



الأكاديمية الجزائرية لعلوم أمراض الحساسية
Académie Algérienne d'Allergologie

Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



Mise au point

Troubles respiratoires et Perturbateurs endocriniens

Respiratory disorders and Endocrine disruptors

Feryel CHAOUKI^{a,*}, D DRIAS^b

^a Service de Pneumologie, EPH de Batna

^b Service d'Endocrinologie, CHU de Batna

MOTS CLÉS

Troubles respiratoires,
perturbateurs
endocriniens,
immunité,
œstrogènes,
modifications
épigénétiques.

Résumé

Des études récentes ont confirmé l'impact respiratoire des perturbateurs endocriniens (PE). Les manifestations respiratoires objectivées (allergie, respiration sifflante, asthme) sont dépendantes du type de PE. Les mécanismes incriminés dans la survenue de ces troubles respiratoires (TR) après exposition (avec ou sans période de latence) sont très variables.

La durée d'exposition, la précocité diagnostique, la sévérité de l'obstruction bronchique et les mesures préventives appropriées conditionnent le devenir à long terme de ces troubles.

La vulnérabilité est liée aussi au moment de l'exposition dans les populations cibles (femmes enceintes et allaitantes, enfants). Les effets délétères de ces PE peuvent être directs sur le système immunitaire ou indirects via le microbiote ou la dérégulation des hormones gonadiques.

Le transfert transgénérationnel a été établi mais certains aspects restent mal élucidés.

© 2022 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Respiratory disorders,
endocrine disruptors,
immunity,
estrogens,
epigenetic changes.

Abstract

Recent studies confirmed the negative effects of endocrine disruptors exposure in respiratory diseases and increased the risk of allergic airway inflammation, wheezing and asthma.

The long term future of these respiratory diseases are dependent on: the duration and timing of exposure, the early diagnosis and the severity of bronchial obstruction.

After exposure, the mechanisms of action involved are: direct action on the immune system, indirectly via the microbiote or dysregulation of sex hormones.

The transgenerational transfer is established but some links are not elucidated.

© 2022 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. All rights reserved.

* Auteur correspondant : F. Chaouki

Adresse e-mail : chaouki.feryel@yahoo.fr (F. Chaouki)

Introduction

L'accroissement des troubles respiratoires, inhérent à des facteurs environnementaux est réel. Les effets délétères des perturbateurs endocriniens (PE) sont souvent évoqués dans l'apparition et/ou l'aggravation de la symptomatologie respiratoire. Leur action s'effectue via des effets immuno-modulateurs et/ou inflammatoires [1]. L'impact précoce de ces PE : durant l'enfance (voire la vie fœtale), pourrait expliquer la survenue ultérieure de TR, notamment à l'âge adulte. Ainsi une rhinoconjonctivite allergique infantile peut conduire à un asthme chez l'adulte [2]. Cette séquence de progression des TR, dans le temps, est appelée « marche atopique ».

Ces PE peuvent générer une dysrégulation immunitaire quel que soit l'âge. Dans la chaîne alimentaire leur accumulation est cependant d'origine multifactorielle.

Définitions -Généralités

Les PE sont des substances chimiques ou synthétiques, étrangères à l'organisme (Xénobiotiques), qui peuvent engendrer des interférences avec le fonctionnement endocrinien impactant soit les enzymes régulatrices soit induire des modifications des concentrations hormonales. Les effets délétères qui en découlent peuvent affecter le sujet lui-même et/ou parfois sa descendance [3].

Ces PE, naturels, peuvent exposer à une substance goitrigène alimentaire connue ou permettre une production de résorcinol après décomposition des plantes.

D'origine synthétique (médicaments), les PE ont des effets analogues. Quant aux PE environnementaux, les plus répandus et les plus nuisibles, ce sont les produits industriels ou phytoagroalimentaires [4,5].

Epidémiologie

De nombreuses études en pathologie humaine et expérimentale se sont intéressées aux effets secondaires respiratoires des PE.

