez l'animal, mais il ne peut pas être démontré d'immunotoxicité au niveau d'exposition qui est celui de la population française aujourd'hui.

BIBLIOGRAPHIE

BADESHA JS, MALIJI G, FLAKS B. Immunotoxic effects of exposure to rats to xenobiotics via maternal lactation. Part I 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Indian J Exp Path* 1995, **76** : 425-439

BECHER H, FLESCHE-JANYS D, KAUPPINEN, KOGEVINAS M, STEINDORF K et coll. Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control* 1996, **7** : 312-321

BERTAZZI PA, PESATORI AC, CONSONNI D, TIRONI A, LANDI AT, ZOCCHETTI C. Cancer incidence in a population incidentally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*para*-dioxin. *Epidemiology* 1993, **4** : 398-406

BERTAZZI PA, ZOCCHETTI C, GUERCILENA S, CONSONNI D, TIRONI A et coll. Dioxin exposure and cancer risk : a 15-year mortality survey after the « Seveso accident ». *Epidemiology* 1997, **8** : 646-652

BURLESON GR, LEBREC H, YANG YG, IBANES JD, PENNINGTON KN, BIRNBAUM LS. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on influenza virus host resistance in mice. *Fund Appl Toxicol* 1996, **29** : 40-47

CLARK DA, SWEENEY G, SAFE S, HANCOCK E, KILBURN DG, GAULDIE J. Cellular and genetic basis for suppression of cytotoxic T-cell generation by haloaromatic hydrocarbons. *Immunopharmacology* 1983, **6** : 143-153

CLARK GC, BLANK JA, GERMOLEC DR, LUSTER MI. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin stimulation of tyrosine phosphorylation in B lymphocytes : potential role in immunosuppression. *Mol Pharmacol* 1991, **39** : 495-501

DE HEER C, DE WAAL EJ, SCHUURMAN HJ, VOS JG, VAN LOVEREN H. The intrathymic target cell for the thymotoxic action of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Exp Clin Immunogenet* 1994b, **11** : 86-93

DE HEER C, VERLAAN APJ, PENNINKS AH, VOS JG, SCHUURMAN HJ, VAN LOVEREN H. Time course of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)-induced thymic atrophy in the Wistar rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994a, **128** : 97-104

DE KREY GK, KERVLIIET NI. Suppression of cytotoxic T lymphocyte activity by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin occurs *in vivo*, but not *in vitro*, and is independent of corticosterone elevation. *Toxicology* 1995, **97** : 105-112

DE SWART RL, ROSS PS, TIMMERMAN HH, VOS HM, REIJNDERS PJH et coll. Impaired cellular immune response in harbour seals (*Phoca vitulina*) feeding on environmentally contaminated herring. *Clin Exp Immunol* 1995, **101** : 480-486

DE WAAL EJ, RADEMAKERS LHPM, SCHUURMAN HJ, VAN LOVEREN H, VOS JG. Ultrastructure of the cortical epithelium of the rat thymus after *in vivo* exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Arch Toxicol* 1993, **67** : 558-564

DE WAAL EJ, SCHUURMAN HJ, LOEBER JG, VAN LOVEREN H, VOS JG. Alterations in the cortical thymic epithelium of rats after *in vivo* exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) : an (immuno)histological study. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992, **115** : 80-88

