



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2018) xxx–xxx

Revue Générale

Exposition aux perturbateurs endocriniens et développement des maladies allergiques

Exposure to endocrine disruptors and development of allergic diseases

L. Guzylack-Piriou^{a,*}, G. Bouchaud^b

^a Équipe de neuro-gastroentérologie and nutrition, Toxalim, centre de recherche en toxicologie alimentaire, université de Toulouse, Inra, ENVT, INP-Purpan, UPS, 180 chemin de Tournefeuille, 31027 Toulouse, France

^b UR 1268 BIA, Inra, rue de la Geraudière, 44300 Nantes, France

Reçu le 8 mai 2018 ; accepté le 22 septembre 2018

Résumé

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

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Période périnatale ; Perturbateurs endocriniens ; Modèle animal ; Immunité

Abstract

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

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Allergies; Childhood; Endocrine disruptors; Mouse model; Immunity

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : laurence.guzylack@toulouse.inra.fr (L. Guzylack-Piriou).

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.09.003>

1877-0320/© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

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

Les réactions indésirables aux aliments sont extrêmement fréquentes et généralement attribués à l'allergie. Cependant, des manifestations cliniques de divers degrés de gravité liés à l'ingestion d'aliments peuvent survenir à la suite d'un certain nombre de troubles, dont certains seulement peuvent être définis comme allergiques, impliquant un mécanisme immunitaire. Les réactions alimentaires peuvent avoir une physiopathologie à médiation IgE, non-IgE ou une combinaison des deux impliquant la peau, le tractus gastro-intestinal, les voies respiratoires et/ou le système cardiovasculaire. L'allergie alimentaire résulte d'un manque de tolérance orale, un état de non-réponse systémique à un antigène soluble médié, entre autres, par les cellules T régulatrices dans le tractus gastro-intestinal. Le tissu lymphoïde intestinal associé à l'intestin est le plus grand organe lymphoïde secondaire dans le corps humain. Les cellules de ces tissus prélèvent constamment des antigènes étrangers ingérés. Ce tissu a évolué pour être capable de discriminer les agents pathogènes, potentiellement dangereux et les antigènes non nuisibles. Comme exemple de l'importance de la tolérance orale, l'induction d'une réponse immunitaire à médiation IgE chez la souris est très difficile après l'immunisation parentérale avec des antigènes tels que l'ovalbumine, les protéines du lait de vache ou d'arachide présent dans le régime. La tolérance peut être transférée aux animaux naïfs par le transfert de cellules T régulatrices, qui sont des cellules clés dans la tolérance orale. La tolérance orale est un défaut phénoménalement efficace de réponse aux antigènes alimentaires ingérés, comme démontré par le fait que la plupart des humains n'ont aucune allergie alimentaire malgré qu'ils puissent ingérer plusieurs tonnes de nourriture pendant leur vie. Cependant, lorsque la tolérance orale échoue, une allergie alimentaire se développe. L'allergie alimentaire est plus fréquente chez les nourrissons et les jeunes enfants, en raison de l'immaturité de la barrière intestinale et de leur système immunitaire [3,4]. En effet, un régime alimentaire approprié au cours de la petite enfance favorise la tolérance alimentaire [5].

Habituellement, les aliments, comme d'autres substances étrangères telles que le pollen, les poils de chat, etc., sont bien tolérés. Mais pour une raison qui reste encore mal élucidée, en leur présence, notre organisme réagit parfois en produisant des anticorps particuliers, les immunoglobulines E, ou IgE, responsables des symptômes de l'allergie : urticaire, boutons,

crises d'asthme, etc. Dans les faits, les allergies alimentaires ont doublé en cinq ans et touchent aujourd'hui au moins 4 % des Français adultes et 8 % des enfants [6]. Tous les aliments peuvent en principe provoquer une allergie, mais le lait, l'œuf et l'arachide concernent 80 % des allergies des enfants. De même, les allergies respiratoires touchent 10 à 15 % de la population avec un nombre de cas en augmentation constante [7]. D'où vient cette hypersensibilité croissante ? Les causes sont multiples. Des études épidémiologiques ont identifiées une variété de facteurs de risques dans le développement des maladies allergiques. Les expositions aux produits chimiques présents dans l'environnement sont des modulateurs potentiels des réponses allergiques [8,9]. Parmi eux, l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) peut jouer un rôle important dans le déclenchement et l'exacerbation des maladies allergiques [10].

Les perturbateurs endocriniens sont des composés naturels ou chimiques ayant la capacité d'altérer les fonctions endocrines dans le corps en mimant ou bloquant les hormones endogènes [11]. En 2012, l'OMS les définit comme « substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle, étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme chez un individu ou chez ces descendants ». Cette définition a été reprise par l'Union européenne. Ces molécules agissent à très faibles doses (comparables aux concentrations physiologiques des hormones). Les interactions synergiques entre perturbateurs et des effets dose-dépendants non linéaires remettent en question les approches réglementaires basées sur des « seuils toxicologiques » par produit [12]. Cette hypothèse en faveur d'une association entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et l'allergie mérite d'être étudié en tenant compte de la rapide augmentation de la prévalence de l'allergie au cours des dernières décennies principalement dans les pays occidentalisés. Cette revue fait état des données s'appuyant sur l'étude de différentes cohortes reliant l'exposition des perturbateurs endocriniens, au développement de l'allergie chez l'adulte et chez le jeune enfant. Cette revue apporte également des nouvelles clés permettant d'explicitier les mécanismes aboutissant au développement de ces pathologies notamment les différentes voies de modulation de la physiologie intestinale et du dialogue système immunitaire-microbiote en lien avec la fonction endocrinienne, comme possible cible déclencheur de l'allergie.

2. PE et maladies allergiques : données épidémiologiques

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

2.1. Le bisphénol A

Le bisphénol A (BPA) est présent dans les plastiques de polycarbonate et les résines époxydes et est utilisé dans la production

Tableau 1
Étude de cohortes : maladies allergiques reliées à la présence d'EDC.

