14

Effets sur la reproduction et le développement

La question des effets des hydrocarbures aromatiques polycycliques halogénés (HAPH) en santé reproductive humaine est apparue il y a 35 ans, sans doute à la suite des effets possibles de l'agent orange durant la guerre du Viêtnam. Par la suite plusieurs grandes catastrophes environnementales sont venues remettre la question au premier plan : contamination de l'huile de riz par des PCB au Japon (Yusho, 1968) et à Taïwan (Yu-Cheng, 1979), accident de Seveso (1976). D'autres accidents, moins spectaculaires, ont tout de même touché une population globale.

Ces cinq événements ont atteint non seulement les travailleurs mais aussi une partie de la population générale, y compris les sujets en âge de procréer. Les effets potentiels sur la fertilité, la tératogenèse, ont donc été évoqués et discutés maintes fois au cours des 35 dernières années.

Un des problèmes de l'épidémiologie environnementale concerne la mesure de l'exposition qui est toujours extrêmement difficile, voire aléatoire. Au laboratoire on peut choisir non seulement la substance utilisée : PCDD, PCDF, PCB, mais aussi la dose et la manière de l'administrer. En exposition humaine, qu'il s'agisse de grande catastrophe, d'environnements particulièrement pollués ou même d'environnements apparemment peu pollués, on se trouve le plus souvent en présence d'une exposition multiple dans laquelle une substance sera majoritaire : 2,3,7,8-TCDD à Seveso, PCDF dans les accidents de Yusho et Yu-Cheng, et pour laquelle il est difficile de considérer qu'il s'agit d'une exposition uniquement aux dioxines ou aux PCB.

S'ajoute à cela une certaine tendance à radicaliser les attitudes, particulièrement dans le domaine de l'épidémiologie de la mère et de l'enfant. Comme dans la plupart des domaines de l'épidémiologie humaine ayant trait aux HAPH, les données sont peu concordantes. Certaines montrent des effets très inquiétants, d'autres ne mettent pas en évidence d'effet significatif.

Comportement sexuel et fertilité

Il n'y a pas de données à proprement parler sur le comportement sexuel des humains en rapport avec les taux environnementaux de PCDD et PCDF ou

autre HAPH. Les données expérimentales chez l'animal montrent une diminution de l'activité sexuelle (Chung et Clemens, 1999).

En ce qui concerne la fertilité féminine, Mendola et coll. (1997) ont mis en évidence une corrélation inverse entre la consommation de poisson du lac Ontario et la durée du cycle menstruel. Bien entendu, il s'agit ici d'une corrélation avec la consommation de poisson et non pas d'une corrélation directe avec des taux de PCB ou de PCDD et PCDF. Pour la fertilité masculine le sujet a été très largement étudié et on trouve de nombreuses revues de la littérature (Eskenazi et coll., 1995 ; IARC, 1997 ; Longnecker et coll., 1997 ; Brouwer et coll., 1999). À la suite de la guerre du Viêtnam, des études chez les anciens combattants suggéraient une diminution de la fertilité masculine. Dans une étude comparative entre les anciens combattants du Viêtnam et les anciens combattants d'autres personnels de l'armée américaine, DeStefano et coll. (1989) mettent en évidence des anomalies du sperme seulement chez les anciens combattants du Viêtnam. En ce qui concerne les expositions industrielles, Sweeney et coll. (1997) rapportent, sur une étude de suivi des ouvriers exposés à la 2,3,7,8-TCDD, une perturbation significative des taux de testostérone.

Une manière d'intégrer à la fois les paramètres de fertilité masculine et de fertilité féminine est d'étudier le délai nécessaire pour concevoir qui correspond au laps de temps entre l'arrêt de la contraception et la survenue de la grossesse. Plusieurs enquêtes utilisant ce paramètre ont été réalisées en rapport avec la pollution de l'eau : population des grands lacs américains et population des pêcheurs suédois. Un questionnaire rétrospectif a été envoyé à 2 977 épouses et compagnes de pêcheurs à la ligne appartenant à la cohorte des pêcheurs à la ligne de l'État de New York (Buck et coll., 1997, 1999). Il y a eu 1 234 grossesses et aucune relation entre la consommation paternelle de poisson pêché dans le lac Ontario et le délai nécessaire pour concevoir n'a été observée. Dans une deuxième étude prospective, sous forme d'enquêtes répétées, il n'y avait pas de relation entre la consommation paternelle de poisson et le délai nécessaire à concevoir. Ces résultats sont différents de ceux retrouvés par Axmon et coll. (1998) dans la population de la Baltique. Dans un questionnaire rétrospectif adressé à 399 épouses de pêcheurs suédois de la Baltique et à 992 femmes de pêcheurs de la côte Ouest, la probabilité d'être enceinte dans l'année était significativement diminuée pour les épouses des pêcheurs de la Baltique, OR = 0,66 [IC 95 %, 0,49-0,89].

Par ailleurs, l'endométriose, affection dans laquelle du tissu endométrial s'installe dans des sites qui ne lui sont pas propres : ovaires, cavité péritonéale, vessie, muscles…, est une importante cause de stérilité. En expérimentation animale, chez les rongeurs, mais aussi chez le grand singe, les dioxines ont été incriminées comme agent inducteur (Gibbons, 1993). Plus récemment, des données humaines montrent des taux de dioxine augmentés dans les cas d'endométriose (Mayani et coll., 1997). Les résultats de l'étude menée au sein de la cohorte de Seveso (Seveso *women's health study*) sont en cours d'analyse

(Eskenazi et coll., 2000). En expérimentation *in vitro* sur du tissu humain endométrial normal et du tissu d'endométriose, une augmentation du récepteur Ah et des CYP1A2 a été observée dans les tissus d'endométriose (Bulun et coll., 2000)

Durée de gestation et poids de naissance

Il existe des arguments théoriques en faveur d'un effet direct des PCDD et PCDF ou des PCB sur la durée de la gestation. En effet les dioxines sont des antiœstrogènes, ce qui logiquement pourrait influencer la durée de la grossesse. Toutefois, le peu d'études qui se sont intéressées à ce problème ne donnent pas d'arguments en faveur de cette hypothèse. Okey et coll. (1997) ont étudié des placentas de grossesses normales et de grossesses d'accouchements prématurés et ne trouvent aucune différence dans les concentrations de récepteur AhR. Dans une étude cas-témoins à New York, on a comparé les taux de PCB et de DDE (dichlorodiphényldichloroéthylène) dans le sang de cordon chez 20 femmes ayant eu un accouchement spontané avant terme et chez 20 femmes ayant accouché à terme entre 1990 et 1993. Aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes (Berkowitz et coll., 1996). La seule étude qui suggère un effet possible sur l'accouchement avant terme concerne les épouses des anciens combattants de l'opération Ranch Hand ayant été les plus exposés. On trouve effectivement une augmentation modeste du risque relatif d'accouchements avant terme (RR = 1,3 ; IC 95 % 0,8-2,3), mais le risque relatif est également augmenté dans le groupe témoin d'anciens combattants (RR = 1,4 ; IC 95 % 0,9-2,3) suggérant que l'augmentation de risque n'est pas liée au taux de dioxines paternel (Michalek et coll., 1998).