- ERNST M, FLESCHE-JANYS D, MORGENSTERN I, MANZ A. Immune cell function in industrial workers after exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin : dissociation of antigen-specific T-cell responses in cultures of diluted whole blood and of isolated peripheral blood mononuclear cells. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 701-705
- EVANS RG, WEBB KE, KNUTSEN AP, ROODMAN ST, ROBERTS DW et coll. A medical follow-up of the health effects of long-term exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Arch Environ Health* 1988, **43** : 273-278
- FRAZIER DE, SILVERSTONE AE, GASIEWICZ TA. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-induced thymic atrophy and lymphocyte stem cell alterations by mechanisms independent of the estrogen receptor. *Biochem Pharmacol* 1994, **47** : 2039-2048
- FUNSETH E, ILLBACK NG. Coxsackie virus B3 infection alters the uptake of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin into various tissues of the mouse. *Toxicology* 1994, **31** : 29-38
- 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. *Toxicology* 1997, **122** : 229-240
- GREENLEE WF, DOLD KM, IRONS RD, OSBORNE R. Evidence for direct action of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on thymic epithelium. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **79** : 112-120
- HALPERIN W, VOGT R, SWEENEY MH, SHOPP G, FINGERHUT M et coll. Immunological markers among workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Occup Environ Med* 1998, **55** : 742-749
- HANSON CD, SMIALOWICZ RJ. Evaluation of the effect of low-level 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin exposure on cell mediated immunity. *Toxicology* 1994, **88** : 213-224
- HOFFMAN RE, STEHR-GREEN PA, WEBB KB, EVANS RG, KNUTSEN AP et coll. Health effects of long-term exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *JAMA* 1986, **255**, 2031-2038
- HOLSAPPLE MP, DOOLEY RK, MCNERNEY PJ, MCCAY JA. Direct suppression of antibody responses by chlorinated dibenzodioxins in cultured spleen cells from (C57Bl/6 x C3H)F1 and DBA/2 mice. *Immunopharmacology* 1986, **12** : 175-186
- HONG R, TAYLOR K, ABONDOUR R. Immune abnormalities associated with chronic TCDD exposure in rhesus. *Chemosphere* 1989, **18** : 313-320
- IARC. Polychlorinated dibenzo-*para*-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans* 1997, **69** : 665 p
- JENNINGS AM, WILD G, WARD JG, WARD AM. Immunological abnormalities 17 years after accidental exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Br J Indust Med* 1988, **45** : 701-704
- KAMATH AB, XU H, NAGARGATTI PS, NAGARKATTI M. Evidence for the induction of apoptosis in thymocytes by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin *in vivo*. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997, **142** : 367-377
- KERKVLIT NI. Immunological effects of chlorinated dibenzo-*p*-dioxins. *Environ Health Perspect* 1995, **103** : 47-53

KNUTSEN AP, ROODMAN ST, EVANS RG, MUELLER KR, WEBB KB et coll. Immune studies in dioxin-exposed Missouri residents : Quail Run. *Bull Environ Contam Toxicol* 1987, **39** : 481-489

KORTE M, STAHLMANN R, KUBICKA-MURANYI M, GLEICHMANN E, NEUBERT D. Polyhalogenated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans and the immune system. 3- No immunosuppressive effect of 2,3,7,8-TCDD in the popliteal lymph node assay (PLNA) in rats. *Arch Toxicol* 1991, **65** : 656-660

LANG DS, BECKER S, CLARK GC, DEVLIN RB, KOREN HS. Lack of direct immunosuppressive effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on human peripheral blood lymphocyte subsets *in vitro*. *Arch Toxicol* 1994, **68** : 296-302

LEBREC H, BURLESON GR. Influenza virus host resistance models in mice and rats : utilization for immune function assessment and immunotoxicology. *Toxicology* 1994, **91** : 179-188

LUEBKE RW, COPELAND CB, ANDREWS DL. Host resistance to *Trichinella spiralis* infection in rats exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Fund Appl Toxicol* 1994, **24** : 285-289

LUNDBERG K. Dexamethasone and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin can induce thymic atrophy by different mechanisms in mice. *Biochem Biophys Res Comm* 1991, **178** : 16-23

LUSTER MI, CLARK G, LAWSON LD, FAITH RE. Effects of brief *in vitro* exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on mouse lymphocytes. *J Environ Pathol Toxicol* 1979, **2** : 965-977

MANZ A, BERGER J, DWYER JH, FLESCHE-JANYS D, NAGEL S, WALTSGOTT H. Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet* 1991, **338** : 959-964

MCCONKEY DJ, HARTZELL P, DUDDY SK, HAKANSSON H, ORRENIUS S. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin kills immature thymocytes by Ca²⁺-mediated endonuclease activation. *Science* 1988, **242** : 256-257

MICHALEK JE, KETCHUM NS, CHECK IJ. Serum dioxin and immunologic response in veterans of operation ranch hand. *Am J Epidemiol* 1999, **149** : 1038-1046