- **Bisphénol A (BPA)**

Robinson L et al [6] ont rapporté l'existence d'un lien entre une exposition importante au Bisphénol A et le développement d'une respiration sifflante (wheezing).

Vaidya SV et al [7] ont révélé que les concentrations urinaires de BPA sont significativement corrélées à la présence d'un asthme allergique.

Donohue KM et al [8] confirment que l'exposition prolongée postnatale au BPA accroît

considérablement la probabilité de survenue d'une respiration sifflante (RS).

Gascon M et al [9], dans une cohorte de 57 parturientes montrent que le risque relatif de RS chez le nouveau-né est proportionnel aux concentrations urinaires maternelles de BPA.

- **Phtalates**

Une méta-analyse (27 études) entre 1950 - 2007 a révélé l'existence d'une association très significative entre l'exposition prolongée à la fumée de Polychlorure de Vinyl (PVC) et la survenue d'une symptomatologie respiratoire, voire d'asthme [10].

Kolarik B et al [11], dans une cohorte de 198 enfants, ont démontré que les valeurs très élevées de Diethyl-hexyphthalate (DEHP) , mesurées dans les poussières domestiques étaient associées soit à la présence effective d'asthme , en lien avec le revêtement du sol en PVC, soit à l'existence d'une respiration sifflante, à l'âge préscolaire. Par ailleurs pour Gascon M et al [9], des concentrations très élevées des métabolites du DEHP accompagnent souvent le développement d'infections pulmonaires itératives, de respirations sifflantes ou d'asthme authentique.

- **Triclosan**

Dans une étude transversale, Bertelsen RJ et al [12] ont montré qu'il existe une corrélation positive significative entre les taux de triclosan et la sensibilité allergique chez les enfants et les adolescents (6 - 18 ans) d'une part et les exacerbations de l'asthme chez les enfants (≥ 6 ans), ou d'apparition de rhinite allergique (âge = 10 ans) d'autre part.

- **Parabène**

Lee Sarwar K et al [13] n'ont pas objectivé une association cohérente entre le taux de parabène prénatal et la possibilité d'une RS, d'un asthme infantile ou d'une sensibilisation allergique gestationnelle, éventuelle.

- **Pesticides**

Dannaker CJ et al [14] ont rapporté des manifestations anaphylactiques accompagnées très fréquemment d'une respiration sifflante. Huang J et al [15] ont aussi observé des symptômes pulmonaires, des épisodes de bronchite chronique voire un syndrome obstructif avéré.

Draper A et al [16] ont retrouvé une symptomatologie respiratoire persistante (asthme professionnel ou syndrome de Brooks).

Principaux perturbateurs endocriniens

Il existe globalement 9 classes de PE identifiés et reconnus [17]. Seules les 5 premières (Bisphénol A, Phtalates, Alkylphénol, Parabènes,

Pesticides) seront étudiées eu égard aux nombreux travaux y afférents et validés. Dans le tableau 1 sont figurés les différents types de PE et les produits incriminés correspondants.

Principales caractéristiques des perturbateurs endocriniens

La biodégradation lente de la majorité des PE est inhérente à leur lipophilie élevée. Leurs effets rémanents entraînent une contamination faible mais permanente avec un « effet amplificateur », consistant en une hausse de leurs concentrations à chaque étape de la chaîne alimentaire [17].

La vulnérabilité aux PE est modulée par le moment de l'exposition et sa durée. Leurs effets sont souvent tardifs et prolongés (impact négatif survenant à l'âge adulte).

Les modes de contamination sont variables. Les principales voies d'exposition sont : [17]

- Orale (eau, aliments contaminés)
- Respiratoire (inhalation)
- Percutanée (absorption)
- Transfert : * transplacentaire
* lait maternel

Ces PE génèrent des pathologies : à effets immédiats ou retardés (souvent), avec un impact trans-générationnel. Les interactions entre 2 PE (voire plusieurs) sont additives et synergiques. Les PE peuvent être dosés dans : le sang (maternel, cordon) ; le liquide amniotique ; le lait maternel ; le tissu adipeux ; les urines [17].