Concernant l'effet des HAPH sur le poids de naissance, l'intoxication de Yusho était associée à une importante augmentation des enfants de faible poids. Des observations analogues ont été décrites après l'incident de Times Beach au Missouri en 1971 (plusieurs manèges pour chevaux et des routes en terre battue avaient été arrosés avec un mélange de boues d'épuration contenant de la 2,3,7,8-TCDD et d'huiles usagées). Dans une étude cas-témoins comparant 402 naissances dans la région contaminée et 804 naissances d'un groupe témoin de mères non exposées, une diminution du poids de naissance a été notée dans la région contaminée (OR = 1,59 ; IC 95 % 0,89-2,81) (Stockbauer et coll., 1988). Chez des ouvrières fabriquant des condensateurs, on a observé une corrélation inverse entre les taux de PCB maternels et le poids de l'enfant (Taylor, 1989). Dans cette étude, les auteurs suggèrent un effet à la fois sur le poids de l'enfant et la durée de grossesse.

Concernant les retards de croissance, plusieurs cohortes (cohorte de Caroline du Nord, cohorte du Michigan, deux cohortes aux Pays-Bas, cohorte finlandaise) ont été étudiées dans lesquelles les taux de PCB ont été mesurés au

cordon et les enfants classés dans des quartiles ou des quintiles selon leurs taux de PCB. En Finlande, Vartiainen (1998) trouve une corrélation inverse entre le poids de naissance et les taux de PCDD/PCDF mais pas avec les PCB. Dans la cohorte de Caroline du Nord, on n'a pas observé d'effet sur le poids (Rogan et coll., 1986). Dans la cohorte du Michigan, les auteurs indiquent une diminution du poids de naissance de 160 à 190 grammes (Fein et coll., 1984) en relation avec l'exposition aux PCB. Des résultats similaires ont été trouvés dans la cohorte des Pays-Bas (Patandin et coll., 1998) où l'on retrouve également une diminution de la taille et du périmètre crâniens en rapport avec l'exposition *in utero* aux PCB.

Des études ont essayé de corréler la taille, le poids et le périmètre crânien des enfants avec les taux potentiels de dioxines ou d'autres HAPH. En Suède, chez les pêcheurs de la Baltique pour lesquels on observait une diminution de la fertilité, on retrouvait également une augmentation significative du risque d'avoir des enfants de moins de 3 kg (OR = 1,44 ; IC 95 % 1,18-1,76) (Rylander et coll., 1995). Dans une deuxième étude, Rylander (1998) a dosé dans le sang le 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphényl (CB-153) comme marqueur des PCB chez les mères de 57 enfants de petit poids de naissance (1,5-2,750 kg) et chez 135 témoins (poids de naissance : 3,250-4,5 kg). Au-delà d'un seuil de CB-153 de 300 ng TEQ/g de matières grasses la probabilité d'avoir un enfant de faible poids était multipliée par 2 (OR = 2,1 ; IC 95 % 1,0-4,7). Cette validation par le taux de CB-153 de l'exposition estimée sur le type de poisson consommé par les mères, confirme que les HAPH sont bien l'agent causal. Les études au Kazakhstan, région très fortement polluée sont sans doute plus discutables sur le plan épidémiologique puisqu'il s'agit de cas hospitalisés et non d'une population réellement étudiée sur base géographique. Toutefois, ces études montrent des indices de masse corporelle (IMC) inversement corrélés aux PCB ainsi que des retards de maturation pubertaire (Mazhitova et coll., 1998).

Il semble donc exister une corrélation entre la consommation par la mère d'HAPH et une diminution du poids de naissance de l'enfant. Une question importante reste ouverte, s'agit-il d'une diminution de poids avec récupération ou, comme dans les cas d'alcoolémie fœtale d'un retard de croissance sans récupération ?

Tératogenèse et fausse couche

Il semble que les dioxines n'induisent pas une tératogénicité spécifique. Dans une étude de tératologie comparée entre les poissons, les oiseaux et les mammifères on peut observer des lésions qui sont espèces dépendantes. Chez

le poisson, on trouve une « maladie du sac bleu », chez les oiseaux apparaissent des malformations structurelles et chez les mammifères également quelques malformations structurelles mais essentiellement une toxicité du développement. Certains auteurs parlent d'un syndrome de dysplasie ectodermique (Peterson et coll., 1993).

En épidémiologie humaine on ne retrouve pas de malformation spécifiquement induite par les dioxines ou les PCB : comme pour la survenue de cancers, tout tend à démontrer que les dioxines ont une action qui est non spécifique. Un quart des enfants nés après les catastrophes de Yusho et de Yu-Cheng de 1968 et de 1979 présentaient une hyper-pigmentation des gencives, de la peau, des ongles et des dents. Ils présentaient aussi un déficit auditif et un retard mental sévère. Ces atteintes ont été qualifiées « d'anomalies globales de l'ectoderme ». On peut se demander s'il ne s'agit pas d'un effet de déformation plutôt que d'un effet réellement tératogène qui implique la non-formation d'un organe qui aurait dû se former normalement.

En ce qui concerne les effets tératogènes des dioxines et des PCB on peut se référer à quatre revues récentes (Birnbaum, 1995 ; Jacobson et Jacobson, 1996 **;** Longnecker et coll., 1997 ; Bard, 1999 communication personnelle). L'existence d'anomalies n'est pas formellement démontrée, toutefois il semble y avoir une tendance à une augmentation du nombre de cardiopathies congénitales (Correa-Vilalsenor et coll., 1991 ; Garry et coll., 1996) et de spina bifida (Erickson et coll., 1984 ; Centers for disease control, 1989 ; Wolfe et coll., 1994). Il faut encore noter que les malformations congénitales ne semblent pas avoir augmenté après l'accident de Seveso en 1976. Mais cette observation doit être nuancée par le fait que les femmes ont à l'époque subi une forte pression pour avorter.

