



HAL
open science

Exposure to endocrine disruptors and development of allergic diseases

Laurence Guzylack-Piriou, Grégory Bouchaud

► **To cite this version:**

Laurence Guzylack-Piriou, Grégory Bouchaud. Exposure to endocrine disruptors and development of allergic diseases. *Revue française d'allergologie*, 2019, 59 (1), pp.22-31. 10.1016/j.reval.2018.09.003 . hal-02622607

HAL Id: hal-02622607

<https://hal.inrae.fr/hal-02622607>

Submitted on 21 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

1 **Exposition aux perturbateurs endocriniens et développement des maladies** 2 **allergiques**

3 *Exposure to Endocrine Disruptors and Development of Allergic Diseases*

4 Laurence Guzylack-Piriou¹ et Grégory Bouchaud²

5 ¹Equipe de Neuro-Gastroentérologie and Nutrition, Toxalim (Centre de recherche en toxicologie
6 alimentaire), Université de Toulouse, INRA, ENVT, INP-Purpan, UPS, Toulouse, France.

7 ²UR 1268 BIA, Inra, 44300 Nantes, France

8
9 **Résumé :** La prévalence des maladies allergiques augmente dans le monde entier avec une
10 complexité et une sévérité sans précédent. Les allergies les plus courantes chez les enfants sont les
11 allergies alimentaires (8%), l'eczéma (10%) et l'asthme (10%). Les causes précises de cette
12 augmentation ne sont pas entièrement connues. Notamment, l'exposition humaine a des polluants
13 environnementaux tels que les perturbateurs endocriniens (PE) a attiré l'attention ces dernières
14 années. Cette revue met en lumière des recherches récentes explorant les effets de l'exposition aux
15 PE dans les maladies allergiques. Parmi ces PE, le bisphénol A, les phtalates, le triclosan et le
16 parabène ont démontré des effets sur le développement des allergies. Des études épidémiologiques
17 ont montré qu'ils peuvent agir directement sur le système immunitaire en entraînant une rupture de
18 la tolérance ou indirectement via la modulation du microbiote. De plus, les hormones sexuelles,
19 également dérégulées par l'exposition aux PE, favorisent la sensibilisation allergique dans des
20 modèles animaux et peuvent être à l'origine du développement de troubles atopiques chez l'humain.
21 Ces données émergentes sur le développement d'allergie après une exposition alimentaire et par
22 inhalation à ces substances chimiques démontrent l'intérêt fondamental d'en comprendre les
23 mécanismes et d'en prévenir les risques.

24 **Mots clés :** Allergie ; période périnatale ; perturbateurs endocriniens ; modèle animal; immunité

25 **Abstract:** The prevalence of allergic diseases is increasing worldwide with unprecedented complexity
26 and severity. The most common allergies in children are food allergies (8%), eczema (10%) and
27 asthma (10%). The exact causes of this increase are not fully understood. Notably, human exposure
28 to environmental pollutants such as endocrine disruptors (EDs) has attracted attention in recent
29 years. This review highlights recent research exploring the effects of ED exposure in allergic diseases.
30 Among these EDs, bisphenol A, phthalates, triclosan and paraben have demonstrated harmful effects
31 in terms of the development of allergies. Epidemiological studies have shown that they may act
32 either directly on the immune system leading to disturbance of tolerance or indirectly via modulation
33 of the microbiota. In addition, sex hormones, which are also deregulated by ED exposure, promote
34 allergic sensitization in animal models and may cause atopic disorders in humans. These emerging
35 data on the development of allergy following dietary and respiratory exposure to such chemicals
36 demonstrate the critical value of understanding their mechanisms and preventing the associated
37 risks.

38 *Keywords:* Allergies; childhood; endocrine disruptors; mouse model; immunity.

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53 **Introduction**

54 Les maladies allergiques, telles que les allergies respiratoires, cutanées et alimentaires, ont
55 considérablement augmenté au cours des dernières décennies. Ces maladies coexistent
56 généralement et sont fréquentes dans les populations pédiatriques à l'échelle mondiale. Les enfants
57 atteints d'une maladie allergique développent fréquemment d'autres maladies allergiques. La
58 séquence de progression de la maladie est appelée "marche atopique" (1). Par exemple, les
59 nourrissons avec l'eczéma sont plus à risque de développer une allergie alimentaire, les enfants
60 allergiques aux œufs ont de fort risque de développer des maladies allergiques respiratoires, et les
61 enfants atteints de rhino-conjonctivite allergique ont un risque accru de développer de l'asthme (2).

62 Les réactions indésirables aux aliments sont extrêmement fréquentes et généralement
63 attribués à l'allergie. Cependant, des manifestations cliniques de divers degrés de gravité liés à
64 l'ingestion d'aliments peuvent survenir à la suite d'un certain nombre de troubles, dont certains
65 seulement peuvent être définis comme allergiques, impliquant un mécanisme immunitaire. Les
66 réactions alimentaires peuvent avoir une physiopathologie à médiation IgE, non-IgE ou une
67 combinaison des deux impliquant la peau, le tractus gastro-intestinal, les voies respiratoires et/ou le
68 système cardiovasculaire. L'allergie alimentaire résulte d'un manque de tolérance orale, un état de
69 non-réponse systémique à un antigène soluble médié entre autres par les cellules T régulatrices dans
70 le tractus gastro-intestinal. Le tissu lymphoïde intestinal associé à l'intestin est le plus grand organe
71 lymphoïde secondaire dans le corps humain. Les cellules de ces tissus prélèvent constamment des
72 antigènes étrangers ingérés. Ce tissu a évolué pour être capable de discriminer les agents
73 pathogènes, potentiellement dangereux et les antigènes non nuisibles. Comme exemple de
74 l'importance de la tolérance orale, l'induction d'une réponse immunitaire à médiation IgE chez la
75 souris est très difficile après l'immunisation parentérale avec des antigènes tels que l'ovalbumine, les
76 protéines du lait de vache ou d'arachide présent dans le régime. La tolérance peut être transférée

77 aux animaux naïfs par le transfert de cellules T régulatrices, qui sont des cellules clés dans la
78 tolérance orale. La tolérance orale est un défaut phénoménalement efficace de réponse aux
79 antigènes alimentaires ingérés, comme démontré par le fait que la plupart des humains n'ont aucune
80 allergie alimentaire malgré qu'ils peuvent ingérer plusieurs tonnes de nourriture pendant sa vie.
81 Cependant, lorsque la tolérance orale échoue, une allergie alimentaire se développe. L'allergie
82 alimentaire est plus fréquente chez les nourrissons et les jeunes enfants, en raison de l'immaturation de
83 la barrière intestinale et de leur système immunitaire (3, 4). En effet, un régime alimentaire
84 approprié au cours de la petite enfance favorise la tolérance alimentaire (5).