Périodes de vulnérabilité après exposition

Les PE peuvent impacter la fonction respiratoire à tout âge [18]. Une période de latence assez longue est souvent observée entre le moment de l'exposition et la susceptibilité d'apparition des premiers effets délétères respiratoires des PE. Dans la figure [1] apparaissent chronologiquement les différentes périodes de vulnérabilité.

Physiopathologie des liens : Troubles respiratoires et perturbateurs endocriniens

- **Système immunitaire**
Une allergie est une réponse immunitaire indésirable et reproductible, secondaire à l'exposition à un allergène. Au niveau du poumon (organe cible), le BPA induit une altération de la fonction « barrière » qui assure la régulation immunitaire (RI). Cette dernière est dépendante de l'épithélium muqueux [19] par :
 - Sa fonction « barrière »
 - Les signaux induits lors des contacts cellulaires
 - La production de cytokines et de chimiokinesLes propriétés oestrogéniques du BPA peuvent engendrer cependant une altération des cellules

dendritiques [20] et une granulation des mastocytes [21].

Le BPA a également été associé au stress oxydatif et à la présence de nombreux marqueurs de l'inflammation. La carence oestrogénique chez les femmes qui génère une liaison plus facile du BPA aux récepteurs des œstrogènes accroît la réponse allergique respiratoire, conduisant à une hausse de la morbidité de l'asthme [22]. Pendant la grossesse, le fonctionnement des lymphocytes T régulateurs (LTregs) qui contrôlent les réponses immunitaires est impacté [12].

En somme l'exposition au BPA génère une exacerbation de la réponse allergique [23]. La prédominance des cellules T helper 2 (Th2) ainsi induite favorise le développement de l'allergie ou de l'asthme [24].

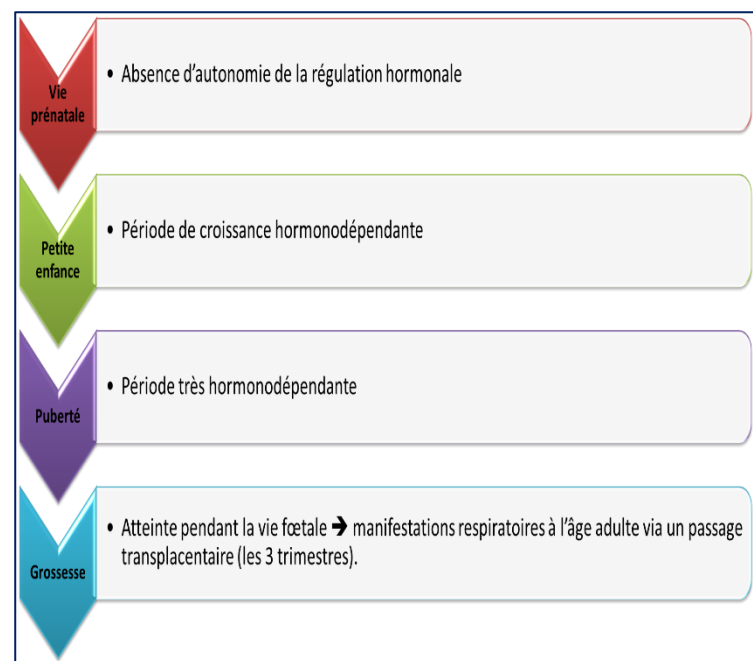


Figure 1 : Schématisation des principales périodes de vulnérabilité après exposition aux perturbateurs endocriniens

- **Hormones gonadiques**
Les rôles de la puberté, des menstruations, de la grossesse, de la ménopause et des œstrogènes sont établis dans leur contribution à l'incidence des allergies chez les femmes [20]. L'œstradiol est impliqué dans le fonctionnement des cellules dendritiques durant la différenciation, la maturation et la production de ces cytokines proinflammatoires. Cet œstradiol qui accroît la production des cytokines génère une activation dose-dépendante des lymphocytes T et a un rôle déterminant dans le développement et le fonctionnement des cellules immunitaires [25].