En ce qui concerne les expositions industrielles, Dimich-Ward et coll. (1996) rapportent que dans des scieries en Colombie-Britannique où les travailleurs sont exposés au chlorophénate, sur 19 675 naissances on note une augmentation des cataractes congénitales, des anencéphales, des spina bifida et des malformations ano-génito-urinaires. On ne sait pas s'il s'agit d'une tératogenèse spécifique au chlorophénate. Une autre publication qui concerne le syndrome cryptophtalmique isolé mérite d'être citée. Il s'agit d'une malformation rare dans laquelle les yeux sont normalement formés mais la peau du visage s'étend sans discontinuer du front aux joues. Cette malformation semble extrêmement rare. Elle a été décrite pour la première fois en 1832 et depuis, moins de 100 cas ont été décrits dans la littérature. Six cas de ce syndrome ont été rapportés au Sud-Viêtnam dans les régions où a été utilisé l'agent orange (Coulon et coll., 1994). Au Viêtnam, dans les régions où les forces américaines ont répandu de grandes quantités d'agent orange, un nombre plus important de cas de malformations que le nombre attendu, serait observé : à la maternité de Hô-Chi-Minh Ville, plus de 2 % des nouveau-nés ont des malformations, pour la plupart létales (Pham, 1999).

En ce qui concerne les fausses couches, peu de données sont disponibles. A Seveso on n'a pas pu mettre en évidence une augmentation du nombre des fausses couches. Le seul argument en faveur d'un effet de ces substances sur l'apparition de fausses couches spontanées est une étude cas-témoins dans laquelle le Fenclor 54 a été dosé comme marqueur des PCB dans le sang de 120 femmes hospitalisées pour fausses couches spontanées et de 120 femmes à terme constituant le groupe témoin. Les taux d'hexachlorobenzène et de dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) qui avaient aussi été dosés ne montraient pas de différence significative. En revanche, il y avait une augmentation significative des taux de PCB chez les femmes ayant fait des fausses couches (Gerhard et coll., 1998).

D'après les données disponibles en population, et contrairement à l'expérimentation animale, les dioxines et les autres dérivés se présentent plutôt comme ayant des effets inducteurs de malformations au stade tardif de l'embryogenèse (bec de lièvre, anomalies dentaires) mais pas comme des substances entraînant des fausses couches précoces.

Sex-ratio et gémellité

A la suite de l'accident de Seveso il a été suggéré que des modifications importantes dans le sex-ratio pourraient être dues à l'intoxication par la dioxine. En effet, on a noté pour la région la plus exposée, dans les neuf mois qui ont suivi l'accident, 48 naissances de filles pour 26 de garçons (Mocarelli et coll., 1996). Dans un article plus récent (Mocarelli et coll., 2000), les auteurs comparent les *sex-ratio* observés en fonction des niveaux de 2,3,7,8-TCDD sanguins, de l'âge à l'exposition et du sexe des géniteurs, à l'attendu de 0,514. Pour l'ensemble de la population étudiée, le *sex-ratio* ne différait pas de la valeur attendue. Cependant, lorsque le père ou les deux parents avaient une concentration sanguine en 2,3,7,8-TCDD supérieure à 15 pg TEQ/g de matières grasses, le *sex-ratio* était significativement différent de l'attendu avec une tendance à donner naissance à plus de filles. Cette tendance dépend de la seule concentration sanguine en 2,3,7,8-TCDD paternelle et son ampleur est fonction de celle-ci. Par ailleurs, cet effet ne se manifeste que chez les sujets âgés de moins de 19 ans au moment de l'exposition et il perdure pour les conceptions survenant 15 ans après l'exposition. La question est de savoir si l'effet observé est bien le résultat de hauts niveaux d'imprégnation au moment de la puberté avec un effet très prolongé comme le suggèrent ces données. Quant au mécanisme, les auteurs évoquent un rapport avec la durée de transit des spermatozoïdes dans l'épididyme, elle-même sous l'influence des hormones sexuelles.

Un nombre important de contaminants et de polluants possédant des effets œstrogéniques ou anti-androgéniques ou d'autres activités hormonales, il

paraît donc raisonnable de surveiller le *sex-ratio* après un incident aigu de pollution par les dioxines (Toppari et Skakkebaek, 1998).

Il a été également suggéré qu'il y aurait une augmentation de la gémellité lorsque les taux de HAPH sont anormalement élevés. Les données sur ce point sont actuellement contradictoires : à Anvers, à proximité d'un incinérateur, on observe une augmentation statistique de la gémellité (Aelvoet et coll., 1999) ; en Finlande, une augmentation significative de la gémellité est observée à proximité d'un incinérateur mais pas d'un autre (Vartiainen et coll., 1998). On peut se demander dans quelle mesure le fait d'habiter près d'un incinérateur n'augmente pas l'inquiétude des parents lorsqu'ils ne conçoivent pas rapidement et n'entraîne pas l'utilisation de médicaments susceptibles d'induire une gémellité. Seule une enquête approfondie permettrait de savoir avec certitude si les incinérateurs ou l'inquiétude parentale sont en cause.

Autres anomalies cliniques des enfants exposés *in utero* ou durant la lactation

Trois types d'anomalies cliniques ont été rapportés ou suggérés chez les enfants exposés à des taux élevés de dioxines *in utero* ou par la lactation : susceptibilité accrue aux infections, atopie et anomalies dentaires au niveau des dents de lait. Les arguments énoncés sont parfois indirects et il convient d'analyser chacune des anomalies séparément.

Pour la susceptibilité accrue aux infections, les données ne sont pas très convaincantes. Les parents des enfants de Yusho et de Yu-Cheng ayant rapporté une fréquence élevée d'épisodes infectieux, une étude cas-témoins a été réalisée : 29 enfants de Yu-Cheng et 22 témoins ont été évalués 6 ans après l'intoxication *in utero*. Seuls les épisodes grippaux au cours des 6 derniers mois ont été augmentés. Les auteurs suggèrent que cette augmentation pourrait être liée plutôt à un effet de type allergique qu'à une diminution de la capacité à lutter contre les infections (Yu, 1998).

En ce qui concerne l'atopie, jusqu'en 1994, on enseignait classiquement que l'allaitement maternel protégeait de l'atopie : pour éviter cette atteinte il était recommandé de nourrir les enfants au lait maternel pendant au moins six mois. En 1994, Kay et coll. étudient une population recrutée en médecine générale pour laquelle ils montrent d'une part une augmentation importante de l'atopie qui atteint 20 % de la population et une absence d'effet protecteur de l'allaitement maternel. Cette étude a eu lieu dans la région de Sheffield au Royaume-Uni, région sans doute relativement polluée. Une étude finlandaise a confirmé que, dans certains cas, l'atopie s'améliorait avec l'arrêt de l'allaitement maternel (Goldman, 1999). Nakamura et coll. (1999) vont jusqu'à suggérer que les taux de dioxines dans le lait maternel pourraient être responsables de l'atopie.