Nombre de participants	Conception de l'étude	Mesure	Âge	Résultat/observation(s)	Citation
Bisphénol A					
5250	Étude transversale (NHANES 2005–2006)	BPA urinaire	Adultes et > 6 ans	Pas d'association + avec allergie	Clayton et al., 2011
365	Étude prospective	BPA urinaire	2 ^e et 3 ^e trimestre de gestation	Respiration sifflante at 6 mois	Spanier, 2012
2548	Étude transversale (NHANES 2005–2006)	BPA urinaire	Adultes : 1270 males/1278 femelles	Association significative avec asthme allergique chez la femelle	Vaidya, 2012
375	Étude prospective	BPA urinaire	3 ^e 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	Étude transversale (NHANES 2007–2010)	BPA urinaire	Enfants de 16–19 ans	Diminution des fonctions pulmonaires	Spanier, Fiorino, Transade, 2014
244	Étude prospective	BPA urinaire	3 ^e trimestre de gestation, enfant de 3,5, 7 ans	Asthme	Whyatt, 2014
1258	Étude transversale (MIREC, 2001)	BPA urine maternelle/BPA plasma de cordon ombilical	1 ^{er} trimestre de grossesse	Pas d'association avec IgE, TSLP et IL-33	Ashley-Martin, 2015
275	Étude prospective	BPA serum	Neonates	Association significative avec niveau de TNFa associé au TLR3 et TLR4	Liao et al., 2016
657	Étude prospective	BPA urinaire	1 ^{er} et 3 ^e trimestre de gestation	Respiration sifflante, asthme, infections respiratoires	Gascon, 2015
412	Étude prospective	BPA urinaire	À la délivrance chez la mère, enfant de 6 mois	Maladie allergique (respiration sifflante et eczéma), spécifiquement chez les filles	Zhou, 2017
587	Étude 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	Méta-analyses bibliographiques	14 laboratoires	Adultes	Fumées de PVC contribue au développement de l'asthme chez l'adulte	Jaakkola, 2008
405	Étude de cas	BBzP et DEHP	Enfants 3–8 ans	BBzP, PVC du sol associés avec allergie, DEHP avec asthme	Bornehag, 2004
184	Étude de cas	DEHP dans la poussière domestique	Enfants de 2, 3, 5 et 7 ans	Allergie	Kolarik, 2008
2325	Étude 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	Étude prospective	Phthalates urinaires prénatal	3 ^e trimestre de gestation, enfant de 3,5, 7 ans	Asthme	Whyatt 2014
1258	Étude transversale (MIREC, 2001)	Urine maternelle/plasma de cordon ombilical	1 ^{er} trimestre de grossesse	Pas d'association avec IgE, TSLP et IL-33	Ashley-Martin, 2015
998	Étude prospective (cohorte EDEN)	Phthalates urinaires	Prélèvement chez la mère entre le 24–28 ^e semaine 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

Tableau 1 (Continued)

Nombre de participants	Conception de l'étude	Mesure	Âge	Résultat/observation(s)	Citation
<i>Triclosan</i>					
5250	Étude transversale (NHANES 2005–2006)	Triclosan urinaire	Adultes et enfants > 6 ans	Association + avec allergie	Clayton et al., 2011
860	Étude transversale (NHANES 2005–2006)	Triclosan urinaire	Enfants de 6 à 18 ans	Pas d'association avec sensibilisation allergique	Savage, 2012
623	Étude transversale (2001–2004)	Triclosan urinaire	Enfants 10 ans	Association avec sensibilisation allergique et rhinites	Bertelsen, 2013
837	Étude transversale (NHANES 2005–2006)	Triclosan urinaire	Enfants de 6 à 18 ans	Association + avec allergie	Spanier et al., 2014
860	Étude 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
<i>Parabens</i>					
860	Étude transversale (NHANES 2005–2006)	Triclosan urinaire	Enfants de 6 à 18 ans	Pas d'association avec sensibilisation allergique	Savage, 2012
837	Étude transversale (NHANES 2005–2006)	Parabens urinaire	Enfants de 6 à 18 ans	Association + avec asthme	Spanier et al., 2014
467	Étude prospective	Triclosan urinaire	Enfants de 3 et 4 ans	Pas d'association avec asthme ou sensibilisation alimentaire	Lee-Sarwar et al., 2017
587	Étude 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

de chlorure de polyvinyle [14]. Les articles contenant du BPA comprennent principalement les jouets pour enfants, des récipients pour aliments et boissons tels que des bouteilles d'eau en plastique, des emballages alimentaires et le revêtement intérieur des canettes et des bouteilles. La principale voie d'exposition du BPA est la voie orale [15]. Il existe très peu d'études épidémiologiques sur l'occurrence des allergies chez l'adulte en lien avec la présence de perturbateurs endocriniens. Une enquête épidémiologique chez une population adulte décrit un potentiel lien entre l'exposition à des polluants environnementaux tel que le bisphénol A et l'occurrence des maladies allergiques. De façon plus précise, une revue récente recense plusieurs études épidémiologiques démontrant une association entre une exposition importante au BPA et le développement de la respiration sifflante et d'autres symptômes respiratoires [16]. Dans une étude transversale des données NHANES, Vaidya et al., montrent que les niveaux de BPA urinaires sont significativement associés à l'asthme allergique chez la femme mais pas chez l'homme [17]. Une deuxième étude NHANES de 2003–2006 n'a trouvé aucun lien entre des taux plus élevés de BPA et une allergie ou une rhinite allergique [18]. Une étude de cohorte de 375 femmes enceintes au cours du troisième trimestre et de leurs enfants de 3, 5 et 7 ans a examiné les effets du BPA mesurés dans des échantillons d'urine sur le développement de l'asthme. Paradoxalement, un niveau prénatal plus élevé de BPA était liée à une réduction du nombre de sifflements à 5 ans. En revanche, des niveaux postnatals plus élevés de BPA à l'âge de 3 ou 7 ans étaient associés à une respiration sifflante plus fréquente.

