



HAL
open science

Que sait-on de l'action des perturbateurs endocriniens sur le système immunitaire ?

Jérôme Estaquier, Étienne Blanc, Xavier Coumoul

► To cite this version:

Jérôme Estaquier, Étienne Blanc, Xavier Coumoul. Que sait-on de l'action des perturbateurs endocriniens sur le système immunitaire?. La Revue du Praticien Médecine Générale, 2021, 71 (7), pp.729-734. hal-03744699

HAL Id: hal-03744699

<https://hal.science/hal-03744699>

Submitted on 3 Aug 2022

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.

Titre : Que sait-on de l'action des perturbateurs endocriniens sur le système immunitaire ?

Title: What is known about the action of endocrine disruptors on the immune system?

Auteurs : Jérôme Estaquier, Etienne Blanc, Xavier Coumoul

Affiliation : UMR-S1124, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), T3S, Toxicologie Environnementale, Cibles thérapeutiques, Signalisation cellulaire et Biomarqueurs, Paris, France, Université de Paris.

Courriels : xavier.coumoul@u-paris.fr, etienne.blanc@u-paris.fr, estaquier@yahoo.fr

Introduction

Depuis son origine, l'être humain a évolué vis-à-vis des agents microbiens mais aussi avec son écosystème. Dès l'antiquité, la notion d'exposition est rapportée à travers des ouvrages comme le Veda, La Sainte Bible or encore le Papyrus d'Ebers. Hippocrate formula la théorie des humeurs essentielles (*Corpus hippocratique*) résumant le corps humain en quatre substances : la bile noire ou jaune, le sang et la lymphe, et ce en relation avec les 4 éléments fondamentaux (terre, feu, air, et eau). Un déséquilibre des interactions entre ces éléments pouvait conduire à une altération de la santé mais aussi à une atteinte de l'esprit, susceptibles d'évoluer au gré des saisons. Ce concept a ainsi traversé les siècles, marquant certaines œuvres littéraires (*Le Malade Imaginaire*), jusqu'à la fin du XVIIème siècle. Il faudra attendre les premières descriptions d'organismes microbiens associés à certaines maladies comme la gale en 1687 par G. C. Bonomo et D. Cestoni, et surtout le XIXème avec la théorie des germes par F. G. J. Henle, et R. Koch son élève, pour prendre en considération l'importance du vivant sur notre santé.

L'être humain a développé au cours de l'évolution des stratégies toujours plus élaborées pour lutter contre les microbes. Toutefois, sa première défense est physique puisque la peau et les muqueuses sont les premières barrières exposées quotidiennement. Elles sont par ailleurs couvertes d'une flore microbienne qui contribue également à cette défense. En 2^{ème} ligne, les défenses de l'hôte se rassemblent sous le terme de système immunitaire contribuant aussi à l'homéostasie d'autres systèmes (cardiovasculaire, nerveux et endocrinien) avec lesquels il interagit. Ainsi les macrophages jouent un rôle important dans tous les tissus endocriniens de l'organisme, tant du point de vue physiologique que physiopathologique (1). Le fonctionnement du système immunitaire dépend de l'immunité innée et l'immunité adaptative. Au cours de ce processus, des facteurs solubles (comme des hormones) et membranaires (récepteurs) permettent à de nombreux types cellulaires de communiquer entre eux. En outre, cette réponse s'articule avec la flore microbienne cutanée, pulmonaire ou intestinale. Si le XXème siècle a été celui de la compréhension des mécanismes physiologiques et physiopathologiques associés à la réponse immunitaire, le XXIème, sera quant à lui certainement celui de la prise en considération de l'environnement sur la santé humaine et de son impact sur les défenses de l'Hôte.

Si la notion d'immunotoxicité est apparue dans les années 70, l'impact de l'environnement sur la réponse immunitaire de l'hôte a été décrit dès les années 30 (2,3). Ces travaux faisaient échos aux premières descriptions de Ramazzini *De morbis artificum diatriba* (1713) et de Salter (1866) rapportant l'impact de particules dans l'atmosphère sur l'irritation du poumon

(4). De nombreuses substances ont depuis été classées comme immunotoxiques. L'immunotoxicité peut 1) être observée dans plusieurs situations : environnementale, professionnelle et potentiellement thérapeutique 2) revêtir différentes manifestations qui vont de l'immunosuppression (à l'origine de tumeurs ou d'infections) à l'immunostimulation (à l'origine de maladies auto-immunes ou d'allergies). L'immunotoxicologie s'enrichit de découvertes en immunologie, comme de nouveaux types cellulaires ou immuno-modulateurs tels que des hormones, représentant de nouvelles cibles potentielles pour les polluants environnementaux.