Le troisième aspect clinique est celui de l'atteinte des dents de lait. Dans deux études en Finlande une association entre la durée de l'allaitement maternel et l'apparition de défauts dentaires, a pu être clairement mise en évidence (Alaluusua, 1996). Il s'agit d'abord d'une étude cas-témoins dans laquelle 40 enfants ayant une minéralisation défectueuse de leurs premières molaires de lait ont été comparés avec 40 témoins. La durée moyenne de l'allaitement chez les enfants ayant une déminéralisation était de 9 mois alors qu'elle n'était que de 6 mois chez les témoins. Plus l'allaitement était long plus les anomalies étaient importantes. Une deuxième étude concerne une cohorte de 97 enfants dont les mères avaient été encouragées à les nourrir très longtemps au sein. Parmi ces 97 enfants, 24 avaient des défauts de minéralisation. Tous avaient été nourris pendant plus de 8 mois. Comme pour l'atopie, il n'y a pas eu de dosage des niveaux de dioxines ou de PCB chez les enfants atteints. Toutefois les travaux expérimentaux suggèrent que les dioxines puissent être incriminées. Les auteurs de cette étude concluent néanmoins que la contamination de l'enfant par les dioxines *in utero* présente un risque réel alors que la contamination par le lait serait tout à fait bénigne. Les mêmes auteurs (Alaluusua et coll., 1999) ont étudié la dentition de 102 enfants âgés de 6 ou 7 ans, et qui avaient été nourris au sein pendant une période moyenne de 10,5 mois. Les concentrations de PCDD, de PCDF et de PCB ont été dosées dans des échantillons conservés du lait maternel des mères. Des défauts de la dentition apparaissaient plus souvent et étaient plus sévères chez les enfants exposés aux taux les plus élevés de dioxines ; la relation était moins évidente avec les taux de PCB. Les défauts de minéralisation des dents pourraient, selon les auteurs, donner des indications sur l'exposition des enfants aux dioxines.

Autres anomalies biologiques des enfants exposés

Les anomalies biologiques des enfants exposés concernent : la thyroïde, les tests immunitaires, la coagulation.

Pour la thyroïde un nombre important de publications montrent une augmentation de la TSH et/ou une diminution de la triiodothyronine (T3) et de la thyroxine (T4) en rapport avec une atteinte intra-utérine (Pluim et coll., 1993 ; Feeley, 1995 ; Longnecker et coll., 2000) ou durant la lactation (Nagayama et coll., 1998). Ces derniers auteurs ont dosé les PCDD, les PCB coplanaires et les PCDF dans le lait maternel de 36 enfants. Ils ont simultanément dosé la T3 et la T4 dans le sang des enfants et trouvé une corrélation négative entre le taux estimé en TEQ de ces toxiques dans le lait maternel et les niveaux de T3 et de T4 dans le sang des nourrissons allaités. Les anomalies thyroïdiennes en relation avec les expositions aux HAPH se retrouvent d'ailleurs chez l'adulte. Il a été suggéré que les atteintes neurocomportementales soient en fait directement en relation avec l'atteinte thyroïdienne (Hauser et coll., 1998).

En ce qui concerne l'immunité, l'éventualité d'une plus grande sensibilité aux infections chez les enfants de Yu-Cheng a déjà été évoquée. Quelques publications suggèrent une perturbation de certains marqueurs biologiques de l'immunité lorsque les enfants ont été exposés *in utero* même à des doses environnementales. Deux études canadiennes chez le grand singe montrent une perturbation des tests immunologiques chez les jeunes singes. Dans une première étude, les singes ont été exposés à des taux environnementaux *in utero* (Arnold et coll., 1995), dans la deuxième étude les jeunes singes ont été exposés durant la lactation à des doses environnementales de PCB. Dans les deux études, une réduction des immunoglobulines M et G ainsi qu'une réduction des niveaux des HLA-DR de surface sont retrouvées (Arnold et coll., 1999).

Chez l'enfant exposé *in utero* ou par le lait maternel, des anomalies ont été rapportées dans deux séries d'études. Dans une cohorte inuit, on a observé chez les enfants dont les mères avaient les taux les plus élevés de PCB et de dioxines dans le lait maternel, une diminution du rapport des lymphocytes CD4/CD8 (Dewailly et coll., 1993). Dans la cohorte hollandaise on a également rapporté les mêmes anomalies chez les enfants les plus exposés : augmentation des lymphocytes CD8 et des TcR$\gamma\delta$ et TcR$\alpha\beta$ (Weisglas-Kuperus, 1998).

Pour les anomalies de la coagulation, 32 enfants ont été étudiés dans la cohorte hollandaise. Au moment de la naissance, aucune corrélation entre les taux de PCB et de vitamine K n'a été mise en évidence. En revanche, à l'âge de 11 semaines, une forte corrélation inverse entre les taux de vitamine K et de 2,3,7,8-TCDF a été retrouvée. Les auteurs s'interrogent sur le rôle éventuel des PCDF environnementaux dans l'augmentation de la fréquence de la maladie hémorragique tardive du nourrisson observée durant les dernières décennies (Pluim et coll., 1994).

Atteinte neuro-comportementale

Concernant l'atteinte neuro-comportementale, la plus grande partie de la littérature a trait aux PCB et non aux dioxines.

Les enfants de Yusho et de Yu-Cheng, victimes d'une intoxication sévère, présentaient un retard mental vrai. Dans les deux cohortes environnementales des États-Unis, les effets les plus importants se retrouvent chez les sujets ayant les charges corporelles les plus élevées, au-dessus du 96^{e} centile dans la cohorte de Caroline du Nord et du 89^{e} centile dans la cohorte des Grands Lacs (Jacobson et Jacobson, 1996). Les effets diffèrent d'une étude à l'autre. Dans la cohorte de Caroline du Nord, seul le test de Brazeltone est perturbé. Dans la cohorte des Grands Lacs non seulement le test de Brazeltone mais aussi les tests de mémoire et les tests cognitifs sont anormaux. Pour la cohorte des Grands Lacs, les enfants ont été suivis jusqu'à l'âge de 11 ans. A l'âge de

11 ans, les anomalies persistent notamment en ce qui concerne l'apprentissage numérique. Dans l'étude aux Pays-Bas (Patandin et coll., 1998, 1999) la méthodologie suivante a été adoptée. Deux cohortes ont en fait été formées : une cohorte à Rotterdam dans une zone polluée et une cohorte à Groningen dans une région rurale. Ces deux cohortes représentent environ 200 enfants. Pour chacune des cohortes, on a constitué deux sous-groupes quantitativement égaux : le premier sous-groupe comprenant les femmes désireuses d'allaiter le plus longtemps possible et l'autre, les femmes désireuses de donner le biberon d'emblée. Les femmes désireuses de donner le biberon recevaient une