Le BPA (XénoOestrogène) interagit avec les récepteurs aux œstrogènes. Par ailleurs, il peut agir comme agoniste ou antagoniste et ce par l'intermédiaire des voies de signalisation oestrogéno-dépendantes [26]. Cela conforte l'hypothèse selon laquelle le BPA est susceptible d'accentuer l'allergie [23] [fig 2].

Les alkylphénols qui se lient aux récepteurs des œstrogènes [25, 27] peuvent modifier les réponses immunitaires car ces œstrogènes régulent le fonctionnement des cellules dendritiques et des cellules T [27,28]. L'accumulation de ces alkylphénols dans l'organisme est inhérente à leur ½ vie très longue et à leur très importante lipophilie [25].

L'accroissement du risque de développement d'une maladie allergique postnatale après exposition aux PE est expliqué dans ce cas par leur passage transplacentaire [27].

- **Microbiote**

Dans l'allergie, au niveau pulmonaire, la flore microbienne aurait un rôle déterminant [19,28]. L'exposition aux PE peut engendrer une dysbiose intestinale (figure 2) susceptible de favoriser une sensibilisation et précipiter le développement d'une allergie [28].

Les dysbioses pulmonaires secondaires aux PE peuvent être soit la cause soit la conséquence d'une altération du système immunitaire [29]. Néanmoins des liens étroits entre le microbiote pulmonaire et l'asthme ne sont pas établis avec certitude [19].

- **Modifications épigénétiques**

La génétique correspond à l'étude approfondie des gènes (étude de la séquence de l'ADN). Quant à l'épigénétique, elle s'intéresse particulièrement aux différents mécanismes qui sont susceptibles d'engendrer les modifications éventuelles (réversibles ou non) de l'expression des gènes. Les causes les plus évoqués sont : l'impact environnemental induit par les PE et le mode de vie d'une population (alimentation, stress...) [1].

Les conséquences qui en découlent sont des perturbations biochimiques dans l'activité des gènes, sans altération de la séquence de l'ADN [1]. Jahreis S et al [30] ont objectivé l'existence d'une corrélation positive entre la hausse des concentrations urinaires maternelles de métabolites des phtalates et l'élévation du risque d'asthme chez l'enfant âgé de 6 ans. Ces mêmes auteurs [30] ont suggéré que l'exposition maternelle précoce aux phtalates :

- Augmente la susceptibilité au développement d'un asthme allergique dans la descendance (transfert transgénérationnel).
- Contribue à une inflammation des voies aériennes, médiée par une modification épigénétique possible et précipite l'apparition ultérieure postnatale de l'asthme.

Le médiateur entre l'exposition à un PE et le développement d'une allergie est ainsi représenté

par l'hyperméthylation de l'ADN. Cette modification épigénétique de l'ADN influence l'expression des gènes et joue un rôle déterminant dans de très nombreux processus biologiques [31].

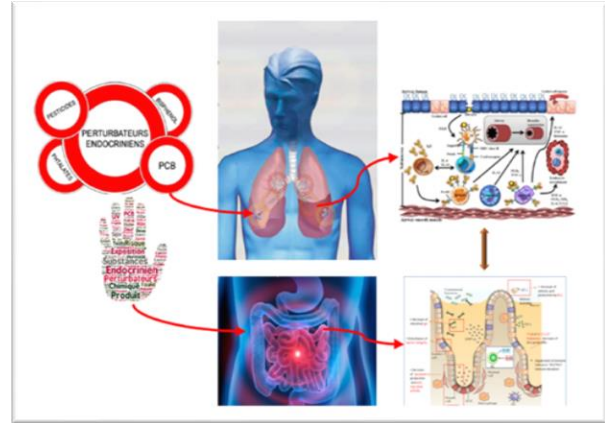


Figure 2 : Modulation de la réponse immunitaire pulmonaire et intestinale par les Perturbateurs endocriniens

L'exposition aux PE altère le fonctionnement des lymphocytes T régulateurs (LTregs) et s'accompagne d'un déficit de la maturation des cellules dendritiques appartenant à la barrière épithéliale intestinale.