MOCARELLI P, MAROCCHI A, BRAMBILLA P, GERTHOUX PM, YOUNG DS, MANTEL N. Clinical laboratory manifestations of exposure to dioxin in children. A six year study of the effects of an environmental disaster near Seveso, Italy. *J Am Med Assoc* 1986, **256** : 2687-2695

NARASIMHAN TR, CRAIG A, ARELLANO L, HARPER N, HOWIE L et coll. Relative sensitivities of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-induced Cyp1a-1 and Cyp1a-2 gene expression and immunotoxicity in female B6C3F1 mice. *Fund Appl Toxicol* 1994, **23** : 598-607

NEUBERT R, GOLOR G, STAHLMANN R, HELGE H, NEUBERT D. Polyhalogenated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans and the immune system. 4. Effects of multiple-dose treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on peripheral lymphocytes subpopulations of a non-human primate (*Callithrix jacchus*). *Arch Toxicol* 1992, **66** : 250-259

- NEUBERT R, GOLOR G, STAHLMANN R, HELGE H, NEUBERT D. Dose-dependent TCDD-induced increase or decrease in T-lymphocyte subsets in the blood of new world monkeys (*Callithrix jacchus*). *Chemosphere* 1992, **25** : 1201-1206
- NEUBERT R, MASKOW L, DELGADO I, HELGE H, NEUBERT D. Chlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans and the human immune system. 2. *In vitro* proliferation of lymphocytes from workers with quantified moderately-increased body burdens. *Life Sci* 1993, **56** : 421-436
- NEUBERT R, MASKOW L, WEBB J, JACOB-MÜLLER U, NOGUEIRA AC et coll. Chlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans and the human immune system. 1. Blood cell receptors in volunteers with moderately increased body burdens. *Life Sci* 1993, **53** : 1995-2006
- NEUBERT R, STAHLMANN R, KORTE M, VAN LOVEREN H, VOS JG et coll. Effects of small doses of dioxins on the immune system of marmosets and rats *Ann NY Acad Sci* 1993, **686** : 662-686
- OTT MG, ZOBBER A. Cause specific mortality and cancer incidence among employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after a 1953 reactor accident. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 606-612
- POCCHIARI F, SILVANO V, ZAMPIERI A. Human health effects from accidental release of tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) at Seveso, Italy. *Ann N Y Acad Sci* 1979, **320** : 311-320
- PRYPUTNIEWICZ SJ, NAGARKATTI M, NAGARKATTI PS. Differential induction of apoptosis in activated and resting T cells by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and its repercussion on T cell responsiveness. *Toxicology* 1998, **129** : 211-226
- REGGIANI G. Medical problem raised by the TCDD contamination in Seveso, Italy. *Arch Toxicol* 1978, **40** : 161-188
- RHILE MJ, NAGARKATTI M, NAGARKATTI PS. Role of Fas apoptosis and MHC genes in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)-induced immunotoxicity of T cells. *Toxicology* 1996, **110** : 153-167
- RICE CD, MERCHANT RE, JEONG TC, KARRAS KB, HOLSAPPLE MP. The effects of acute exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on glioma-specific cytotoxic T-cell activity in Fischer 344 rats. *Toxicology* 1995, **95** : 177-185
- SILVERSTONE AE, FRAZIER DE, GASIEWICZ TA. Alternate immune system targets for TCDD : lymphocyte stem cells and extrathymic T-cell development. *Exp Clin Immunogenet* 1994, **11** : 94-101
- SIRCHIA G. Exposure to TCDD : immunologic effects. *Proceedings of an International Workshop, Washington DC March 17, 1980*. Washington DC National Academy Press, 1982, 234-266
- SPIITSBERGEN JM, SCHAT KA, KLEEMAN JM, PETERSON RE. Interactions of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) with immune responses of rainbow trout. *Vet Immunol Immunopathol* 1986, **12** : 263-280
- STAPLES JE, FIORE NG, FRAZIER DE, GASIEWICZ TA, SILVERSTONE AE. Overexpression of the anti-apoptotic oncogene, bcl-2, in the thymus does not prevent thymic atrophy induced by estradiol 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998b, **151** : 200-210