85 Habituellement, les aliments, comme d'autres substances étrangères telles que le pollen, les
86 poils de chat, etc., sont bien tolérés. Mais pour une raison qui reste encore mal élucidée, en leur
87 présence, notre organisme réagit parfois en produisant des anticorps particuliers, les
88 immunoglobulines E, ou IgE, responsables des symptômes de l'allergie : urticaire, boutons, crises
89 d'asthme, etc... Dans les faits, les allergies alimentaires ont doublé en cinq ans et touchent
90 aujourd'hui au moins 4% des Français adultes et 8% des enfants (6). Tous les aliments peuvent en
91 principe provoquer une allergie, mais le lait, l'œuf et l'arachide concernent 80% des allergies des
92 enfants. De même, les allergies respiratoires touchent 10% à 15% de la population avec un nombre
93 de cas en augmentation constante (7). D'où vient cette hypersensibilité croissante? Les causes sont
94 multiples. Des études épidémiologiques ont identifiées une variété de facteurs de risques dans le
95 développement des maladies allergiques. Les expositions aux produits chimiques présents dans
96 l'environnement sont des modulateurs potentiels des réponses allergiques (8, 9). Parmi eux,
97 l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) semble jouer un rôle important dans le
98 déclenchement et l'exacerbation des maladies allergiques (10).

99 Les perturbateurs endocriniens sont des composés naturels ou chimiques ayant la capacité
100 d'altérer les fonctions endocrines dans le corps en mimant ou bloquant les hormones endogènes
101 (11). En 2012, l'OMS les définit comme « substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle,
102 étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et

103 induire ainsi des effets délétères sur cet organisme chez un individu ou chez ces descendants ». Cette
104 définition a été reprise par l'Union européenne. Ces molécules agissent à très faibles doses
105 (comparables aux concentrations physiologiques des hormones). Les interactions synergiques entre
106 perturbateurs et des effets dose-dépendant non linéaires remettent en question les approches
107 réglementaires basées sur des « seuils toxicologiques » par produit (12). Cette hypothèse en faveur
108 d'une association entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et l'allergie mérite d'être étudié
109 en tenant compte de la rapide augmentation de la prévalence de l'allergie au cours des dernières
110 décennies principalement dans les pays occidentalisés. Cette revue fait état des données s'appuyant
111 sur l'étude de différentes cohortes reliant l'exposition des perturbateurs endocriniens, au
112 développement de l'allergie chez l'adulte et chez le jeune enfant. Cette revue apporte également des
113 nouvelles clés permettant d'explicitier les mécanismes aboutissant au développement de ces
114 pathologies notamment les différentes voies de modulation de la physiologie intestinale et du
115 dialogue système immunitaire-microbiote en lien avec la fonction endocrinienne, comme possible
116 cible déclencheur de l'allergie.

117

118 **1. PE et maladies allergiques : données épidémiologiques**

119 Différentes études montrent que les PE agissent sur les êtres humains, à partir de l'âge
120 gestationnel en passant par l'adolescence jusqu'à un âge avancé, et peuvent être considérés comme
121 d'importants facteurs qui contribuent au développement de maladies chroniques inflammatoires, en
122 particulier les maladies allergiques (Table 1) (13).

123

124 **1.1. Le bisphénol A**

125 Le Bisphénol A (BPA) est contenu dans les plastiques de polycarbonate et les résines époxydes
126 et est utilisé dans la production de chlorure de polyvinyle (14). Les articles contenant du BPA
127 comprennent principalement les jouets pour enfants, des récipients pour aliments et boissons tels
128 que des bouteilles d'eau en plastique, des emballages alimentaires et le revêtement intérieur des

129 canettes et des bouteilles. La principale voie d'exposition du BPA est la voie orale (15). Il existe très
130 peu d'étude épidémiologique sur l'occurrence des allergies chez l'adulte en lien avec la présence de
131 perturbateurs endocriniens. Une enquête épidémiologique chez une population adulte décrit un
132 potentiel lien entre l'exposition à des polluants environnementaux tel que le bisphénol A et
133 l'occurrence des maladies allergiques. De façon plus précise, une revue récente recense plusieurs
134 études épidémiologiques démontrant une association entre une exposition importante au BPA et le
135 développement de la respiration sifflante et d'autres symptômes respiratoires (16). Dans une étude
136 transversale des données NHANES, Vaidya et al., montrent que les niveaux de BPA urinaires sont
137 significativement associés à l'asthme allergique chez la femelle mais pas chez les males (17). Une
138 deuxième étude NHANES de 2003-2006 n'a trouvé aucun lien entre des taux plus élevés de BPA et
139 une allergie ou une rhinite allergique (18). Une étude de cohorte de 375 femmes enceintes au cours
140 du troisième trimestre et de leurs enfants de 3, 5 et 7 ans a examiné les effets du BPA mesurés dans
141 des échantillons d'urine sur le développement de l'asthme. Paradoxalement, un niveau prénatal plus
142 élevé de BPA était liée à une réduction du nombre de sifflements à 5 ans. En revanche, des niveaux
143 postnataux plus élevées de BPA à l'âge de 3 ou 7 ans étaient associées à une respiration sifflante plus
144 fréquente. Ces résultats confirment que l'exposition continue ou postnatale au BPA augmente la
145 probabilité de développer une respiration sifflante (19). De même, parmi une deuxième étude de
146 cohorte portant sur 657 femmes enceintes, le risque relatif de respiration sifflante a augmenté avec
147 chaque doublement de la concentration de BPA urinaire pour tous les groupes d'âge (20, 21). Un lien
148 entre l'exposition prénatale au BPA et le risque de développer des maladies allergiques très
149 précocement après la naissance a été mis en évidence (22). Les mères des enfants avec des maladies
150 allergiques ont de façon significative des niveaux plus haut de BPA urinaires comparés à celles ayant
151 des enfants non allergiques (22). Ce fait peut être expliqué par la transmission transplacentaire de ce
152 contaminant. De plus, cette association est limitée au genre féminin et aux enfants dont les mères
153 sont plus jeunes que 25 ans.

154 Dans une cohorte de 398 mères et enfants, les niveaux de BPA urinaires collectés en série
155 pendant les premiers et troisième trimestres ont été analysés. Les enfants ont été évalués pour la
156 présence de respiration sifflante via un questionnaire tous les 6 mois pendant 3 ans. Comme cela a
157 été constaté dans des études antérieures, le BPA était présent dans plus de 99% des échantillons
158 d'urine maternels. Les mères ayant des concentrations de BPA dans l'urine supérieures à la médiane
159 avaient des enfants plus susceptibles de signaler une respiration sifflante à l'âge de 6 mois, mais pas
160 à 3 ans. Une analyse plus approfondie des données a montré que les concentrations plus élevées de
161 BPA dans les urines à 16 semaines de gestation, mais pas à 26 semaines, étaient associées au
162 développement d'une respiration sifflante (23). Dans une population essentiellement urbaine de
163 femmes enceintes et de nouveau-nés, les concentrations maternelles de BPA n'étaient pas associées
164 à des effets immunotoxiques se manifestant par une augmentation des taux élevés d'IgE, de TSLP ou
165 d'IL-33 (24). De plus, on sait peu de choses sur les différences de genre dans ces associations. Une
166 étude récente montre clairement que l'exposition au BPA est associée aux taux d'IgE et peut
167 augmenter le risque de développer des maladies allergiques chez les enfants, en particulier chez les
168 filles (25). En se basant sur les résultats de ces études épidémiologiques, d'un point de vue
169 réglementaire, les experts de l'EFSA ont conclu que les associations rapportées ne fournissent pas de
170 preuves suffisantes pour déduire un lien de causalité entre l'exposition au BPA pendant la grossesse
171 ou l'enfance et les effets immunitaires, dont l'allergie, chez l'Homme. En conclusion, d'autres études
172 sont urgentes pour explorer le mécanisme sous-jacent d'effet indésirable de l'exposition au BPA sur
173 l'asthme ainsi que sur l'allergie alimentaire, pour laquelle nous disposons de peu ou pas de données.