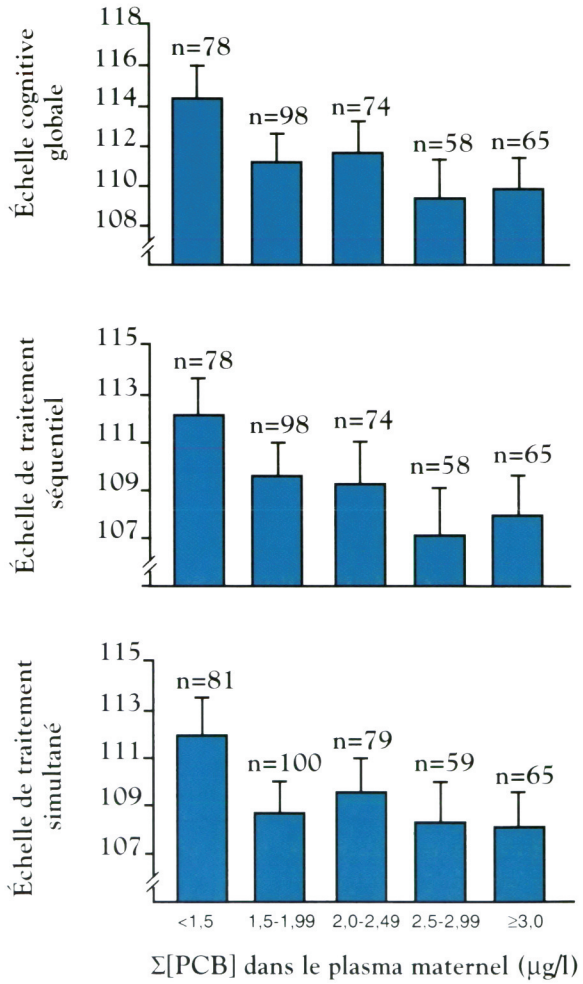

Figure 14.1 : Évaluation du développement cognitif et comportemental des enfants aux Pays-Bas en fonction des concentrations plasmatiques maternelles en PCB (d'après Patandin et coll., 1999)

alimentation gratuite pour leur bébé. Il y a donc un biais de sélection important dans les deux groupes qu'il sera difficile d'ajuster par la suite. À 3 mois, le développement neurologique, cognitif et comportemental était inversement proportionnel aux taux de PCB au cordon. A 42 mois, après ajustement, le développement cognitif et comportemental restait inversement corrélé avec les taux de PCB au cordon (figure 14.1), alors que les taux de PCB et de dioxines dans le lait maternel ne semblaient pas influer sur le développement cognitif.

Dans d'autres études, les effets neuro-comportementaux liés à l'allaitement maternel et aux taux de dioxines dans le lait ne sont pas clairs. Globalement, les enfants nourris au sein ont de meilleures performances que les enfants nourris au biberon. Toutefois, parmi les enfants allaités, ceux dont les mères ont les taux les plus élevés de dioxines ont de moins bonnes performances (Ilsen et coll., 1996). Par ailleurs, l'ajustement montre un phénomène inhabituel. Les femmes les plus contaminées par les PCB sont aussi celles qui appartiennent aux milieux socio-économiques les plus élevés, qui ont les meilleurs niveaux d'éducation, qui fument le moins et qui ont le meilleur score d'intelligence verbale. Ceci est un effet tout à fait paradoxal. Dans l'étude des effets néfastes du tabac, de l'alcool, du plomb..., le gradient social va toujours dans le même sens que l'exposition à l'agent nocif. La réalité de l'atteinte neuro-comportementale liée aux PCB à des doses environnementales est confirmée par le fait que, comme pour les anomalies immunitaires, l'expérimentation chez le grand singe montre des pertubations similaires (Rice, 1997a et b).

Lactation

Les taux de dioxines dans le lait maternel ont été étudiés depuis plus de 30 ans et sont en diminution régulière depuis environ 15 ans. Lors de la dernière enquête européenne de l'OMS en 1993, les taux de PCDD/PCDF en Europe de l'Ouest variaient de 12 à 27 pg TEQ/g de matières grasses. Par ailleurs, dans une étude récente, Gladen et coll. (1999) observent des taux du même ordre de grandeur dans un pays aussi fortement industrialisé que l'Ukraine. En France, l'étude récente sur les laits maternels (InVS/CAREPS, 2000) indique un taux moyen de 16,4 pg TEQ/g de matières grasses. Quels que soient les pays où les études ont été faites, les taux de dioxines des enfants nourris au sein sont deux fois plus élevés que ceux des enfants nourris au biberon et ces taux restent élevés bien au-delà de la puberté (figure 14.2). L'apport journalier pour un nourrisson de 5 kg consommant quotidiennement 700 ml de lait contenant 3 % de matières grasses est d'environ 70 pg TEQ/kg de poids corporel. Si cette dose quotidienne est absorbée pendant une période d'allaitement de 6 mois, elle représente moins de 4 % de la dose totale absorbée au cours d'une vie (exposition quotidienne entre 1 et 3 pg TEQ/kg de poids corporel).