Ces résultats confirment que l'exposition continue ou postnatale au BPA augmente la probabilité de développer une respiration sifflante [19]. De même, parmi une deuxième étude de cohorte portant sur 657 femmes enceintes, le risque relatif de respiration sifflante a augmenté avec chaque doublement de la concentration de BPA urinaire pour tous les groupes d'âge [20,21]. Un lien entre l'exposition prénatale au BPA et le risque de développer des maladies allergiques très précocement après la naissance a été mis en évidence [22]. Les mères des enfants avec des maladies allergiques ont de façon significative des niveaux plus élevés de BPA urinaires comparés à celles ayant des enfants non allergiques [22]. Ce fait peut être expliqué par la transmission transplacentaire de ce contaminant. De plus, cette association est limitée au genre féminin et aux enfants dont les mères sont plus jeunes que 25 ans.

Dans une cohorte de 398 mères et enfants, les niveaux de BPA urinaires collectés en série pendant le premier et troisième trimestre ont été analysés. Les enfants ont été évalués pour la présence de respiration sifflante via un questionnaire tous les 6 mois pendant 3 ans. Comme cela a été constaté dans des études antérieures, le BPA était présent dans plus de 99 % des échantillons d'urine maternels. Les mères ayant des concentrations de BPA dans l'urine supérieure à la médiane avaient des enfants susceptibles de signaler une respiration sifflante à l'âge de 6 mois, mais pas à 3 ans. Une analyse plus approfondie des données a montré que les concentrations plus élevées de BPA dans les urines à 16 semaines de gestation, mais pas à 26 semaines, étaient associées au développement d'une respiration sifflante

[23]. Dans une population essentiellement urbaine de femmes enceintes et de nouveau-nés, les concentrations maternelles de BPA n'étaient pas associées à des effets immunotoxiques se manifestant par une augmentation des taux élevés d'IgE, de TSLP ou d'IL-33 [24]. De plus, on sait peu de chose sur les différences de genre dans ces associations. Une étude récente montre clairement que l'exposition au BPA est associée aux taux d'IgE et peut augmenter le risque de développer des maladies allergiques chez les enfants, en particulier chez les filles [25]. En se basant sur les résultats de ces études épidémiologiques, d'un point de vue réglementaire, les experts de l'EFSA ont conclu que les associations rapportées ne fournissent pas de preuves suffisantes pour déduire un lien de causalité entre l'exposition au BPA pendant la grossesse ou l'enfance et les effets immunitaires, dont l'allergie, chez l'homme. En conclusion, d'autres études sont urgentes pour explorer le mécanisme sous-jacent d'effet indésirable de l'exposition au BPA sur l'asthme ainsi que sur l'allergie alimentaire, pour laquelle nous disposons de peu ou pas de données.

2.2. Les phtalates

Les phtalates sont des diesters synthétiques : des esters d'acide phtalique-dialkyle ou alkyl/aryle de l'acide 1,2-benzène dicarboxylique [26]. Les structures chimiques de chaque phtalate varient principalement en fonction de leurs chaînes latérales et de leur poids moléculaire. Les phtalates sont également produits en grandes quantités et sont utilisés comme agents plastifiants. Les phtalates de faible poids moléculaire sont couramment présents dans les cosmétiques et les produits de soins personnels, alors que les phtalates de haut poids moléculaires sont principalement associés aux plastiques, en particulier dans les matériaux de construction contenant le polychlorure de vinyle (PVC). Ils servent à augmenter la stabilité et flexibilité des composés. Les expositions alimentaires sont probablement la source la plus courante d'exposition, en particulier ceux de poids moléculaire élevé en raison de l'exposition à des emballages alimentaires contenant du PVC [27]. Une récente méta-analyse d'études épidémiologiques effectuées chez les populations adultes allant de 1950 à 2007, basée sur 27 études toxicologiques révèle une association entre l'exposition aux fumées de PVC et l'apparition des symptômes respiratoires [28] (Tableau 1). L'augmentation de la consommation de phtalates dans la fabrication de matériaux en PVC et d'autres nombreux produits de consommation a été fortement soupçonnée d'être associée à la rapide augmentation de plusieurs maladies inflammatoires chroniques, y compris l'allergie chez les enfants. Dans ce but, une cohorte d'enfants en Suède (198 enfants présentant des symptômes allergiques persistants et 202 témoins) a été étudiée pour les liens entre l'exposition aux phtalates, y compris la BBzP et le DEHP (mesurés dans la poussière domestique), et le développement d'allergie et d'asthme. Des niveaux plus élevés de BBzP ont été mesurés dans la poussière domestique des cas allergiques. Une concentration plus élevée de DEHP dans la poussière était associée au diagnostic d'asthme. Sans surprise, la présence de revêtements de sol en PVC dans la maison était également associée au diagnostic d'asthme. De plus,