(D'après Guzylack-Piriou L et al , 2019) [19]

- **Cas particuliers des pesticides**

Des manifestations respiratoires sont observées avec les principales classes de produits phytosanitaires (pesticides) : les fongicides, les herbicides et les insecticides.

Parmi les effets délétères des pesticides qui sont fréquents et durables, deux sont très répandus. Ils peuvent être isolés ou associés.

- Effet pharmacologique : certains insecticides (organophosphorés) peuvent induire une dyspnée asthmatiforme isolée, inhérente à l'inhibition de l'acétylcholinestérase des terminaisons nerveuses qui siègent au niveau de la paroi bronchique [32]. Une origine immunallergique est évoquée. Des symptômes de rhinite voire d'asthme apparaissent généralement après une exposition assez longue à ces pesticides.

Tableau 1 : Les 5 classes de perturbateurs endocriniens et produits incriminés (Liste non exhaustive)

Classes de perturbateurs endocriniens	Produits incriminés
Bisphénol A (BPA) (Dose admise /jour = 5 – 50 µg)	- Plastiques alimentaires (tétines, biberons) - Intérieur des boites de conserves - Films alimentaires transparents - Ciments dentaires, tickets de caisse.
Phtalates (augmentent la stabilité et la flexibilité des produits)	- PVC (canalisations, revêtement du sol) - Sacs plastiques, jouets - Cosmétiques (crème, déodorant) - Dispositifs médicaux (tubulures, cathéters...).
Alkyphénol et Nonyphénol (accumulation préférentielle dans les sols et les sédiments)	- Détergents, produits de nettoyage (autos) - Cosmétiques, colorants capillaires - Peintures.
Parabènes (antibactériens et antifongiques)	- Utilisés comme conservateurs dans les cosmétiques (rouge à lèvres, dentifrice).
Pesticides (Utilisés dans l'agriculture) • Insecticides • Herbicides • Fongicides	- DDT, Dieldrine, chlordécone... - Vinelozinz, paraquat... - Atachlor, atrazinz, captafol...

- Les fongicides qui sont les plus utilisés, peuvent générer isolément ou simultanément :
 - Une allergie respiratoire d'origine immunoallergique
 - Une irritation respiratoire, majeure, susceptible d'aboutir à un asthme, mais sans aucun délai de latence [33,34].
- Les herbicides : du fait de leur caractère irritant sur les voies aériennes, un excès de troubles respiratoires a été noté à type d'irritation bronchique voire de bronchite chronique pouvant aboutir à un syndrome de dysfonction réactive des bronches (Reactive Airway Dysfunction Syndrome = RADS) appelé également Syndrome de Brooks [35]. Ce dernier est un asthme post inhalations répétées de substances irritantes, à des taux modérés ou élevés et non post inhalation unique.

Aspects préventifs

L'application du principe de précaution doit précéder toute mise en place d'une stratégie nationale. A cet égard, il faut éviter les risques en essayant de les supprimer. Les risques encourus par la population doivent être évalués périodiquement avec une recherche des solutions de substitution, éventuellement [17].

Les mesures de protection doivent être privilégiées tant sur le plan individuel (mesures hygiéniques, moyens de protection = ports de gants, de masques, vêtements adaptés) que collectif (ventilation, assainissement de l'air) [17,19].

Des mesures préventives spécifiques aux populations cibles (femmes enceintes et allaitantes, nourrissons, enfants) seront instituées. Elles doivent être surveillées en privilégiant les produits naturels, en limitant l'utilisation des récipients en plastique et les produits d'entretien (volatils notamment) [36].

Conclusion

La responsabilité des PE dans le déclenchement et/ou l'exacerbation des allergies respiratoires est réelle. Ils peuvent additionner leurs impacts ou agir isolément. Leurs effets transgénérationnels expliqueraient leur transmission à la descendance. Leur action peut être directe sur le système immunitaire ou indirecte via le microbiote, les hormones gonadiques.