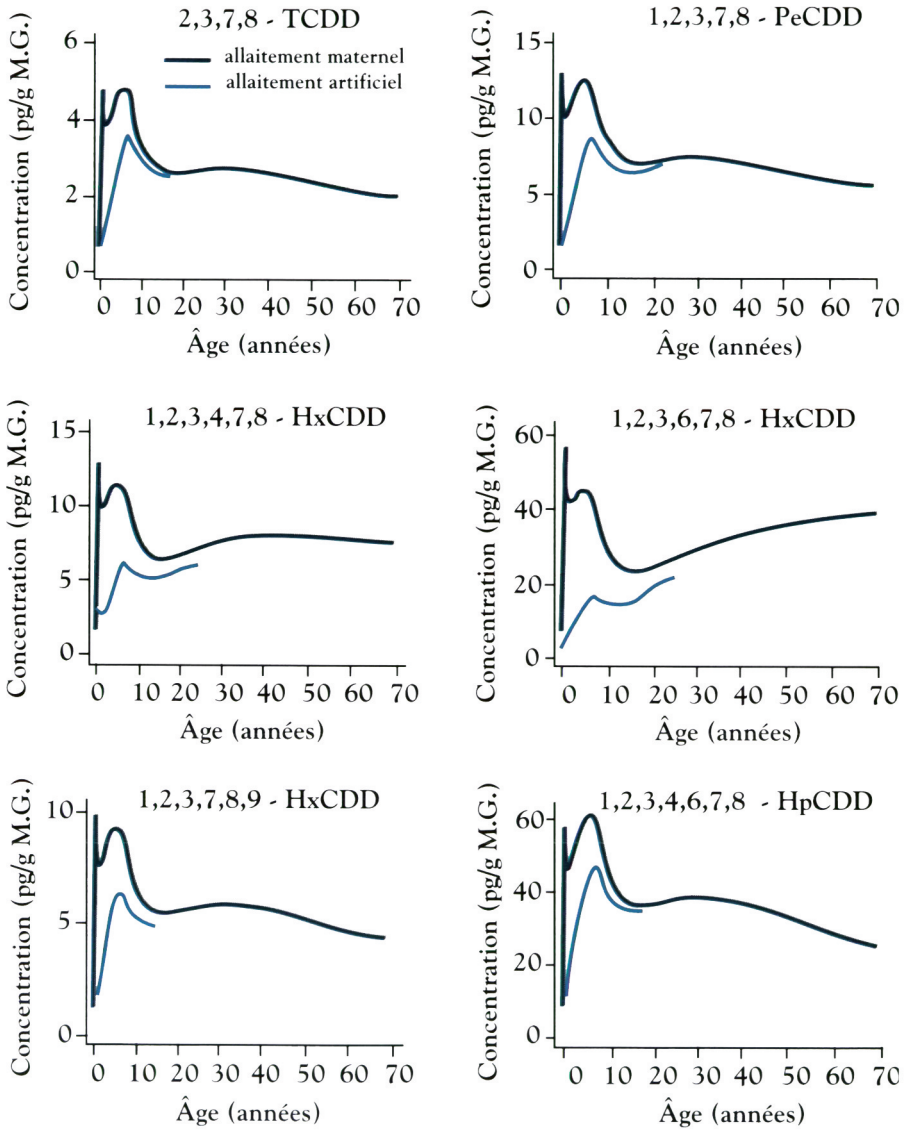

Figure 14.2 : Concentration en PCDD dans les graisses chez l'homme, de la naissance à 70 ans (M.G. : matières grasses) (d'après Liem et Theelen, 1997)

Les éventuelles anomalies liées aux dioxines lactationnelles ont été discutées plus haut (aspects neuro-comportementaux, tests thyroïdiens et formation des dents molaires de lait).

A l'heure actuelle, la recommandation est de ne pas décourager l'allaitement maternel en raison des taux de dioxines et de PCB. Mais le fait que ces

substances passent chez l'enfant par le lait de la mère doit être une motivation supplémentaire pour diminuer les taux environnementaux.

Les taux néonatals de dioxines varient en fonction de divers paramètres : l'alimentation maternelle, la classe socio-économique, l'âge maternel. Une mère de 40 ans a des taux 2,7 fois plus élevés que ceux d'une mère de 20 ans (Lackmann et coll., 1996). L'âge gestationnel au moment de la naissance est aussi un déterminant important des taux néonatals. Lackmann et coll. ont montré que, chez un enfant qui naissait deux semaines après terme, les taux de dioxines au cordon étaient de 150 % à 240 % ceux d'un enfant né deux semaines avant le terme.

Les périodes cumulées d'allaitement maternel antérieur sont négativement associées aux concentrations des composés organiques polychlorés (Albers et coll., 1996). Ainsi, une troisième pare donne 30 % de dioxines en moins qu'une primipare et une dixième pare donne 90 % de dioxines en moins. L'âge maternel joue en sens inverse, plus la femme est âgée plus sa charge corporelle en dioxines est élevée et plus elle délivre de dioxines à son enfant. Le tabagisme joue un rôle modeste. Le mode d'alimentation est important, mais une étude hollandaise a montré qu'il ne sert pas à grand-chose de modifier les habitudes alimentaires d'une femme lorsqu'elle allaite, sa charge corporelle en dioxines étant déjà largement constituée (Koppe, 1995).

En conclusion, les taux environnementaux de PCB et sans doute de dioxines paraissent liés à des effets indésirables. Ces effets semblent plus marqués en ce qui concerne le fœtus, l'atteinte neuro-comportementale fœtale pouvant être préoccupante. La probabilité que l'agent causal soit réellement les dioxines et/ou les PCB est grande : elle est essentiellement fonction de la force de l'association, de la relation dose-effet existante et de l'analogie avec l'expérimentation chez le grand singe. Cependant, toutes les études ne sont pas cohérentes entre elles, et la possibilité du rôle de co-contaminants doit être explorée.

Un point mérite sans doute réflexion. Pourquoi l'exposition par le lait serait-elle peu nocive alors que l'exposition intra-utérine le serait fortement ? On peut émettre quatre hypothèses : les données actuelles sont partiellement fausses, soit parce que l'effet intra-utérin est moindre que ce que l'on pense, soit parce qu'il est dû à d'autres substances, soit parce qu'il y a un effet de la lactation, même si on ne l'a pas encore mis en évidence ; du fait de l'allaitement maternel, la mère fournit à son bébé une stimulation qui favorise son développement. L'ajustement sur la classe sociale n'ayant pas été fait correctement, cet effet d'hyperstimulation de la mère allaitante masque les effets éventuels des PCDD présents dans le lait maternel ; le lait contient une substance qui corrigerait l'effet dioxine ; le fœtus est plus vulnérable que le nouveau-né et une exposition à des taux environnementaux, acceptables chez

l'adulte, entraîne des anomalies au long terme chez le fœtus. Quelques résultats indiquent que chez les enfants allaités, le développement est très légèrement moins bon chez les enfants les plus exposés *in utero* aux dioxines et/ou aux PCB, et ce de façon transitoire. Deux nouvelles études sur les aspects neuro-comportementaux sont en cours dans le cadre d'un projet européen, l'une en Allemagne, l'autre aux Îles Féroé, qui devraient donner de précieuses indications.

Enfin, il faut rappeler que les taux environnementaux de dioxines sont en décroissance. Toutefois, bien que l'on ait cessé de fabriquer les PCB, des stocks très importants sont encore présents sur la planète et il n'y a pas, à l'heure actuelle, de politique précise pour essayer de gérer ces stocks. La probabilité d'un nouvel accident comme celui survenu en Belgique reste grande. Il paraît donc important de mettre en place, sans doute au niveau européen, des systèmes sentinelles qui mesureraient soigneusement non seulement les taux de dioxines et de PCB dans le lait maternel et dans le sang de cordon, mais aussi les marqueurs faiblement perturbés tels que les tests thyroïdiens, les tests immunitaires et éventuellement les anomalies des molaires de lait.

BIBLIOGRAPHIE

AELVOET W. Perceived excess of congenital anomalies and unperceived excess of multiple births in the neighbourhood of two refuse waste incinerators in the conurbation of Antwerp. Communication au Groupe de contact Épidémiologie périnatale du Fonds de la recherche scientifique médicale, janvier 1999, Bruxelles

ALALUUSUA S, LUKINMAA PL, KOSKIMIES M, PIRINEN S, HOLTTA P et coll. Developmental dental defects associated with long breast feeding. *Eur J Oral Sci* 1996, **104** : 493-497

ALBERS JM, KREIS IA, LIEM AK, VAN ZOONEN P. Factors that influence the level of contamination of human milk with poly-chlorinated organic compounds. *Arch Environ Contam Toxicol* 1996, **30** : 285-291

ARNOLD DL, BRYCE F, MCGUIRE PF, STAPLEY R, TANNER JR et coll. Toxicological consequences of aroclor 1 254 ingestion by female rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys. Part 2. Reproduction and infant findings. *Food Chem Toxicol* 1995, **33** : 457-474.