la concentration de diéthyl-hexyl-phthalate et de phthalate bis (2-éthylhexyl) phthalate (DEHP) dans la poussière intérieure est positivement corrélée à une respiration sifflante à l'âge préscolaire [29,30]. Une étude cas-témoins similaire menée en Bulgarie a étudié 102 enfants souffrant de respiration sifflante, d'eczéma ou de rhinite et 82 témoins sains, tout âgés de 2 à 7 ans. Des concentrations plus élevées de DEHP ont été trouvées dans la poussière domestique des cas allergiques par rapport aux témoins. Le niveau de DEHP était lié à des épisodes de respiration sifflante au cours des 12 derniers mois et l'analyse a suggéré l'existence d'une relation dose-réponse avec l'exposition au DEHP [31]. Les données de l'étude NHANES de 2005–2006 ont été examinées pour déterminer la relation entre les phtalates et les symptômes allergiques, notamment l'asthme, la respiration sifflante, l'allergie, la rhinite et le rhume des foins chez les adultes et les enfants (> 6 ans). Dans la population adulte, les taux de MBzP étaient associés à l'asthme, à la respiration sifflante, au rhume des foins et à la rhinite allergique. Des associations inverses ou non significatives ont été détectées chez les enfants [32]. Plusieurs études prospectives ont approfondi nos connaissances sur le lien entre phtalates et les allergies. Dans l'une, le risque d'exposition prénatale aux phtalates a été examiné pour le développement des infections des voies respiratoires, des allergies ou de l'asthme. Des niveaux plus élevés de métabolites du DEHP ont été associés au développement des infections pulmonaires, de respiration sifflante et d'asthme [20]. Une étude prospective récente s'appuyant sur l'étude de la cohorte mère-enfant EDEN a évalué l'association entre la concentration de métabolites du phtalate urinaire chez les mères prélevées entre la 24 et 28^e semaine de gestation et l'occurrence de l'eczéma chez leur fils à l'âge de 5 ans. Cette étude démontre que l'occurrence de cette maladie chez les jeunes enfants peut être influencée par une exposition prénatale à certains phtalates chez les garçons [33]. En utilisant cette même cohorte EDEN, une association négative entre les concentrations prénatales urinaires de 2,5-dichlorophenol, d'éthyl-parabens, de bisphenol A et de DIDP et la santé respiratoire chez les garçons jusqu'à l'âge de 5 ans a été montré [21].

2.3. Le triclosan et parabène

Le triclosan et les parabènes y compris méthyl, propyl, éthyl et butyl parabènes, sont présents dans une grande variété de produits de soins personnels [34]. Le triclosan et les parabènes ont des propriétés antibactériennes [35] et des caractéristiques perturbant le système endocrinien [36]. L'exposition à ces produits chimiques est omniprésente et se produit par de multiples voies, y compris l'ingestion et l'absorption provenant d'applications cutanées ou via les muqueuses. Dans l'enquête nationale sur la santé et la nutrition (NHANES), qui a été administrée aux États-Unis par les centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC), le triclosan était détectable dans l'urine chez près de 75 % des participants et pour les parabènes de 99,1 %, 92,7 %, 47 % et 42,4 % pour les méthyl, propyl, butyl et éthyl parabènes, respectivement [37]. Des études transversales suggèrent que l'exposition au triclosan et parabène peut augmenter le risque de maladie allergique. Les études utilisant les données de

NHANES ont trouvé une association positive entre la concentration de triclosan et diagnostic avec le rhume des foins [18] et la sensibilisation allergique [38] chez les enfants âgés de 6 à 18 ans et avec des exacerbations récentes de l'asthme chez les enfants de 6 ans et plus. Une étude d'enfants norvégiens de 10 ans a également trouvé une association entre les concentrations de triclosan urinaire et la sensibilisation allergique et la rhinite [39]. Les preuves en ce qui concerne l'exposition aux parabènes ont été moins cohérentes. Dans l'étude de NHANES, les concentrations urinaires de propyl, butyl et de méthyl-parabènes étaient positivement associées à la sensibilisation aux aéroallergènes. Cependant, les concentrations en méthyl-parabène ont été négativement associées à l'asthme non-atopique ou à la respiration sifflante [40]. Dans une étude récente, aucune association cohérente entre les concentrations de triclosan ou de parabène prénatal et précoce, et l'asthme infantile, la respiration sifflante ou la sensibilisation allergique dans la population globale a été montrée [41].

3. Mécanisme d'action des PE dans l'allergie

3.1. Implication du système immunitaire

Une allergie est définie comme « réponse immunitaire indésirable qui se produit de manière reproductible à l'exposition à un allergène donné ». L'allergie se développe à la suite d'une défaillance de la tolérance orale, un défaut de réponse immunitaire. Les perturbateurs endocriniens peuvent affecter non seulement le système endocrinien mais également le système immunitaire de diverses manières. Au niveau des organes cibles poumons ou intestins dans la majorité des cas, le BPA affecte la fonction « barrière » modulant l'homéostasie du système immunitaire et celui du microbiote. Au sein du tractus intestinal, la tolérance immunitaire des muqueuses vis-à-vis du contenu luminal est gouvernée par un ensemble de signaux fourni par les cellules immunitaires innées qui façonnent les réponses immunitaires adaptatives. L'épithélium muqueux commande ce réseau de régulation immunitaire par sa fonction de barrière et par les signaux induits lors des contacts cellulaires et la production de cytokines et de chimiokines. Le BPA a récemment révélé un fort potentiel perturbateur entraînant le dérèglement des réponses immunitaires, en particulier lorsque la période d'exposition débute *in utero* et se poursuit pendant la période néonatale. Ainsi, notre équipe a montré que l'exposition périnatale à de faibles doses de BPA (5 µg/kg pc/jour) perturbait l'homéostasie immunitaire de la muqueuse intestinale, s'accompagnant d'un défaut dans la mise en place et la maintenance de la tolérance orale chez la progéniture vis-à-vis d'un antigène alimentaire [42,43]. En effet, les souris adultes exposées via la mère à une faible dose de BPA (50 µg/kg de pc/jour) ont une altération de la barrière intestinale avec une production réduite d'acide rétinoïque par les cellules épithéliales intestinales (IEC). De plus, la production des IgA et des IgG totaux, dans les fèces, est également réduite. Chez la descendance, on observe une augmentation de la perméabilité colique associée avec l'augmentation de l'interféron-gamma et une chute des cellules IgA⁺ coliques et de la production d'IgA fécale [44]. Ces