174

175 **1.2. Les Phthalates**

176 Les phthalates sont des diesters synthétiques : des esters d'acide phtalique-dialkyle ou alkyl
177 /aryle de l'acide 1,2-benzène dicarboxylique (26). Les structures chimiques de chaque phthalate
178 varient principalement en fonction de leurs chaînes latérales et de leur poids moléculaire. Les
179 phthalates sont également produits en grandes quantités et sont utilisés comme agents plastifiants.

180 Les phthalates de faible poids moléculaire sont couramment présents dans les cosmétiques et les
181 produits de soins personnels, alors que les phthalates de haut poids moléculaires sont
182 principalement associés aux plastiques, en particulier des matériaux de construction contenant le
183 polychlorure de vinyle (PVC). Ils servent à augmenter la stabilité et flexibilité des composés. Les
184 expositions alimentaires sont probablement la source la plus courante d'exposition, en particulier
185 ceux de poids moléculaire élevé en raison de l'exposition à des emballages alimentaires contenant du
186 PVC (27). Une récente méta-analyse d'études épidémiologiques effectuées chez les populations
187 adultes allant de 1950 à 2007, basée sur 27 études toxicologiques révèlent une association entre
188 l'exposition aux fumées de polychlorures de vinyle (PVC) et l'apparition des symptômes respiratoires
189 (28) (Table 1). L'augmentation de la consommation de phthalates dans la fabrication de matériaux
190 en PVC et d'autres nombreux produits de consommation a été fortement soupçonné d'être associé à
191 la rapide augmentation de plusieurs maladies inflammatoires chroniques, y compris l'allergie chez les
192 enfants. Dans ce but, une cohorte d'enfants en Suède (198 enfants présentant des symptômes
193 allergiques persistants et 202 témoins) a été étudiée pour les liens entre l'exposition aux phthalates,
194 y compris la BBzP et le DEHP (mesurés dans la poussière domestique), et le développement d'allergie
195 et d'asthme. Des niveaux plus élevés de BBzP ont été mesurés dans la poussière domestique des cas
196 allergiques. Une concentration plus élevée de DEHP dans la poussière était associée au diagnostic
197 d'asthme. Sans surprise, la présence de revêtements de sol en PVC dans la maison était également
198 associée au diagnostic d'asthme. De plus, la concentration de diéthyl-hexyl-phthalate et de phthalate
199 bis (2-éthylhexyl) phthalate (DEHP) dans la poussière intérieure est positivement corrélée à une
200 respiration sifflante à l'âge préscolaire (29, 30). Une étude cas-témoins similaire menée en Bulgarie a
201 étudié 102 enfants souffrant de respiration sifflante, d'eczéma ou de rhinite et 82 témoins sains, tous
202 âgés de 2 à 7 ans. Des concentrations plus élevées de DEHP ont été trouvées dans la poussière
203 domestique des cas allergiques par rapport aux témoins. Le niveau de DEHP était lié à des épisodes
204 de respiration sifflante au cours des 12 derniers mois et l'analyse a suggéré l'existence d'une relation
205 dose-réponse avec l'exposition au DEHP (31). Les données de l'étude NHANES de 2005-2006 ont été

206 examinées pour déterminer la relation entre les phtalates et les symptômes allergiques,
207 notamment l'asthme, la respiration sifflante, l'allergie, la rhinite et le rhume des foins chez les
208 adultes et les enfants (> 6 ans). Dans la population adulte, les taux de MBzP étaient associés à
209 l'asthme, à la respiration sifflante, au rhume des foins et à la rhinite allergique. Des associations
210 inverses ou non significatives ont été détectées chez les enfants (32). Plusieurs études prospectives
211 ont approfondi nos connaissances sur le lien entre phtalates et les allergies. Dans l'une, le risque
212 d'exposition prénatale aux phtalates a été examiné pour le développement des infections des voies
213 respiratoires, des allergies ou de l'asthme. Des niveaux plus élevés de métabolites du DEHP ont été
214 associés au développement des infections pulmonaires, de respiration sifflante et d'asthme (20). Une
215 étude prospective récente s'appuyant sur l'étude de la cohorte mère-enfant EDEN a évalué
216 l'association entre la concentration de métabolites du phtalate urinaire chez les mères prélevées
217 entre la 24 et 28^{ème} semaine de gestation et l'occurrence de l'eczéma chez leur fils à l'âge de 5 ans.
218 Cette étude démontre que l'occurrence de cette maladie chez les jeunes enfants peut être influencée
219 par une exposition prénatale à certains phtalates chez les garçons (33). En utilisant cette même
220 cohorte EDEN, une association négative entre les concentrations prénatales urinaires de 2,5-
221 dichlorophenol, d'éthyl-parabens, de bisphenol A et de DIDP et la santé respiratoire chez les garçons
222 jusqu'à l'âge de 5 ans a été montré (21).

223

224 **1.3. Le triclosan et parabène**

225 Le triclosan et les parabènes y compris méthyl, propyl, éthyl et butyl parabènes, sont présents
226 dans une grande variété de produits de soins personnels (34). Le triclosan et les parabènes ont des
227 propriétés antibactériennes (35) et des caractéristiques perturbant le système endocrinien (36).
228 L'exposition à ces produits chimiques sont omniprésentes et se produisent par de multiples voies, y
229 compris l'ingestion et l'absorption provenant d'applications cutanées ou via les muqueuses. Dans
230 l'enquête nationale sur la santé et la nutrition (NHANES), qui a été administré aux États-Unis par les
231 centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC), le triclosan était détectable dans l'urine

232 chez près de 75% des participants et pour les parabènes de 99,1%, 92,7%, 47% et 42,4% pour les
233 méthyl, propyl, butyl et éthyl parabènes, respectivement (37). Des études transversales suggèrent
234 que l'exposition au triclosan et parabène peut augmenter le risque de maladie allergique. Les études
235 utilisant les données de NHANES ont trouvé une association positive entre la concentration de
236 triclosan et diagnostic avec le rhume des foins (18) et la sensibilisation allergique (38) chez les
237 enfants âgés de 6 à 18 ans et avec des exacerbations récentes de l'asthme chez les asthmatiques de 6
238 ans et plus. Une étude d'enfants norvégiens de 10 ans a également trouvé une association entre les
239 concentrations de triclosan urinaire et la sensibilisation allergique et la rhinite (39). Les preuves en ce
240 qui concerne l'exposition aux parabènes a été moins cohérente. Dans l'études de NHANES, les
241 concentrations urinaires de propyl, butyl et de méthyl parabènes étaient positivement associées à la
242 sensibilisation aux aéroallergènes. Cependant, les concentrations en méthyl-parabène ont été
243 négativement associées à l'asthme non-atopique ou à la respiration sifflante (40). Dans une étude
244 récente, aucune association cohérente entre les concentrations de triclosan ou de parabène prénatal
245 et précoce, et l'asthme infantile, la respiration sifflante ou la sensibilisation allergique dans la
246 population globale a été montré (41).