ARNOLD DL, BRYCE F, MES J, TRYPHONAS H, HAYWARD S, MALCOLM S. Toxicological consequences of feeding PCB congeners to infant rhesus (*Macaca mulatta*) and cynomolgus (*Macaca fascicularis*) monkeys. *Food Chem Toxicol* 1999, **37** : 153-167.

AXMON P, STRÖMBERG ULR, HAGMAR L. Time to pregnancy and miscarriage in women with high dietary intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. In : Johansson N, Bergman A, Broman D, Häkansson H, Jansson B, Klasson-Wehler E, et coll., editors. *18th Symposium on halogenated environmental organic pollutants ;* 1998 ; Stockholm (Sweden) : Swedish Environmental Protection Agency, Stockholm (Sweden) ; 1998, p 227-230

BERKOWITZ GS, LAPINSKI RH, WOLFF MS. The role of DDE and polychlorinated biphenyl levels in preterm birth. *Arch Environ Contam Toxicol* 1996, **30** : 139-41

BIRNBAUM LS. Developmental effects of dioxins and related endocrine disrupting chemicals. *Toxicol Lett* 1995, **82-83** : 743-750

BROUWER A, LONGNECKER MP, BIRNBAUM LS, COGLIANO J, KOSTYNIAK P et coll. Characterization of potential endocrine-related health effects at low-dose levels of exposure to PCBs. *Environ Health Perspect* 1999, **107** : 639-49

BUCK GM, MENDOLA P, VENA JE, SEVER LE, KOSTYNIAK P et coll. Paternal Lake Ontario fish consumption and risk of conception delay, New York State Angler Cohort. *Environ Res* 1999, **80** : S13-S18

BUCK GM, SEVER LE, MENDOLA P, ZIELEZNY M, VENA JE. Consumption of contaminated sport fish from Lake Ontario and time-to-pregnancy. New York State Angler Cohort. *Am J Epidemiol* 1997, **146** : 949-954

BULUN SE, ZEITOUN KM, KILIC G. Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissues. *Am J Obstet Gynecol* 2000, **182** : 767-75

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. *Health status of Vietnam veterans. Vietnam experience study*. Atlanta : US DHHS **1**, synopsis

CHUNG YW, CLEMENS LG. Effects of perinatal exposure to polychlorinated biphenyls on development of female sexual behavior. *Bull Environ Contam Toxicol* 1999, **62** : 664-670

CORREA-VILLASENOR A, FERENEZ C, BOUGHAM JA, NEILL CA. Baltimore-Washington infant study group. Total anomalous pulmonary venous return : familial and environmental factors. *Teratology* 1991, **44** : 415-428

COULON P, LAN PT, ADENIS JP, VERIN P. Bilateral complete cryptophthalmos. Illustration with a case. Review of the literature. *J Fr Ophtalmol* 1994, **17** : 505-512

DESTEFANO F, ANNEST JL, KRESNOW MJ, SCHRADER SM, KATZ DF. Semen characteristics of Vietnam veterans. *Reprod-Toxicol* 1989, **3** : 165-173

DEWAILLY E, AYOTTE P, BRUNEAU S, LALIBERTE C, MUIR DC, NORSTROM RJ. Inuit exposure to organochlorines through the aquatic food chain in arctic Quebec. *Environ Health Perspect* 1993, **101** : 618-20.

DIMICH-WARD H, HERTZMAN C, TESCHKE R. Reproductive effects of paternal exposure to chlorophenate wood preservatives in the sawmill industry. *Scand J work Environ Health* 1996, **22** : 267-273

ERICKSON JD, MILINARE J, MCCLAIN PW, FITCH TG, JAMES LM et coll. Vietnam veterans' risks for fathering babies with birth defects. *JAMA* 1984, **252** : 903-912

ESKENAZI B, KIMMEL G. Workshop on perinatal exposure to dioxin-like compounds. II. Reproductive effects. *Environ Health Perspect* 1995, **103** : 143-145

ESKENAZI B, MOCARELLI P, WARNER M, SAMUELS S, VERCELLINI P et coll. Seveso women's health study : a study of the effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on reproductive health. *Chemosphere* 2000, **40** : 1247-1253

FEELEY MM. Workshop on perinatal exposure to dioxin-like compounds. III. Endocrine effects. *Environ Health Perspect* 1995, **103** Suppl 2 : 147-150.

FEIN GG, JACOBSON JL, JACOBSON SW, SCHWARTZ PM, DOWLER JK. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls : effects on birth size and gestational age. *J Pediatr* 1984, **105** : 315-320

GARRY VF, SCHREINEMACHERS D, HARKINS ME, GRIFFITH J. Pesticide appliers, biocides and birth defects in rural Minnesota. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 394-399

GERHARD I, DANIEL V, LINK S, MONGA B, RUNNEBAUM B. Chlorinated hydrocarbons in women with repeated miscarriages. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 675-681.

GIBBONS A. Dioxin tied to endometriosis. *Science* 1993, **262** : 1373

GLADEN BC, SCHECTER AJ, PÄPKE O, SHKYRYAK-NYZHNYK ZA, HRYHORCZUK DO, LITTLE RE. Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and coplanar polychlorinated biphenyls in breast milk from two cities in Ukraine. *J Toxicol Environ Health* 1999, **58** : 119-127

GOLDMAN AS. Association of atopic diseases with breast-feeding : food allergens, fatty acids, and evolution. *J Pediatr* 1999, **13** : 5-7

HAUSER P, MCMILLIN JM, BHATARA VS. Resistance to thyroid hormone : implications for neurodevelopmental research on the effects of thyroid hormone disruptors.*Toxicol Ind Health* 1998, **14** : 85-101.

IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. polychlorinated Dibenzo-*para*- dioxins and polychlorinated dibenzofurans. *IARC Lyon France* 1997, **69**

ILSEN A, BRIET JM, KOPPE JG, PLUIM HJ, OOSTING J. Signs of enhanced neuromotor maturation in children due to perinatal load with background levels of dioxins. Follow-up until age 2 years and 7 months. C*hemosphere* 1996, **33** : 1317-1326

INVS/CAREPS. Étude sur les dioxines et les furanes dans le lait maternel en France, 2000

JACOBSON JL, JACOBSON SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinayed biphenyls *in utero*. *New Eng J Med* 1996, **335** : 783-789

KAY J, GAWKRODGER DJ, MORTIMER MJ, JARON AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994, **30** : 35-39

KOPPE JG. Nutrition and breast-feeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995, **61** : 73-78

LACKMANN GM, GOEN T, TOLLINER U, SCHALLER KH, ANGERER J. PCBs and HCB in serum of full-term German neonates. *Lancet* 1996, **348** : 1035

LIEM AKD, THEELEN RMC. Dioxins : chemical analysis, exposure and risk assessment. PhD thesis, University of Utrecht and RIVM 1997, 178-215