altérations au niveau de la barrière épithéliale intestinale sont associées à un défaut de maturation des cellules dendritiques de la LP et de la rate. Ces résultats montrent que l'exposition périnatale au BPA affaiblit les fonctions protectrices et régulatrices des cellules épithéliales intestinales associées à une altération de la maturation des cellules dendritiques (DC) et une différenciation inappropriée des cellules T et ILC3. Ces perturbations conduisent à une détérioration des réponses tolérantes en faveur des réponses immunitaires systémiques inflammatoires chez la descendance, pouvant ainsi expliquer le défaut de tolérance orale chez ces animaux suite à une exposition périnatale à ce perturbateur endocrinien [44] (Fig. 1). De plus, l'exposition au BPA peut moduler la réaction allergique. En effet, le bisphénol A augmente la sécrétion d'IL-4 par le lymphocyte CD4 de façon dose dépendante chez les souris sensibilisées [33,34]. Ces résultats suggèrent que le BPA peut augmenter la réponse IgE médiée dans l'allergie via l'augmentation de la production d'IL-4. Ainsi, l'exposition *in vivo* au BPA donne lieu à augmentation des taux d'IgE spécifiques de l'antigène dans les sérums de souris allergiques [34]. Cela supporte l'hypothèse que le BPA possède la capacité d'exacerber l'allergie [4] (Fig. 1). Il a été proposé que les conditions où le BPA provoque une prédominance des cellules Th2 favorisent le développement de l'allergie ou l'asthme [36,37]. Nous et d'autres avons démontré que l'exposition gestationnelle et lactationnelle des souris au BPA entraîne une augmentation du nombre de cellules Th17 [26,38]. Enfin, nos travaux ont été montrés que l'exposition maternelle au BPA peut avoir un impact sur la fonction des lymphocytes T régulateurs (Tregs), cellules qui sont connues pour contenir et contrôler les réponses immunitaires [26,39].

3.2. Implication du microbiote

Dans l'allergie, la flore microbienne au niveau pulmonaire et intestinale joue également un rôle prépondérant mais encore mal défini. Le microbiote de la sphère intestinale a été plus étudié que le celui retrouvé au niveau pulmonaire dans l'allergie. Des changements dans le niveau de métabolites bactériens (comme la chaîne courte des acides gras) essentiels au maintien de l'intégrité des muqueuses et à la promotion de la tolérance orale a été détecté. Des preuves limitées démontrent l'altération du microbiote intestinal chez les enfants présentant une allergie alimentaire. Dans un modèle de souris gnotobiotique, la colonisation sélective de l'intestin avec le microbiote contenant *Clostridia* protège de l'allergie alimentaire via l'activation des cellules lymphoïdes innées, productrices d'IL-22 et l'amélioration de la perméabilité intestinale [45]. Plusieurs études récentes montrent que le BPA affecte le microbiote intestinal aboutissant à une dysbiose. Une première étude a comparé le microbiote de souris mâles âgées de 21 jours après exposition en direct au BPA (eau de boisson, 120 µg/mL) pendant 70 jours avec celui de souris nourries à un régime riche en graisse (HFD pour High-Fat Diet) ou en sucre (HSD pour High-Sucrose Diet) [46]. Les résultats ont montré une diminution significative de la diversité du microbiote intestinal des individus exposés au BPA. De plus, l'exposition au BPA mène à une dysbiose similaire à celui d'un régime HFD ou HSD. Une deuxième