Immunité innée et adaptative : deux composantes du système immunitaire (Figure 1)

Immunité innée : elle apparaît assez tôt dans l'évolution et se caractérise par sa réactivité et une certaine forme de non-spécificité. Plusieurs cellules sentinelles, présentes au niveau des barrières de l'organisme (macrophages) ou du sang/lymphe (monocytes, neutrophiles, cellules NK), détectent des structures particulières sur les microorganismes, les *pathogen associated molecular pattern* (PAMP) et des structures endogènes, les *damage-associated molecular pattern* (DAMP). Ainsi, les bactéries Gram négatif présentent à leur surface des lipopolysaccharides (LPS) détectés par le « Toll-like Receptor 4 » (TLR4) ; certains champignons portent des motifs polysaccharidiques détectés par les lectines (C-type lectin receptors, CLR). Les acides nucléiques étrangers sont aussi détectés à l'intérieur des cellules par des « RIG-I-like » récepteurs (RLR) pour l'ARN viral ou les TLR dans les endosomes. Les molécules du complément, sériques, participent à ces processus. Les signaux en aval de tous ces récepteurs, déclenchent l'élimination de l'agent étranger : inflammation, phagocytose (capture des microbes ou débris tissulaires), cytolysse (cellules NK).

Immunité adaptative : apparue plus tardivement dans l'évolution, avec les vertébrés, elle relaie l'immunité innée et se caractérise par une spécificité et une mémoire. Cette réponse nécessite d'abord la présence de cellules de l'immunité innée comme les cellules dendritiques, localisées au niveau des barrières. Elles présentent aux lymphocytes T des motifs issus des agents infectieux grâce aux protéines du complexe majeur d'histocompatibilité ; ces lymphocytes T helpers ou auxiliaires déclenchent l'activation des cellules effectrices (ex : lymphocytes T cytotoxiques). Des cellules mémoires sont aussi produites. Une de ces cellules T mémoires, les cellules T folliculaires auxiliaires (Tfh), joue un rôle important dans l'aide aux cellules B (lymphocytes B/plasmocytes) au niveau des follicules B des organes lymphoïdes permettant la production d'immunoglobulines (Ig) ou

anticorps. Un dérèglement de ces cellules Tfh peut conduire, dans le cadre d'une exacerbation, à des maladies auto-immunes ou, lors d'un déficit, à l'absence d'anticorps (5). L'organisme produit l'ensemble des répertoires T et B susceptible de reconnaître les agents infectieux, mais seule la partie nécessaire du répertoire est amplifiée. Enfin, ces processus, tout comme ceux de l'immunité innée, sont régulés par des molécules solubles et des interactions cellulaires.

Les cibles des agents immunotoxiques : toutes les cellules impliquées dans la réponse immunitaire ont des caractéristiques communes dans leur composition (l'ADN, les membranes, des organites), et des processus cellulaires (prolifération, différenciation, sécrétion) qui sont des cibles pour les agents immunotoxiques (Figure 1) dont une majorité sont aussi des perturbateurs endocriniens (comme la dioxine ou certains pesticides).

De l'immunosuppression à l'immunostimulation : une gamme des possibles de l'effet des immunotoxiques.

Immunosuppression : Les organochlorés sont des molécules organiques synthétisées volontairement (pesticides) ou involontairement (dioxine de Seveso ou 2,3,7,8-TetraChloroDibenzo-p-Dioxine) au cours de processus industriels. L'exposition à ces composés a été associée (chez l'être humain) et liée (chez l'animal) à une immunosuppression. La dioxine comme certains polychlorobiphényles (PCB, isolants interdits) sont des molécules persistantes car difficilement dégradées, présentes dans notre alimentation à faible concentration. Les dioxines, les PCB sont détectés par un récepteur appelé AhR (Aryl hydrocarbon Receptor) (6). Celui-ci est exprimé entre autres dans les cellules dendritiques, les macrophages, les lymphocytes B et certains sous-types de cellules T comme les cellules Th17 et Treg (7). Chez l'être humain, l'exposition à ces substances à haute dose conduit à une diminution de la concentration d'anticorps (IgA, IgM), et des lymphocytes T cytotoxiques, ce qui favoriseraient les épisodes infectieux (otite, bronchite, pneumonie). Les enfants semblent particulièrement sensibles dans ces études (8). Ces organochlorés pourraient affecter aussi la sécrétion de cytokines comme l'IL-10 et le TNF-alpha. En général, l'exposition de ces molécules se fait à bas bruit *via* l'alimentation mais au regard de leur persistance dans certains tissus (tissu adipeux, foie, cerveau), elles peuvent être libérées progressivement avec le temps.

Les métaux (plomb, mercure) tuent certaines cellules du système immunitaire par un processus d'apoptose ou de nécrose (9). Ils sont parfois associés aux pesticides organochlorés

et revêtent différentes formes comme le méthyl-mercure particulièrement toxique pour les lymphocytes T et les monocytes (10). L'une des propriétés chimiques des formes ioniques du plomb, du mercure ou du cadmium est leur électrophilie tout comme certaines molécules organiques (1,2-naphtoquinone, composant des gaz d'échappement des moteurs diesel, formaldéhyde, crotonaldéhyde, un polluant de l'air intérieur, acroléine de la fumée de cigarette) (11). Ces électrophiles provoquent un stress oxydant dans les cellules pouvant les endommager, voire les tuer. Les travailleurs exposés au plomb sont plus sensibles aux infections grippales et présentaient des taux sanguins d'immunoglobuline plus faibles que des personnes non exposées (12). L'étude d'une cohorte d'enfants du Bangladesh exposés à de l'arsenic (à des niveaux dépassant la limite maximale de l'OMS) (13) a révélé un taux de mortalité infantile accru, une incidence plus élevée d'infections respiratoires et un volume thymique réduit (14,15).