- STAPLES JE, MURANTE FG, FIORE NG, 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. *J Immunol* 1998a, **160** : 3844-3854
- STEHR PA, STEIN G, FALK H, SAMPSON E, SMITH SJ et coll. A pilot epidemiologic study of possible health effects associated with 2,3,7,8-tetrachlorobenzo-*p*-dioxin contaminations in Missouri. *Arch Environ Health* 1986, **41**, 16-22
- STROH HJ, SCHMIDT A, KORTE M, STAHLMAN R. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on liver thymus and cell proliferation in popliteal lymph nodes after footpad injection of streptozotocin in rats. *Chemosphere* 1992, **25** : 1221-1226
- THIGPEN JE, FAITH RE, MCCONNELL EE, MOORE JA. Increased susceptibility to bacterial infection as a sequela of exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Infect Immun* 1975, **12** : 1319-1324
- THOMAS PT, HINSDILL RD. The effect of perinatal exposure to tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on the immune response of young mice. *Drug Chem Toxicol* 1979, **2** : 77-98
- TONN T, ESSER C, SCHNEIDER EM, STEINMAN-STEINER-HALDENSTÄTT W, GLEICHMANN E. Persistence of decreased T-helper cell function in industrial workers 20 years after exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 422-426
- VECCHI A, MANTOVANI A, SIRONI M, LUINI W, SPREAFICO F, GARATTINI S. The effect of acute administration of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on humoral antibody production and cell-mediated activities in mice. *Arch Toxicol* 1980, **4** : 163-165
- VOS JG, DE HEER C, VAN LOVEREN H. Immunotoxic effects of TCDD and toxic equivalency factors. *Teratog Carcinog Mutagen* 1997/98, **17** : 275-284
- VOS JG, KREEFTENBERG JG, ENGEL HWB, MINDERHOUD A, VAN NOORLE JANSEN LM. Studies on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-induced immune suppression and decreased resistance to infection : endotoxin hypersensitivity, serum zinc concentrations and effect of thymosin treatment. *Toxicology* 1978, **9** : 75-86
- VOS JG, MOORE JA, ZINKL JG. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on the immune system of laboratory animals. *Environ Health Perspect* 1973, **5** : 149-162
- VOS JG, MOORE JA. Suppression of cellular immunity in rats and mice by maternal treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1974, **47** : 777-794
- WEBB KB, KNUTSEN AP, ROODMAN ST, ROBERTS DW, SCHRAMM WF et coll. Medical evaluation of subjects with known body levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *J Toxicol Environ health* 1989, **28** : 183-193
- WEISGLAS-KUPERUS N, SAS TCJ, KOOPMAN-ESSEBOOM C, VAN DER ZWAN C, DE RIDDER MAJ et coll. Immunological effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyl in infants. *Organohalogen Compounds* 1996, **30** : 204-208
- 110 WOLF N, KARMAUS W. Effects of inhalative exposure to dioxins in wood preservatives on cell-mediated immunity in day-care center teachers. *Environ Res* 1995, **68** : 96-105

WOLFE WH, MICHALEK JE, MINER JC, RAHE AR, SILVA J et coll. Health status of Air force veterans occupationally exposed to herbicides in Vietnam 1. Physical health. *J Am Med Assoc* 1990, **264** : 1824-1831

YANG YG, LEBREC H, BURLERSON G. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on pulmonary influenza virus titer and natural killer (NK) activity in rats. *Fund Appl Toxicol* 1994, **23** : 125-131

ZOBER MA, OTT MG, MESSERER P. Morbidity follow-up study of BASF employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after a 1953 chemical reactor accident. *Int Arch Occup Environ Health* 1994, **65**, 1-8

ZOBER MA, OTT MG, MESSERER P. Morbidity follow up study of BASF employees exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) after a 1953 chemical reactor incident. *Occup Environ Med* 1994, **51** : 479-486

ZOBER MA, OTT MG, PÄFKE O, SENFT K, GERMANN C. Morbidity study of extruder personnel with potential exposure to brominated dioxins and furans. I : Results of blood monitoring and immunological tests. *Br J Ind Med* 1992, **49** : 532-544