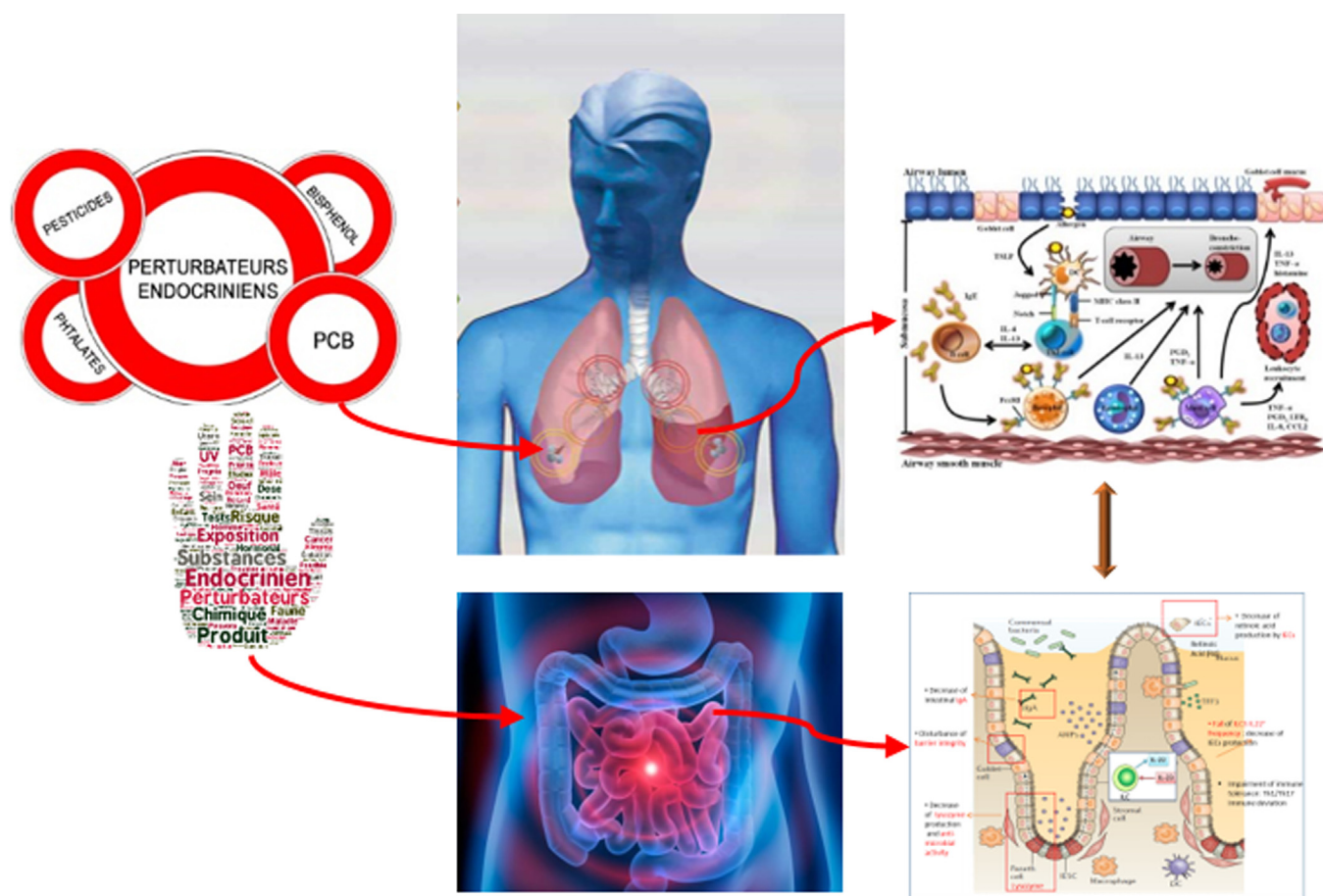


Fig. 1. Modulation de la réponse immunitaire pulmonaire et intestinale par les perturbateurs endocriniens : possible lien avec la récurrence des maladies allergiques, notamment dans les populations les plus sensibles.

étude a évalué les conséquences sur le microbiote intestinal de l'exposition périnatale au BPA à 50 mg/kg de nourriture deux semaines avant accouplement et jusqu'au jour 30 postnatal, à la fois chez la descendance (âgée de 30 jours) et chez les parents [47]. Les résultats ont montré des changements générationnels et sexe dépendant du microbiote intestinal. De manière intéressante, les *Bifidobacteria*, bénéfiques pour l'intestin, sont retrouvés augmentées seulement chez la descendance femelle. L'exposition au BPA provoque donc une dysbiose intestinale qui pourrait contribuer à la sensibilisation ou le déclenchement de réactions allergiques. Le mécanisme du BPA sur ses effets modulateurs de microbiote intestinal fait encore débat et il n'existe pas de données sur le lien entre effets du BPA sur le microbiote pulmonaire et asthme. Cependant, étant donné le lien étroit entre le système immunitaire et le microbiote intestinal, les dysbioses observées après exposition au BPA peuvent également être soit la cause soit la conséquence de l'altération du système immunitaire intestinal aboutissant au défaut de tolérance orale [48–51].

3.3. Implication des hormones sexuelles

La puberté, la menstruation, la grossesse, la ménopause et les contraceptifs oraux sont connus pour contribuer à l'incidence des allergies chez les femmes [52], ce qui suggère un rôle pour des œstrogènes et d'autres hormones sur l'inflammation

allergique. De plus, l'incidence des pics d'allergie chez les femmes atteint un seuil après la puberté et diminue fortement avec l'âge. Au total, 33–52 % des femmes asthmatiques signalent une aggravation prémenstruelle de leurs symptômes.

Plusieurs voies de signalisation de l'œstrogène dans les cellules du système immunitaire innée apparaissent relevant dans la pathogénèse de l'asthme. Dans l'asthme, les macrophages alvéolaires ont émergé en tant que médiateurs cellulaires importants de l'inflammation et du remodelage tissulaire. L'asthme allergique est considéré comme une maladie Th2 et est donc accompagné de macrophages alvéolaires M2 polarisés en IL-4/13 dans les voies respiratoires. Les macrophages dérivés de la moelle osseuse (BMM) ont servi de modèle de substitution in vitro pour des études portant sur l'effet de l'œstrogène sur la biologie des macrophages. La polarisation M2 induite par IL-4 est renforcée par l'addition d'œstrogène exogène à des doses micromolaires dans des BMM de souris [53]. Les DCs sont des initiateurs essentiels des réponses immunitaires adaptatives qui facilitent la sensibilisation aux allergènes. L'œstrogène est étroitement impliqué dans la fonction des DCs, de la différenciation à la maturation et la production de cytokines pro-inflammatoires. Comme les macrophages, des études suggèrent que les œstrogènes ont des effets sur les DCs en augmentant la production de cytokines inflammatoires en réponse au ligand des TLRs et en favorisant l'activation des lymphocytes T. Ces deux mécanismes

étant liés de façon étroite au développement des allergies. Les effets de l'œstrogène sur les cellules T sont complexes et varient en fonction le contexte et la dose. Aux concentrations retrouvées chez la femmes pendant la grossesse (1-150 nM), l'œstrogène favorise la production d'IFN γ , de FoxP3 et CD25 par les lymphocytes T de souris *in vivo* et *in vitro* d'une manière dépendante d'ER α [54]. De façon générale, l'œstrogène améliore la maturation des lymphocytes B et la production des anticorps [55]. De plus, de fortes concentrations d'œstrogènes (gamme micromolaire) augmentent la quantité d'anticorps produite par des cellules mononucléées du sang périphérique de souris stimulées par un mitogène [56]. Surtout, les œstrogènes et les composés œstrogéniques augmentent la production d'IgE splénocytes de souris et peuvent ainsi contribuer à l'inflammation allergique [57]. Les EDC sont des produits chimiques exogènes capables d'interférer avec le système endocrinien endogène.

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

D'autre part, le BPA est connu pour être un xœnoestrogène car il interagit avec les récepteurs aux œstrogènes (ER). Il agit comme agoniste ou antagoniste via des voies de signalisation dépendantes d'ER [42,43]. L'effet de ce PE décrit précédemment sur le système immunitaire peut s'expliquer à travers son interaction avec les ER. La contribution respective de ER α , ER β et GPR-1 dans les fonctions immunitaires innées et adaptatives de l'inflammation allergique a besoin d'être explorée en utilisant les souris knock-out cibles ou inductibles *in vivo* [61].