Les anomalies pulmonaires générées sont dépendantes de la conjonction de plusieurs facteurs : le mode de contamination ; la durée ; la sévérité et le moment de l'exposition ; la variabilité interindividuelle, le degré de lipophilie du perturbateur endocrinien concerné.

Les différentes caractéristiques des PE, précédemment énumérées, associées ou non

- Effet irritatif (mécanisme irritatif)

peuvent aussi contribuer à l'aggravation des troubles respiratoires préexistants.

Lien d'intérêt : Les auteures déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt

Références bibliographiques

1. Siroux V. Exposition précoce aux perturbateurs endocriniens et santé respiratoire : effet cocktail et rôle des mécanismes épigénétiques. Les cahiers de la recherche. Santé, Environnement, travail, ANSES, 2021. Anses-03603631. 15-16.
2. Foong RX, duToit G Fox AT . Mini review-asthma and food allergy. *Curr Pediatr Rev* 2018;14(3):164-170. doi: 10.2174/1573396314666180507121136.
3. Rhomberg LR, Goodman JE, Foster WG. Low dose effects and non-monotonic dose-responses of endocrine disruptors. *Crit Rev Toxicol* 2012.42(6):465-73. doi: 10.3109/10408444.2012.690367.
4. Brucker Davis F, Hieronimus S , Fenichel P. Thyroïde et environnement . *Presse Médicale* 2016 ; 45(1),78-87. doi: 10.1016/j.lpm.2015.06.015.
5. Kiess W, Häussler G, Vogel M. Endocrine-disrupting chemicals and child health . *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*.2021 ; 35(5), 101516 ; 1-15. doi: 10.1016/j.beem.2021.101516.
6. Robinson L, Miller R. The impact of bisphenol A and phtalates on allergy, asthma and immune function : a review of latest findings. *Curr Environ Health Resp* 2015 ; 2(4): 379-87. doi: 10.1007/s40572-015-0066-8.
7. 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. doi: 10.3109/02770903.2012.721041.
8. Donohue KM, Miller RL, Perzanowski MS et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children . *J Allergy Clin Immunol* 2013 ; 131(3) :736-42. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.1573.
9. Gascon M, Casas M, Morales E et al. Prenatal exposure to bisphenol A and phtalates and childhood respiratory tract infections and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015 ; 135(2) :370-8. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.030.
10. Bornehag CG, Nanberg E. Phtalate exposure and asthma in children . *Int J Androl* 2010 ; 33(2) : 333-45. doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.01023.x.
11. Kolarik B, Naydenov K, Larsson M et al. The association between phtalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children . *Environ Health Perspect* 2008 ; 116(1): 98-103. doi: 10.1289/ehp.10498.
12. Bertelsen RJ, Carlsen KC, Calafat AM et al. Urinary biomarkers for phtalates associated with asthma in Norwegian children . *Environ Health Perspect* 2013 ; 121(2) :251-6. doi: 10.1289/ehp.1205256.
13. Lee-Sarwar K, Hauser R, Calafat AM et al. Prenatal and early-life triclosan and paraben exposure and allergic outcomes . *J Allergy Clin Immunol* 2018 ; 142(1) : 269-78e15. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.029.
14. Dannaker CJ, Maibach HI, O'Malley M. Contact urticaria and anaphylaxis to the fungicide chlorothalonil. *Cutis* 1993 ;52(5) :312-315.
15. Huang J, Aoyama K, Ueda A et al. Respiratory effects and skin allergy in workers exposed to tetra-chloroisophthalonitrile. *Bull Environ Contam Toxicol* 1995 ;55(2) :320-24. doi: 10.1007/BF00203028.
16. Draper A, Cullinan P, Campbell C et al. Occupational asthma from fungicides fluazinam and chlorothalonil. *Occup Environ Med* 2003 ; 60(1) :76-7. doi: 10.1136/oem.60.1.76.
17. Nassouri AS, Archambeaud F, Desaillood R. Perturbateurs endocriniens. *Annales d'endocrinologie* 2012 ; 73(1): S36-44. doi: 10.1016/S0003-4266(12)70013-6.
18. Kuo CH , Yang SN, Kuo PL et al. Immunomodulatory effects of environmental endocrine disrupting chemicals. *Kaohsiung J Med Sci* 2012 ; 28 (7 suppl) : S37-42. doi: 10.1016/j.kjms.2012.05.008.
19. Guzylack -Piriou L, Bouchaud G. Exposition aux perturbateurs endocriniens et développement des maladies allergiques. *Rev Fr Allergol* 2019 ;59(1) :22-31. doi : 10.1016/j.reval.2018.09.003.
20. Yung JA, Fuseini H, Newcomb DC. Hormones, sex, and asthma . *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018 ; 120(5) : 488-94. doi: 10.1016/j.anai.2018.01.016.
21. Bonds RS, Midoro-Horiuti T. Estrogen effects in allergy and asthma . *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013 ; 13(1) :92-9. doi: 10.1097/ACI.0b013e32835a6dd6.
22. Dewitt JC, Patisaul HB. Endocrine disruptors and the developing immune system. *Current Opinion in Toxicology* 2018 ; 10 :31-6. doi: 10.1016/j.cotox.2017.12.005.
23. Kalach N, Rocchiccioli F , De Boissieu D et al. Intestinal permeability in children : variation with age and reliability in the diagnosis of cow's milk allergy . *Acta Paediatr* 2001 ; 90(5) :499-504.
24. North ML, Takaro TK, Diamond ML et al . Effects of phtalates on the development and expression of allergic disease and asthma . *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014 ; 112(6) : 496-502. doi: 10.1016/j.anai.2014.03.013.
25. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B et al. Interactions of oestrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta . *Endocrinology* 1998 ; 139(10) : 4252-63. doi: 10.1210/endo.139.10.6216.
26. Menard S, Guzylack-Piriou L, Leveque M et al. Food intolerance at adult hood after perinatal