247

248 **2. Mécanisme d'action des PE dans l'allergie**

249 **2.1. Implication du système immunitaire**

250 Une allergie est définie comme "réponse immunitaire indésirable qui se produit de manière
251 reproductible à l'exposition à un allergène donné. L'allergie se développe à la suite d'une défaillance
252 de la tolérance orale, un défaut de réponse immunitaire. Les perturbateurs endocriniens peuvent
253 affecter non seulement le système endocrinien mais également le système immunitaire de diverses
254 manières. Au niveau des organes cibles poumons ou intestins dans la majorité des cas, le BPA affecte
255 la fonction « barrière » et l'homéostasie du système immunitaire et celui du microbiote. Au sein du
256 tractus intestinal, la tolérance immunitaire des muqueuses vis-à-vis du contenu luminal est
257 gouvernée par un ensemble de signaux fourni par les cellules immunitaires innées qui façonnent les

258 réponses immunitaires adaptatives. L'épithélium muqueux commande ce réseau de régulation
259 immunitaire par sa fonction de barrière et par les signaux induits lors des contacts cellulaires et la
260 production de cytokines et de chimiokines. Le BPA a récemment révélé un fort potentiel
261 perturbateur entraînant le dérèglement des réponses immunitaires, en particulier lorsque la période
262 d'exposition débute *in utero* et se poursuit pendant la période néonatale. Ainsi, notre équipe a
263 montré que l'exposition périnatale à de faibles doses de BPA (5µg/kg pc/jour) perturbe
264 l'homéostasie immunitaire de la muqueuse intestinale, s'accompagnant d'un défaut dans la mise en
265 place et la maintenance de la tolérance orale chez la progéniture vis-à-vis d'un antigène alimentaire
266 (42, 43) En effet, les souris adultes exposées via la mère à une faible dose de BPA (50 µg/kg de
267 pc/jour) ont une altération de la barrière intestinale avec une production réduite d'acide rétinoïque
268 par les cellules épithéliales intestinales (IEC). De plus, la production des IgA et des IgG totaux, dans
269 les fèces, est également réduite. Chez la descendance, on observe une augmentation de la
270 perméabilité colique associée avec l'augmentation de l'interféron-gamma et une chute des cellules
271 IgA⁺ coliques et de la production d'IgA fécale (44). Ces altérations au niveau de la barrière épithéliale
272 intestinale sont associées à un défaut de maturation des cellules dendritiques de la LP et de la rate.
273 Ces résultats montrent que l'exposition périnatale au BPA affaiblit les fonctions protectrices et
274 régulatrices des cellules épithéliales intestinales associées à une altération de la maturation des
275 cellules dendritiques (DC) et une différenciation inappropriée des cellules T et ILC3. Ces perturbations
276 conduisent à une détérioration des réponses tolérogènes en faveur des réponses immunitaires
277 systémiques inflammatoires chez la descendance, pouvant ainsi expliquer le défaut de tolérance
278 orale chez ces animaux suite à une exposition périnatale à ce perturbateur endocrinien (44) (Figure
279 1). De plus, l'exposition au BPA peut moduler la réaction allergique. En effet, le bisphénol A
280 augmente la sécrétion d'IL-4 par la lymphocyte CD4 de façon dose dépendante chez les souris
281 sensibilisées (33, 34). Ces résultats suggèrent que le BPA peut augmenter la réponse IgE médiée dans
282 l'allergie via l'augmentation de la production d'IL-4. Ainsi, l'exposition *in vivo* au BPA donne lieu à
283 augmentation des taux d'IgE spécifiques de l'antigène dans les sérums de souris allergiques (34). Cela

284 supporte l'hypothèse que le BPA possède la capacité d'exacerber l'allergie (4) (Figure 1). Il a été
285 proposé que les conditions où le BPA provoque une prédominance des cellules Th2 favorise le
286 développement de l'allergie ou l'asthme (36, 37). Nous et d'autres avons démontré que l'exposition
287 gestationnelle et lactationnelle des souris au BPA entraîne une augmentation du nombre de cellules
288 Th17 (26, 38). Enfin, nos travaux ont été montrés que l'exposition maternelle au BPA peut avoir un
289 impact sur la fonction des lymphocytes T régulateurs (Tregs), cellules qui sont connues pour contenir
290 et contrôler les réponses immunitaires (26, 39).

291 **2.2. Implication du microbiote**

292 Dans l'allergie, la flore microbienne au niveau pulmonaire et intestinal joue également un rôle
293 prépondérant mais encore mal défini. Le microbiote de la sphère intestinale a été plus étudié que le
294 celui retrouvé au niveau pulmonaire dans l'allergie. Des changements dans ce dernier conduit à des
295 changements dans les métabolites bactériens (comme la chaîne courte des acides gras) essentiels au
296 maintien de l'intégrité des muqueuses et à la promotion de la tolérance orale. Des preuves limitées
297 démontrent l'altération du microbiote intestinal chez les enfants présentant une allergie alimentaire.
298 Dans un modèle de souris gnotobiotique, la colonisation sélective de l'intestin avec le microbiote
299 contenant Clostridia protège de l'allergie alimentaire via l'activation des cellules lymphoïdes innées,
300 productrices d'IL-22 et l'amélioration de la perméabilité intestinale (45). Plusieurs études récentes
301 montrent que le BPA affecte le microbiote intestinal aboutissant à une dysbiose. Une première étude
302 a comparé le microbiote de souris mâles âgées de 21 jours après exposition en direct au BPA (eau de
303 boisson, 120 µg/mL) pendant 70 jours avec celui de souris nourries à un régime riche en graisse (HFD
304 pour High-Fat Diet) ou en sucre (HSD pour High-Sucrose Diet) (46). Les résultats ont montré une
305 diminution significative de la diversité du microbiote intestinal des individus exposés au BPA. De plus,
306 l'exposition au BPA mène à une dysbiose similaire à celui d'un régime HFD ou HSD. Une deuxième
307 étude a évalué les conséquences sur le microbiote intestinal de l'exposition périnatale au BPA à
308 50mg/kg de nourriture deux semaines avant accouplement et jusqu'au jour 30 post natal, à la fois
309 chez la descendance (âgée de 30 jours) et chez les parents (47). Les résultats ont montré des

310 changements générationnels et sexe-dépendants du microbiote intestinal. De manière intéressante,
311 les Bifidobacteria, bénéfiques pour l'intestin, sont retrouvés augmentées seulement chez la
312 descendance femelle. L'exposition au BPA provoque donc une dysbiose intestinale qui pourrait
313 contribuer à la sensibilisation ou le déclenchement de réactions allergiques. Le mécanisme du BPA
314 sur ses effets modulateurs de microbiote intestinal fait encore débat et il n'existe pas de données sur
315 le lien entre effets du BPA sur le microbiote pulmonaire et asthme. Cependant, étant donné le lien
316 étroit entre le système immunitaire et le microbiote intestinal, les dysbioses observées après
317 exposition au BPA peuvent également être soit la cause soit la conséquence de l'altération du
318 système immunitaire intestinal aboutissant au défaut de tolérance orale (48-51).