Conclusion

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

Les preuves examinées dans cette revue proviennent d'études humaines, d'investigations sur des modèles animaux et d'expériences *in vitro*. Plusieurs études démontrent que le BPA peut affecter le système immunitaire et son développement. Cependant, il n'existe actuellement aucun consensus convaincant démontrant l'influence du BPA et des autres PE, sur les

allergies. Les recherches futures devront examiner le mécanisme d'action de ces produits chimiques et la relation dose-effet. Il sera essentiel de déterminer la période clé d'exposition à ces produits chimiques et leurs effets à long terme, ainsi que les populations à risque. De plus, si l'existence d'une relation entre ces substances chimiques et le développement des allergies est confirmée, il sera nécessaire de rechercher des méthodes préventives pour limiter leurs impacts.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Ce travail a été soutenu par la subvention EST-2015/1/026 de l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

Références

- [1] Foong RX, du Toit G, Fox AT. Asthma, food allergy, and how they relate to each other. *Front Pediatr* 2017;5:89.
- [2] Fox A, du Toit G, Foong RX. Mini review – asthma and food allergy. *Curr Pediatr Rev* 2018.
- [3] Berin MC, Sampson HA. Mucosal immunology of food allergy. *Curr Biol* 2013;23(9):R389–400.
- [4] Kalach N, Rocchiccioli F, de Boissieu D, Benhamou PH, Dupont C. Intestinal permeability in children: variation with age and reliability in the diagnosis of cow's milk allergy. *Acta Paediatr* 2001;90(5):499–504.
- [5] Chahine BG, Bahna SL. The role of the gut mucosal immunity in the development of tolerance versus development of allergy to food. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(4):394–9.
- [6] Kanny G. Food allergy. *Rev Prat* 2007;57(12):1331–8.
- [7] Mastroianni C, Caffarelli C, Hoffmann-Sommergruber K. Food allergy and atopic dermatitis: prediction, progression, and prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28(8):831–40.
- [8] Dietert RR. Fractal immunology and immune patterning: potential tools for immune protection and optimization. *J Immunotoxicol* 2011;8(2):101–10.
- [9] Heindel JJ. A special issue on the environment and developmental origins of health and diseases. *Reprod Toxicol* 2017;68:1–2.
- [10] Chalubinski M, Kowalski ML. Endocrine disruptors – potential modulators of the immune system and allergic response. *Allergy* 2006;61(11):1326–35.
- [11] Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;127(3–5):204–15.
- [12] Rhomberg LR, Goodman JE, Foster WG, Borgert CJ, Van Der Kraak G. A critique of the European Commission document “State of the Art Assessment of Endocrine Disruptors”. *Crit Rev Toxicol* 2012;42(6):465–73.
- [13] Kuo CH, Yang SN, Kuo PL, Hung CH. Immunomodulatory effects of environmental endocrine disrupting chemicals. *Kaohsiung J Med Sci* 2012;28(7 Suppl):S37–42.
- [14] Rosenfeld CS, Bisphenol A. and phthalate endocrine disruption of parental and social behaviors. *Front Neurosci* 2015;9:57.
- [15] Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol* 2007;24(2):139–77.
- [16] Robinson L, Miller R. The impact of bisphenol A and phthalates on allergy, asthma, and immune function: a review of latest findings. *Curr Environ Health Rep* 2015;2(4):379–87.