- exposure to the endocrine disruptor bisphenol A. *FASEB J* 2014 ; 28(11) :4893-900. doi: 10.1096/fj.14-255380.
27. Zhou A, Chang H, Huo W et al. Prenatal exposure to bisphenol A and risk allergic diseases in early life. *Pediatr Res* 2017 ; 81(6) :851-6. doi: 10.1038/pr.2017.20.
 28. Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol* 2015 ; 159(2) :122-7. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.014.
 29. Chen L, Guo Y, Hu C et al. 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. doi: 10.1016/j.envpol.2017.11.074.
 30. Jahreis S, Trump S, Bauer M et al. Maternal phthalate exposure promotes allergic airway inflammation over 2 generations through epigenetic modifications. *J Allergy Clin Immunol* 2018 ; 141(2) :741-53. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.017.
 31. Martino D, Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest* 2011 ; 139(3) :640-7. doi: 10.1378/chest.10-1800.
 32. Bryant DH. Asthma due to insecticide sensitivity. *Aust N Z J Med* 1985 ;15(1) :66-68. doi: 10.1111/j.1445-5994.1985.tb02740.x.
 33. Dewitte JD , Prezant DJ, Weiden M. Les asthmes professionnels en France et le syndrome de Brooks . *Bull Acad Nat Med* 2017 ; 201 :1137-48.
 34. Lessenger JE. Five office Workers inadvertently exposed to cypermethrin . *J Toxicol Environ Health* 1992 ; 35(4) : 261-67. doi: 10.1080/15287399209531616.
 35. Vandenplas O, Delwiche JP, Auverdin J et al . Asthma to tetramethrin . *Allergy* 2000 ; 55(4) : 417-18. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00599.x.
 36. Podlecka D, Gromadzinska J, Mikolajewska K et al. Longitudinal effect of phthalates exposure on allergic diseases in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020 ; 125(1) : 84-89. doi: 10.1016/j.anai.2020.03.022.