319

320 **2.3. Implication des hormones sexuelles**

321 La puberté, la menstruation, la grossesse, la ménopause et les contraceptifs oraux sont
322 connus pour contribuer à l'incidence des allergies chez les femmes (52), ce qui suggère un rôle pour
323 les œstrogènes et d'autres hormones sur l'inflammation allergique. De plus, l'incidence des pics
324 d'allergie chez les femmes atteint un seuil après la puberté et diminue fortement avec l'âge. 33-52%
325 des femmes asthmatiques signalent une aggravation prémenstruelle de leurs symptômes.

326 Plusieurs voies de signalisation de l'œstrogène dans les cellules du système immunitaire innée
327 apparaissent relevant dans la pathogénèse de l'asthme. Dans l'asthme, les macrophages alvéolaires
328 ont émergé en tant que médiateurs cellulaires importants de l'inflammation et du remodelage
329 tissulaire. L'asthme allergique est considéré comme une maladie Th2 et est donc accompagnée de
330 macrophages alvéolaires M2 polarisés en IL-4/13 dans les voies respiratoires. Les macrophages
331 dérivés de la moelle osseuse (BMM) ont servi de modèle de substitution *in vitro* pour des études
332 portant sur l'effet de l'œstrogène sur la biologie des macrophages. La polarisation M2 induite par IL-4
333 est renforcée par l'addition d'œstrogène exogène à des doses micromolaires dans des BMM de
334 souris (53). Les DCs sont des initiateurs essentiels des réponses immunitaires adaptatives qui
335 facilitent la sensibilisation aux allergènes. L'œstrogène est étroitement impliqué dans la fonction des

336 DCs, de la différenciation à la maturation et la production de cytokines pro-inflammatoires. Comme
337 les macrophages, des études suggèrent que les œstrogènes ont des effets sur les DCs en augmentant
338 la production de cytokines inflammatoires en réponse au ligand du TLR et en favorisant l'activation
339 des lymphocytes T. Ces deux mécanismes étant lié de façon étroite au développement des allergies.
340 Les effets de l'œstrogène sur les cellules T sont complexes et varient en fonction le contexte et la
341 dose. Aux concentrations retrouvées chez la femmes pendant la grossesse (1-150 nM), l'œstrogène
342 favorise la production d'IFN γ , de FoxP3 et CD25 par les lymphocytes T de souris *in vivo* et *in vitro*
343 d'une manière dépendante de ER α (54). De façon général, l'œstrogène améliore la maturation des
344 lymphocytes B et la production des anticorps (55). De plus, de fortes concentrations d'œstrogènes
345 (gamme micromolaire) augmentent la quantité d'anticorps produite par des cellules mononucléées
346 du sang périphérique de souris stimulées par un mitogène (56). Surtout, les œstrogènes et les
347 composés œstrogéniques augmentent la production d'IgE splénocytes de souris et peuvent ainsi
348 contribuer à l'inflammation allergique (57). Les EDC sont des produits chimiques exogènes capables
349 d'interférer avec le système endocrinien endogène.

350 En effet, il a été démontré que les alkylphénols, un groupe répandu de PE, se lient aux
351 récepteurs des œstrogènes (ER) (58) et s'accumulent dans l'organisme en raison de leurs propriétés
352 lipophiles et de leurs longues demi-vies. Étant donné que les œstrogènes jouent un rôle important
353 dans le développement et la fonction des cellules immunitaires, les alkylphénols pourraient
354 perturber la régulation immunitaire par leurs actions sur les cellules immunitaires exprimant les ER.
355 Ainsi, les alkylphénols peuvent modifier les réponses immunitaires car les œstrogènes sont capables
356 de réguler les fonctions des cellules immunitaires, telles que les cellules dendritiques (DC) et les
357 cellules T (59, 60). L'accumulation de données *in vitro* suggère que les alkylphénols peuvent favoriser
358 les réactions allergiques, en partie à travers les ER.

359 D'autre part, le BPA est connu pour être un xénoestrogène car il interagit avec les récepteurs
360 aux œstrogènes (ER). Il agit comme agoniste ou antagoniste via des voies de signalisation
361 dépendantes du ER. La cinétique de la liaison du BPA aux ERs a montré que le BPA se lie aux deux

362 ER α et ER β , avec une affinité environ 10 fois supérieure à ER β (42, 43). L'effet de ce PE décrit
363 précédemment sur le système immunitaire peut s'expliquer à travers son interaction avec les ER. La
364 contribution respective de ER α , ER β et GPR-1 dans les fonctions immunitaires innées et adaptatives
365 de l'inflammation allergique a besoin d'être exploré en utilisant les souris knockout cibles ou
366 inductibles *in vivo* (61).

367

368 **Conclusion**

369 Il est tout à fait légitime d'explorer si les produits chimiques auxquels les humains sont
370 exposés peuvent altérer ou perturber le système immunitaire d'une manière susceptible d'accroître
371 les risques néfastes sur la santé. Il est donc approprié de considérer le potentiel du BPA et des autres
372 PE à potentialiser ou à prédisposer à une maladie allergique.

373 Les preuves examinées dans cette revue proviennent d'études humaines, d'investigations sur
374 des modèles animaux et d'expériences *in vitro*. Plusieurs études démontrent que le BPA peut affecter
375 le système immunitaire et son développement. Cependant, il n'existe actuellement aucun consensus
376 convaincant démontrant l'influence du BPA et des autres PE, sur les allergies. Les recherches futures
377 devront examiner le mécanisme d'action de ces produits chimiques et la relation dose-effet. Il sera
378 essentiel de déterminer la période clé d'exposition à ces produits chimiques et leurs effets à long
379 terme, ainsi que les populations à risque. De plus, si l'existence d'une relation entre ces substances
380 chimiques et le développement des allergies est confirmée, il sera nécessaire de déterminer des
381 méthodes préventives pour limiter leurs impacts.

382

383 **Remerciement**

384 Ce travail a été soutenu par la subvention EST-2015/1/026 de l'Agence Nationale de Sécurité
385 Sanitaire, de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES).