- [17] Vaidya SV, Kulkarni H. Association of urinary bisphenol A concentration with allergic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J Asthma* 2012;49(8):800–6.
- [18] Clayton EM, Todd M, Dowd JB, Aiello AE. The impact of bisphenol A and triclosan on immune parameters in the U.S. population, NHANES 2003–2006. *Environ Health Perspect* 2011;119(3):390–6.
- [19] Donohue KM, Miller RL, Perzanowski MS, Just AC, Hoepner LA, Arunajadai S, et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):736–42.
- [20] Gascon M, Casas M, Morales E, Valvi D, Ballesteros-Gomez A, Luque N, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(2):370–8.
- [21] Vernet C, Pin I, Giorgis-Allemand L, Philippat C, Benmerad M, Quentin J, et al. In utero exposure to select phenols and phthalates and respiratory health in five-year-old boys: a prospective study. *Environ Health Perspect* 2017;125(9):097006.
- [22] Zhou A, Chang H, Huo W, Zhang B, Hu J, Xia W, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and risk of allergic diseases in early life. *Pediatr Res* 2017;81(6):851–6.
- [23] Spanier AJ, Kahn RS, Kunselman AR, Hornung R, Xu Y, Calafat AM, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and child wheeze from birth to 3 years of age. *Environ Health Perspect* 2012;120(6):916–20.
- [24] Ashley-Martin J, Dodds L, Levy AR, Platt RW, Marshall JS, Arbuckle TE. Prenatal exposure to phthalates, bisphenol A and perfluoroalkyl substances and cord blood levels of IgE, TSLP and IL-33. *Environ Res* 2015;140:360–8.
- [25] Wang JJ, Chen CY, Bornehag CG, Bisphenol A. exposure may increase the risk of development of atopic disorders in children. *Int J Hyg Environ Health* 2016;219(3):311–6.
- [26] North ML, Takaro TK, Diamond ML, Ellis AK. Effects of phthalates on the development and expression of allergic disease and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112(6):496–502.
- [27] Buckley JP, Palmieri RT, Matuszewski JM, Herring AH, Baird DD, Hartmann KE, et al. Consumer product exposures associated with urinary phthalate levels in pregnant women. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012;22(5):468–75.
- [28] Jaakkola JJ, Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2008;116(7):845–53.
- [29] Kolarik B, Lagercrantz L, Sundell J. Nitric oxide in exhaled and aspirated nasal air as an objective measure of human response to indoor air pollution. *Indoor Air* 2009;19(2):145–52.
- [30] Bornehag CG, Nanberg E. Phthalate exposure and asthma in children. *Int J Androl* 2010;33(2):333–45.
- [31] Kolarik B, Naydenov K, Larsson M, Bornehag CG, Sundell J. The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect* 2008;116(1):98–103.
- [32] Hoppin JA, Jaramillo R, London SJ, Bertelsen RJ, Salo PM, Sandler DP, et al. Phthalate exposure and allergy in the U.S. population: results from NHANES 2005–2006. *Environ Health Perspect* 2013;121(10):1129–34.
- [33] Soomro MH, Baiz N, Philippat C, Vernet C, Siroux V, Nichole Maesano C, et al. Prenatal exposure to phthalates and the development of eczema phenotypes in male children: results from the EDEN Mother-Child Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2018;126(2):027002.
- [34] Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, et al. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environ Health Perspect* 2009;117(4):639–44.
- [35] Bredin J, Davin-Regli A, Pages JM. Propyl paraben induces potassium efflux in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(6):1013–5.
- [36] Witorsch RJ, Thomas JA. Personal care products and endocrine disruption: a critical review of the literature. *Crit Rev Toxicol* 2010;40(Suppl 3):1–30.
- [37] Calafat AM, Ye X, Wong LY, Bishop AM, Needham LL. Urinary concentrations of four parabens in the U.S. population: NHANES 2005–2006. *Environ Health Perspect* 2010;118(5):679–85.
- [38] Spanier AJ, Kahn RS, Kunselman AR, Schaefer EW, Hornung R, Xu Y, et al. Bisphenol A exposure and the development of wheeze and lung function in children through age 5 years. *JAMA Pediatr* 2014;168(12):1131–7.
- [39] Bertelsen RJ, Carlsen KC, Calafat AM, Hoppin JA, Haland G, Mowinkel P, et al. Urinary biomarkers for phthalates associated with asthma in Norwegian children. *Environ Health Perspect* 2013;121(2):251–6.
- [40] Savage JH, Matsui EC, Wood RA, Keet CA. Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(2):453–60 e7.
- [41] Lee-Sarwar K, Hauser R, Calafat AM, Ye X, O'Connor GT, Sandel M, et al. Prenatal and early-life triclosan and paraben exposure and allergic outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142(1):269–78 e15.
- [42] Menard S, Guzylack-Piriou L, Leveque M, Braniste V, Lencina C, Naturel M, et al. Food intolerance at adulthood after perinatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A. *FASEB J* 2014;28(11):4893–900.
- [43] Menard S, Guzylack-Piriou L, Lencina C, Leveque M, Naturel M, Sekkal S, et al. Perinatal exposure to a low dose of bisphenol A impaired systemic cellular immune response and predisposes young rats to intestinal parasitic infection. *PLoS one* 2014;9(11):e112752.
- [44] Malaise Y, Menard S, Cartier C, Lencina C, Sommer C, Gaultier E, et al. Consequences of bisphenol A perinatal exposure on immune responses and gut barrier function in mice. *Arch Toxicol* 2018;92(1):347–58.
- [45] Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, Qiu J, McCoy K, Mazmanian SK, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(36):13145–50.
- [46] Lai KP, Chung YT, Li R, Wan HT, Wong CK. Bisphenol A alters gut microbiome: comparative metagenomics analysis. *Environ Pollut* 2016;218:923–30.
- [47] Javurek AB, Spollen WG, Johnson SA, Bivens NJ, Bromert KH, Givan SA, et al. Effects of exposure to bisphenol A and ethinyl estradiol on the gut microbiota of parents and their offspring in a rodent model. *Gut Microbes* 2016;7(6):471–85.
- [48] Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol* 2015;159(2):122–7.
- [49] Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL, Gordon JI. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host Microbe* 2007;2(5):328–39.
- [50] Reddivari L, Veeramachaneni DNR, Walters WA, Lozupone C, Palmer J, Hewage MKK, et al. Perinatal bisphenol A exposure induces chronic inflammation in rabbit offspring via modulation of gut bacteria and their metabolites. *mSystems* 2017;2:5.
- [51] Chen L, Guo Y, Hu C, Lam PKS, Lam JCW, Zhou B. Dysbiosis of gut microbiota by chronic coexposure to titanium dioxide nanoparticles and bisphenol A: implications for host health in zebrafish. *Environ Pollut* 2018;234:307–17.
- [52] Yung JA, Fuseini H, Newcomb DC. Hormones, sex, and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120(5):488–94.
- [53] Campbell L, Emmerson E, Williams H, Saville CR, Krust A, Chambon P, et al. Estrogen receptor- α promotes alternative macrophage activation during cutaneous repair. *J Invest Dermatol* 2014;134(9):2447–57.
- [54] Polanczyk M, Yellayi S, Zamora A, Subramanian S, Tovey M, Vandenberg AA, et al. Estrogen receptor-1 (Esr1) and -2 (Esr2) regulate the severity of clinical experimental allergic encephalomyelitis in male mice. *Am J Pathol* 2004;164(6):1915–24.
- [55] Kanda R, Hayata I. Effect of estradiol on radiation-induced chromosome aberrations in human lymphocytes. *J Radiat Res* 1999;40(2):95–100.
- [56] Paavonen T, Andersson LC, Adlercreutz H. Sex hormone regulation of in vitro immune response, estradiol enhances human B cell maturation via inhibition of suppressor T cells in pokeweed mitogen-stimulated cultures. *J Exp Med* 1981;154(6):1935–45.
- [57] Han SN, Leka LS, Lichtenstein AH, Ausman LM, Schaefer EJ, Meydani SN. Effect of hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory responses of adults with moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2002;43(3):445–52.
- [58] Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998;139(10):4252–63.

- [59] Carreras E, Turner S, Paharkova-Vatchkova V, Mao A, Dascher C, Kovats S. Estradiol acts directly on bone marrow myeloid progenitors to differentially regulate GM-CSF or Flt3 ligand-mediated dendritic cell differentiation. *J Immunol* 2008;180(2):727–38.
- [60] Michalek RD, Gerriets VA, Nichols AG, Inoue M, Kazmin D, Chang CY, et al. Estrogen-related receptor-alpha is a metabolic regulator of effector T-cell activation and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(45):18348–53.
- [61] Keselman A, Heller N. Estrogen signaling modulates allergic inflammation and contributes to sex differences in asthma. *Front Immunol* 2015;6:568.