LONGNECKER MP, GLADEN BC, PATTERSON DG JR, ROGAN WJ. Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in relation to thyroid hormone levels in neonates. *Epidemiology* 2000, **11** : 249-54

LONGNECKER MP, ROGAN WJ, LUCIER G. The human health effects of DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) and PCBs (polychlorinated biphenyls) and an overview of organochlorines in public health. *Annu Rev Public Health* 1997, **18** : 211-244

MAYANI A, BAREL S, SOBACK S, ALMAGOR M. Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod* 1997, **12** : 373-5

MAZHITOVA Z, JENSEN S, RITZEN M, ZETTERSTROM R. Chlorinated contaminants, growth and thyroid function in schoolchildren from the Aral Sea region in Kazakhstan. *Acta Paediatr* 1998, **87** : 991-995

MENDOLA P, BUCK GM, SEVER LE, ZIELEZNY M, VENA JE. Consumption of PCB-contaminated freshwater fish and shortened menstrual cycle length. *Am J Epidemiol* 1997, **146** : 955-960

MICHALEK JE, RAHE AJ, BOYLE CA. Paternal dioxin, preterm birth, intrauterine growth retardation, and infant death. *Epidemiology* 1998, **9** : 161-167

MOCARELLI P, BRAMBILLA P, GERTHOUX PM. Change in sex ratio with exposure to dioxin [letter]. *Lancet* 1996, **348** : 409

MOCARELLI P, GERTHOUX PM, FERRARI E, PATTERSON DG JR, KIESZAK SM et coll. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 2000, **355** : 1858-63

MOCARELLI P, GERTHOUX PM, FERRARI E, PATTERSON DG JR, KIESZAK SM and coll. Paternal concentration of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 2000, **355** : 1858-1863

NAGAYAMA J, OKAMURA K, IIDA T, HIRAKAWA H, MATSUEDA T et coll. Postnatal exposure to chlorinated dioxins and related chemicals on thyroid hormone status in Japanese breast-fed infants. *Chemospher*. 1998, **37** : 1789-1793.

NAKAMURA Y, OKI I, TANIHARA S, OJIMA T, KUWANO T et coll. Relationship between breast milk and atopic dermatitis in children. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 1999, **46** : 298-303

OKEY AB, GIANNONE JV, SMART W, WONG JM, MANCHESTER DK et coll. Binding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin to AH receptor in placentas from normal *versus* abnormal pregnancy outcomes. *Chemosphere* 1997, **34** : 1535-1547

PATANDIN S, KOOPMAN-ESSEBOOM C, DE RIDDER MA, WEISGLAS-KUPERUS N, SAUER PJ. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children. *Pediatr Res* 1998, **44** : 538-545.

PATANDIN S, LANTING CI, MULDER PGH, BOERSMA ER, SAUER PJJ, WEISGLAS-KUPERUS N. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr* 1999, **134** : 33-41

PETERSON RE, THEOBALD HM, KIMMEL GL. Developmental and reproductive toxicity of dioxins and related compounds : cross-species comparisons. *Crit Rev Toxicol* 1993, **23** : 283-335

PHAM QT. Poulets puis porcs belges et agent orange au Viêtnam. Toxicité des dioxines et responsabilité des hommes. *L'actualité chimique* 1999, **dec** : 3-6

PLUIM HJ, DE VIJLDER JJ, OLIE K, KOK JH, VULSMA T et coll. Effects of pre- and postnatal exposure to chlorinated dioxins and furans on human neonatal thyroid hormone concentrations. *Environ Health Perspect* 1993, **101** : 504-508.

PLUIM HJ, VAN DER SLIKKE JW, OLIE K, VAN VELZEN MJM, KOPPE JG. Dioxins and vitamin K status of the newborn. *J Environ Sci Health* 1994, **A29** : 793-802

RICE DC, HAYWARD S. Effects of postnatal exposure to a PCB mixture in monkeys on nonspatial discrimination reversal and delayed alternation performance. *Neurotoxicology* 1997b, **18** : 479-494.

RICE DC. Effect of postnatal exposure to a PCB mixture in monkeys on multiple fixed interval-fixed ratio performance. *Neurotoxicol Teratol* 1997a, **19** : 429-434.

ROGAN WJ, GLADEN BC, MCKINNEY JD, CARRERAS N, HARDY P et coll. Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *J Pediatr* 1986, **109** : 335-341.

RYLANDER L, STROMBERG U, DYREMARK E, OSTMAN C, NILSSON-EHLE P, HAGMAR L. polychlorinated biphenyls in blood plasma among Swedish female fish consumers in relation to low birth weight. *Am J Epidemiol* 1998, **147** : 493-502

RYLANDER L, STROMBERG U, HAGMAR L. Decreased birthweight among infants born to women with a high dietary intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Scand J Work Environ Health* 1995, **21** : 368-375.

STOCKBAUER JW, HOFFMANN RE, SCHRAMM WF, EDMONDS LD. Reproductive outcomes of mothers with potential exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Am J Epidemiol* 1988, **128** : 410-419

SUNAHARA GI, NELSON KG, WONG TK, LUCIER GW. Decreased human birth weights after *in utero* exposure to PCBs and PCDFs are associated with decreased placental EGF-stimulated receptor autophosphorylation capacity. *Mol Pharmacol* 1987, **32** : 572-578

SWEENEY H, CALVERT GM, EGELAND GA, FINGERHUT MA, HALPERIN WE, PIACITELLI LA. Review and update of the results of the NIOSH medical study of workers exposed to chemicals contaminated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin. *Teratog Carcinog Mutagen* 1997-98, **17** : 241-247

TAYLOR PR, STELMA JM, LAWRENCE CE. The relation of polychlorinated biphenyls to birth weight and gestational age in the offspring of occupationally exposed mothers. *Am J Epidemiol* 1989, **129** : 395-406

TOPPARI J, SKAKKEBAEK NE. sexual differentiation and environmental endocrine disrupters. *Baillieres Clin Endocrinol Meta* 1998, **12** : 143-156

VARTIAINEN T, JAAKKOLA JJ, SAARIKOSKI S, TUOMISTO J. Birth weight and sex of children and the correlation to the body burden of PCDDs/PCDFs and PCBs of the mother. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 61-66

WEISGLAS-KUPERUS N. Neurodevelopmental, immunological and endocrinological indices of perinatal human exposure to PCBs and dioxins. *Chemosphere* 1998, **37** : 1845-1853

WOLFE WH, MICHALEK JE, MINER JC, RAHE AJ, MOORE CA et coll. Paternal serum dioxin and reproductive outcomes among veterans of operation Ranch Hand. *Epidemiology* 1994, **6** : 16-22

YU ML, HSIN JW, HSU CC, CHAN WC, GUO YL. the immunologic evaluation of the Yucheng children. *Chemosphere* 1998, **37** : 1855-1865