386

387 **Bibliographie**

- 388 1. Foong RX, du Toit G, Fox AT. Asthma, Food Allergy, and How They Relate to Each Other.
389 *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:89.
- 390 2. Fox A, du Toit G, Foong RX. Mini Review - Asthma and food allergy. *Current pediatric reviews*.
391 2018.
- 392 3. Berin MC, Sampson HA. Mucosal immunology of food allergy. *Current biology : CB*.
393 2013;23(9):R389-400.
- 394 4. Kalach N, Rocchiccioli F, de Boissieu D, Benhamou PH, Dupont C. Intestinal permeability in
395 children: variation with age and reliability in the diagnosis of cow's milk allergy. *Acta paediatrica*.
396 2001;90(5):499-504.
- 397 5. Chahine BG, Bahna SL. The role of the gut mucosal immunity in the development of tolerance
398 versus development of allergy to food. *Current opinion in allergy and clinical immunology*.
399 2010;10(4):394-9.
- 400 6. Kanny G. [Food allergy]. *La Revue du praticien*. 2007;57(12):1331-8.
- 401 7. Mastrorilli C, Caffarelli C, Hoffmann-Sommergruber K. Food allergy and atopic dermatitis:
402 Prediction, progression, and prevention. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the*
403 *European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2017;28(8):831-40.
- 404 8. Dietert RR. Fractal immunology and immune patterning: potential tools for immune
405 protection and optimization. *Journal of immunotoxicology*. 2011;8(2):101-10.
- 406 9. Heindel JJ. A special Issue on the environment and Developmental Origins of Health and
407 Diseases. *Reproductive toxicology*. 2017;68:1-2.
- 408 10. Chalubinski M, Kowalski ML. Endocrine disrupters--potential modulators of the immune
409 system and allergic response. *Allergy*. 2006;61(11):1326-35.
- 410 11. Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrine disrupting chemicals and disease
411 susceptibility. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2011;127(3-5):204-15.

- 412 12. Rhomberg LR, Goodman JE, Foster WG, Borgert CJ, Van Der Kraak G. A critique of the
413 European Commission document, "State of the Art Assessment of Endocrine Disrupters". *Critical*
414 *reviews in toxicology*. 2012;42(6):465-73.
- 415 13. Kuo CH, Yang SN, Kuo PL, Hung CH. Immunomodulatory effects of environmental endocrine
416 disrupting chemicals. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2012;28(7 Suppl):S37-42.
- 417 14. Rosenfeld CS. Bisphenol A and phthalate endocrine disruption of parental and social
418 behaviors. *Frontiers in neuroscience*. 2015;9:57.
- 419 15. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A
420 (BPA). *Reproductive toxicology*. 2007;24(2):139-77.
- 421 16. Robinson L, Miller R. The Impact of Bisphenol A and Phthalates on Allergy, Asthma, and
422 Immune Function: a Review of Latest Findings. *Current environmental health reports*. 2015;2(4):379-
423 87.
- 424 17. Vaidya SV, Kulkarni H. Association of urinary bisphenol A concentration with allergic asthma:
425 results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *The Journal of asthma*
426 *: official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2012;49(8):800-6.
- 427 18. Clayton EM, Todd M, Dowd JB, Aiello AE. The impact of bisphenol A and triclosan on immune
428 parameters in the U.S. population, NHANES 2003-2006. *Environmental health perspectives*.
429 2011;119(3):390-6.
- 430 19. Donohue KM, Miller RL, Perzanowski MS, Just AC, Hoepner LA, Arunajadai S, et al. Prenatal
431 and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children. *The Journal*
432 *of allergy and clinical immunology*. 2013;131(3):736-42.
- 433 20. Gascon M, Casas M, Morales E, Valvi D, Ballesteros-Gomez A, Luque N, et al. Prenatal
434 exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. *The*
435 *Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(2):370-8.

- 436 21. Vernet C, Pin I, Giorgis-Allemand L, Philippat C, Benmerad M, Quentin J, et al. In Utero
437 Exposure to Select Phenols and Phthalates and Respiratory Health in Five-Year-Old Boys: A
438 Prospective Study. *Environmental health perspectives*. 2017;125(9):097006.
- 439 22. Zhou A, Chang H, Huo W, Zhang B, Hu J, Xia W, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and
440 risk of allergic diseases in early life. *Pediatric research*. 2017;81(6):851-6.
- 441 23. Spanier AJ, Kahn RS, Kunselman AR, Hornung R, Xu Y, Calafat AM, et al. Prenatal exposure to
442 bisphenol A and child wheeze from birth to 3 years of age. *Environmental health perspectives*.
443 2012;120(6):916-20.
- 444 24. Ashley-Martin J, Dodds L, Levy AR, Platt RW, Marshall JS, Arbuckle TE. Prenatal exposure to
445 phthalates, bisphenol A and perfluoroalkyl substances and cord blood levels of IgE, TSLP and IL-33.
446 *Environmental research*. 2015;140:360-8.
- 447 25. Wang JJ, Chen CY, Bornehag CG. Bisphenol A exposure may increase the risk of development
448 of atopic disorders in children. *International journal of hygiene and environmental health*.
449 2016;219(3):311-6.
- 450 26. North ML, Takaro TK, Diamond ML, Ellis AK. Effects of phthalates on the development and
451 expression of allergic disease and asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official
452 publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2014;112(6):496-502.
- 453 27. Buckley JP, Palmieri RT, Matuszewski JM, Herring AH, Baird DD, Hartmann KE, et al.
454 Consumer product exposures associated with urinary phthalate levels in pregnant women. *Journal of
455 exposure science & environmental epidemiology*. 2012;22(5):468-75.
- 456 28. Jaakkola JJ, Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in
457 the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Environmental
458 health perspectives*. 2008;116(7):845-53.
- 459 29. Kolarik B, Lagercrantz L, Sundell J. Nitric oxide in exhaled and aspirated nasal air as an
460 objective measure of human response to indoor air pollution. *Indoor air*. 2009;19(2):145-52.

- 461 30. Bornehag CG, Nanberg E. Phthalate exposure and asthma in children. *International journal of*
462 *andrology*. 2010;33(2):333-45.
- 463 31. Kolarik B, Naydenov K, Larsson M, Bornehag CG, Sundell J. The association between
464 phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environmental health*
465 *perspectives*. 2008;116(1):98-103.
- 466 32. Hoppin JA, Jaramillo R, London SJ, Bertelsen RJ, Salo PM, Sandler DP, et al. Phthalate
467 exposure and allergy in the U.S. population: results from NHANES 2005-2006. *Environmental health*
468 *perspectives*. 2013;121(10):1129-34.
- 469 33. Soomro MH, Baiz N, Philippat C, Vernet C, Siroux V, Nichole Maesano C, et al. Prenatal
470 Exposure to Phthalates and the Development of Eczema Phenotypes in Male Children: Results from
471 the EDEN Mother-Child Cohort Study. *Environmental health perspectives*. 2018;126(2):027002.
- 472 34. Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, et al. Exposure to bisphenol A and other
473 phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environmental health perspectives*.
474 2009;117(4):639-44.
- 475 35. Bredin J, Davin-Regli A, Pages JM. Propyl paraben induces potassium efflux in *Escherichia coli*.
476 *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;55(6):1013-5.
- 477 36. Witorsch RJ, Thomas JA. Personal care products and endocrine disruption: A critical review of
478 the literature. *Critical reviews in toxicology*. 2010;40 Suppl 3:1-30.
- 479 37. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Bishop AM, Needham LL. Urinary concentrations of four parabens
480 in the U.S. population: NHANES 2005-2006. *Environmental health perspectives*. 2010;118(5):679-85.
- 481 38. Spanier AJ, Kahn RS, Kunselman AR, Schaefer EW, Hornung R, Xu Y, et al. Bisphenol a
482 exposure and the development of wheeze and lung function in children through age 5 years. *JAMA*
483 *pediatrics*. 2014;168(12):1131-7.
- 484 39. Bertelsen RJ, Carlsen KC, Calafat AM, Hoppin JA, Haland G, Mowinckel P, et al. Urinary
485 biomarkers for phthalates associated with asthma in Norwegian children. *Environmental health*
486 *perspectives*. 2013;121(2):251-6.

- 487 40. Savage JH, Matsui EC, Wood RA, Keet CA. Urinary levels of triclosan and parabens are
488 associated with aeroallergen and food sensitization. *The Journal of allergy and clinical immunology*.
489 2012;130(2):453-60 e7.
- 490 41. Lee-Sarwar K, Hauser R, Calafat AM, Ye X, O'Connor GT, Sandel M, et al. Prenatal and early-
491 life triclosan and paraben exposure and allergic outcomes. *The Journal of allergy and clinical*
492 *immunology*. 2018;142(1):269-78 e15.
- 493 42. Menard S, Guzylack-Piriou L, Leveque M, Braniste V, Lencina C, Naturel M, et al. Food
494 intolerance at adulthood after perinatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A. *FASEB*
495 *journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*.
496 2014;28(11):4893-900.
- 497 43. Menard S, Guzylack-Piriou L, Lencina C, Leveque M, Naturel M, Sekkal S, et al. Perinatal
498 exposure to a low dose of bisphenol A impaired systemic cellular immune response and predisposes
499 young rats to intestinal parasitic infection. *PloS one*. 2014;9(11):e112752.
- 500 44. Malaise Y, Menard S, Cartier C, Lencina C, Sommer C, Gaultier E, et al. Consequences of
501 bisphenol a perinatal exposure on immune responses and gut barrier function in mice. *Archives of*
502 *toxicology*. 2018;92(1):347-58.
- 503 45. Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, Qiu J, McCoy K, Mazmanian SK, et al. Commensal bacteria
504 protect against food allergen sensitization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the*
505 *United States of America*. 2014;111(36):13145-50.
- 506 46. Lai KP, Chung YT, Li R, Wan HT, Wong CK. Bisphenol A alters gut microbiome: Comparative
507 metagenomics analysis. *Environmental pollution*. 2016;218:923-30.
- 508 47. Javurek AB, Spollen WG, Johnson SA, Bivens NJ, Bromert KH, Givan SA, et al. Effects of
509 exposure to bisphenol A and ethinyl estradiol on the gut microbiota of parents and their offspring in
510 a rodent model. *Gut microbes*. 2016;7(6):471-85.
- 511 48. Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease.
512 *Clinical immunology*. 2015;159(2):122-7.

- 513 49. Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL, Gordon JI. IgA response to symbiotic bacteria as a
514 mediator of gut homeostasis. *Cell host & microbe*. 2007;2(5):328-39.
- 515 50. Reddivari L, Veeramachaneni DNR, Walters WA, Lozupone C, Palmer J, Hewage MKK, et al.
516 Perinatal Bisphenol A Exposure Induces Chronic Inflammation in Rabbit Offspring via Modulation of
517 Gut Bacteria and Their Metabolites. *mSystems*. 2017;2(5).
- 518 51. Chen L, Guo Y, Hu C, Lam PKS, Lam JCW, Zhou B. Dysbiosis of gut microbiota by chronic
519 coexposure to titanium dioxide nanoparticles and bisphenol A: Implications for host health in
520 zebrafish. *Environmental pollution*. 2018;234:307-17.
- 521 52. Yung JA, Fuseini H, Newcomb DC. Hormones, sex, and asthma. *Annals of allergy, asthma &*
522 *immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*.
523 2018;120(5):488-94.
- 524 53. Campbell L, Emmerson E, Williams H, Saville CR, Krust A, Chambon P, et al. Estrogen
525 receptor-alpha promotes alternative macrophage activation during cutaneous repair. *The Journal of*
526 *investigative dermatology*. 2014;134(9):2447-57.
- 527 54. Polanczyk M, Yellayi S, Zamora A, Subramanian S, Tovey M, Vandenberg AA, et al. Estrogen
528 receptor-1 (Esr1) and -2 (Esr2) regulate the severity of clinical experimental allergic
529 encephalomyelitis in male mice. *The American journal of pathology*. 2004;164(6):1915-24.
- 530 55. Kanda R, Hayata I. Effect of estradiol on radiation-induced chromosome aberrations in
531 human lymphocytes. *Journal of radiation research*. 1999;40(2):95-100.
- 532 56. Paavonen T, Andersson LC, Adlercreutz H. Sex hormone regulation of in vitro immune
533 response. Estradiol enhances human B cell maturation via inhibition of suppressor T cells in
534 pokeweed mitogen-stimulated cultures. *The Journal of experimental medicine*. 1981;154(6):1935-45.
- 535 57. Han SN, Leka LS, Lichtenstein AH, Ausman LM, Schaefer EJ, Meydani SN. Effect of
536 hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory
537 responses of adults with moderate hypercholesterolemia. *Journal of lipid research*. 2002;43(3):445-
538 52.

- 539 58. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of
 540 estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*.
 541 1998;139(10):4252-63.
- 542 59. Carreras E, Turner S, Paharkova-Vatchkova V, Mao A, Dascher C, Kovats S. Estradiol acts
 543 directly on bone marrow myeloid progenitors to differentially regulate GM-CSF or Flt3 ligand-
 544 mediated dendritic cell differentiation. *Journal of immunology*. 2008;180(2):727-38.
- 545 60. Michalek RD, Gerriets VA, Nichols AG, Inoue M, Kazmin D, Chang CY, et al. Estrogen-related
 546 receptor-alpha is a metabolic regulator of effector T-cell activation and differentiation. *Proceedings*
 547 *of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(45):18348-53.
- 548 61. Keselman A, Heller N. Estrogen Signaling Modulates Allergic Inflammation and Contributes to
 549 Sex Differences in Asthma. *Frontiers in immunology*. 2015;6:568.

550

551

552

553

554

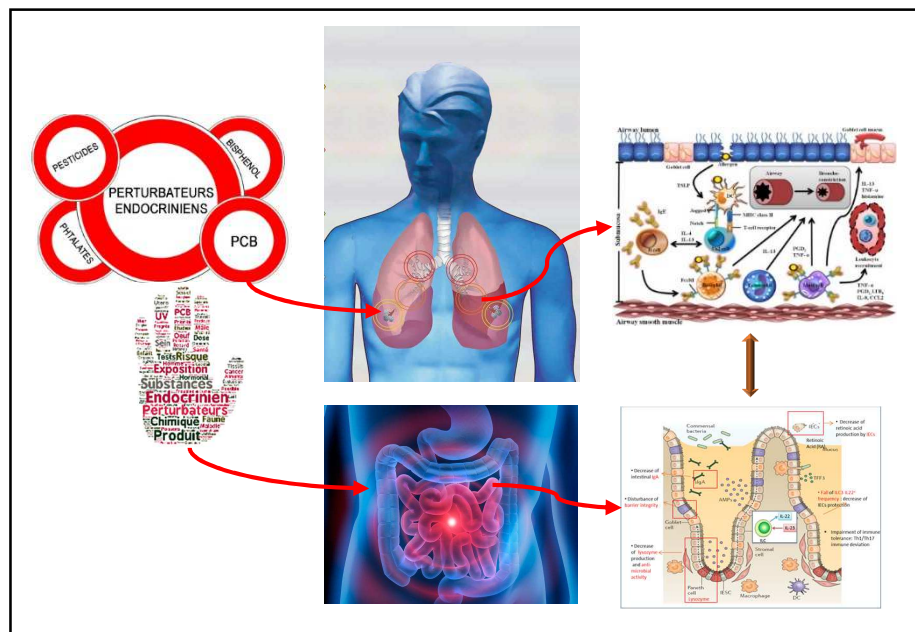
555

556

557

558

559



560 **Figure 1** : Modulation de la réponse immunitaire pulmonaire et intestinale par les perturbateurs
 561 endocriniens : possible lien avec la récurrence des maladies allergiques, notamment dans les
 562 populations les plus sensibles.

563

564 **Conflits d'intérêts** : aucun

Nombre de participants	Conception de l'étude	Mesure	Age	Résultat/observation(s)	Citation
Bisphénol A					
5250	Etude transversale (NHANES 2005-2006)	BPA urinaire	Adultes et enfants > 6 ans	Pas d'association + avec allergie	Clayton et al., 2011
365	Etude prospective	BPA urinaire	2e et 3eme trimestre de gestation	Respiration sifflante à 6 mois	Spanier, 2012
2548	Etude transversale (NHANES 2005-2006)	BPA urinaire	Adultes : 1270 males/1278 femelles	association significative avec asthme allergique chez la femelle	Vaidya, 2012
375	Etude prospective	BPA urinaire	3eme trimestre de gestation, enfant de 3,5, 7 ans	Concentration de BPA en prénatal inversement associée à une respiration sifflante à l'âge de 3 ans Concentration de BPA dans l'enfance positivement avec respiration sifflante	Donohue, 2013
661	Etude transversale (NHANES 2007-2010)	BPA urinaire	Enfants de 16-19 ans	Diminution des fonctions pulmonaires	Spanier, Fiorino, Transade 2014
244	Etude prospective	BPA urinaire	3eme trimestre de gestation, enfant de 3,5, 7 ans	Asthme	Whyatt 2014
1258	Etude transversale (MIREC, 2001)	BPA urine maternelle/BPA plasma de cordon ombilical	1er trimestre de grossesse	Pas d'association avec IgE, TSLP et IL-33	Ashley-Martin, 2015
275	Etude prospective	BPA serum	Neonates	association significative avec niveau de TNFa associé au TLR3 et TLR4	Liao et al. 2016
657	Etude prospective	BPA urinaire	1er et 3eme trimestre de gestation	Respiration sifflante, asthme, infections respiratoires	Gascon, 2015
412	Etude prospective	BPA urinaire	A la délivrance chez la mère, enfant de 6 mois	Maladie allergique (Respiration sifflante et eczéma), spécifiquement chez les filles	Zhou, 2017
587	Etude prospective (cohorte EDEN)	BPA urinaire	Suivi de la santé respiratoire des fils jusqu'à 5 ans	Altération de la santé respiratoire	Vernet et al., 2017
Phthalates					
27 études toxicologiques	Méta-analyses bibliographiques	14 laboratoires	Adultes	Fumées de PVC contribue au développement de l'asthme chez l'adulte	Jaakkola, 2008
405	Etude de cas	BBzP et DEHP	Enfants 3-8 ans	BBzP, PVC du sol associés avec allergie, DEHP avec asthme	Bornehag, 2004
184	Etude de cas	DEHP dans la poussière domestique	Enfants de 2, 3, 5 et 7 ans	Allergie	Kolarik, 2008
2325	Etude transversale (NHANES 2005-2006)	Phthalates urinaires	Enfants de + de 6 ans, adultes	MBzP et DEHP associés avec l'allergie chez l'adultes, pas chez les enfants	Hoppin, 2013
244	Etude prospective	Phthalates urinaires prenatal	3eme trimestre de gestation, enfant de 3,5, 7 ans	Asthme	Whyatt 2014
1258	Etude transversale (MIREC, 2001)	Urine maternelle/plasma de cordon ombilical	1er trimestre de grossesse	Pas d'association avec IgE, TSLP et IL-33	Ashley-Martin, 2015
998	Etude prospective (cohorte EDEN)	Phthalates urinaires	Prélèvement chez la mère entre le 24-28 ^{ème} sem de gestation. Suivi de la descendance male jusqu'à 5 ans	occurrence de l'eczema est associé avec exposition prénatal de phthalates chez les garçons	Soomro et al., 2018
Triclosan					
5250	Etude transversale (NHANES 2005-2006)	Triclosan urinaire	Adultes et enfants > 6 ans	Association + avec allergie	Clayton et al., 2011
860	Etude transversale (NHANES 2005-2006)	Triclosan urinaire	Enfants de 6 à 18 ans	Pas d'association avec sensibilisation allergique	Savage, 2012
623	Etude transversale (2001-2004)	Triclosan urinaire	Enfants 10 ans	Association avec sensibilisation allergique et rhinites	Bertelsen, 2013
837	Etude transversale (NHANES 2005-2006)	Triclosan urinaire	Enfants de 6 à 18 ans	Association + avec Allergie	Spanier et al., 2014
860	Etude transversale (NHANES 2005-2006)	Triclosan urinaire	Enfants > 16 ans	Exacerbation de l'asthme	Savage et al., 2014
467	Etude prospective	Triclosan urinaire	Enfants de 3 et 4 ans	Pas d'association avec asthme ou sensibilisation alimentaire	Lee-Sarwar et al., 2017
Parabens					
860	Etude transversale (NHANES 2005-2006)	Triclosan urinaire	Enfants de 6 à 18 ans	Pas d'association avec sensibilisation allergique	Savage, 2012
837	Etude transversale (NHANES 2005-2006)	Parabens urinaire	Enfants de 6 à 18 ans	Association + avec asthme	Spanier et al., 2014
467	Etude prospective	Triclosan urinaire	Enfants de 3 et 4 ans	Pas d'association avec asthme ou sensibilisation alimentaire	Lee-Sarwar et al., 2017
587	Etude prospective (cohorte EDEN)	BPA, ethyl-parabens urinaire	Suivi de la santé respiratoire des fils jusqu'à 5 ans	Altération de la santé respiratoire	Vernet et al., 2017

565

566

Table 1 : Etude de cohortes : maladies allergiques reliées à la présence d'EDC

567