Immunostimulation : elle peut prendre plusieurs formes comme l'hypersensibilité ou l'auto-immunité. Ainsi, le nickel ou des dérivés du platine sont des agents hyper-sensibilisants à l'origine d'une production d'une sous classe d'immunoglobuline dénommée IgE (associée aux maladies atopiques : rhinites allergiques, asthme, dermatites), détecté par les mastocytes. Ceux-ci libèrent par dégranulation des molécules comme l'histamine et l'héparine qui peuvent déclencher des rhinites et de l'asthme. Cette hypersensibilité peut être retardée comme dans le cas du nickel, du chrome, du mercure et du cobalt qui déclenchent des dermatoses de contact (11). Cette activation des mastocytes conduit au recrutement de cellules T cytotoxiques (16). Incontrôlée, elle pourrait avoir aussi une incidence sur les fonctions cérébrales (17).

Le déclenchement d'une auto-immunité a aussi été rapportée. Ainsi, le mercure et l'or induisent des glomérulonéphrites (18). Le mercure, le cadmium ou le plomb peuvent induire aussi une forme proche du lupus érythémateux systémique chez les souris et les rats, caractérisé par la production d'auto-anticorps (11). L'effet du mercure pourrait sembler paradoxal car il interfère avec la réponse lymphocytaire (19) en entraînant la mort des cellules. Néanmoins, à de faibles concentrations, ce métal a des effets favorisant la survie de certaines cellules T mais aussi l'activation de l'inflammasome s'accompagnant ultérieurement d'une forme de mort lytique, la pyroptose (9,20). La dose d'exposition est donc un paramètre toxicologique clé important à considérer dans le domaine de l'immunotoxicologie.

L'activation du AhR par des composés organiques peut aussi être associée à une immunostimulation aberrante et ainsi à des maladies auto-immunes, notamment la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérose en plaques, l'uvéite

auto-immune, le diabète de type 1, la maladie de Behcet et la myasthénie. L'activité de ce récepteur dépend de son ligand ; ainsi un polluant comme la dioxine de Seveso peut avoir des effets totalement opposés à ceux d'un ligand endogène comme le FICZ (6-Formylindolo[3,2-b]carbazole), un dérivé du tryptophane. L'expansion des deux types cellulaires prémentionnés, les lymphocytes Treg (immuno-modulateurs) et Th17 (immuno-stimulateurs favorisant l'auto-immunité) est régulée par le AhR (21). En conséquence, l'administration de ligands ou de médicaments AhR s'est avérée efficace pour améliorer les résultats pathologiques dans certaines maladies ou modèles auto-immuns.

Des pollutions émergentes inquiétantes

Les molécules évoquées sont des polluants de l'environnement connus depuis de nombreuses années et des perturbateurs endocriniens pour la plupart d'entre eux. Elles font l'objet de régulations (dioxines, métaux, pesticides) voire d'interdictions (PCB, bisphénol A, phtalates) permettant de réduire l'exposition humaine. Certaines pollutions sont au contraire émergentes du fait de l'intensification des activités anthropiques (industrie, moteurs à combustion) ou de la prise de conscience récente des populations et pouvoirs politiques. Leurs effets sur le système immunitaire commencent à émerger et à être étudiés.

Les particules fines produites par les moteurs à combustion, véhiculent des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) qui sont aussi des ligands du AhR. Les particules sont connues pour exacerber les maladies allergiques, l'état d'immunodépression et les maladies auto-immunes (11) ; l'exposition prénatale aux HAP est associée à un risque accru de sensibilisation allergique et de respiration sifflante dans la petite enfance. L'étude d'une cohorte récente suggère que l'exposition aux particules est un facteur de risque de sclérose en plaques et d'accident vasculaire cérébral. À l'appui de ces observations cliniques, l'application chronique de DMBA, un HAP, induit une lésion cutanée de type atopique sur la peau de souris et impacte la réponse immunitaire *in utero* chez les nouveaux nés (22). L'âge des individus est aussi un élément clé (23). Outre le rôle d'AhR, la voie KEAP1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) un inhibiteur de NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) est impliquée dans la détoxification des polluants environnementaux ; NRF2 est un facteur sensible à la production des espèces réactives de l'oxygène (11) qui a été rapporté comme important pour la réponse immunitaire innée comme adaptative (24).

Les microplastiques et nanoplastiques provoquent une immunosuppression chez les organismes marins tels que les phoques, les dauphins et les cétacés. Ces nanoplastiques se composent essentiellement de polystyrène (PS), de polyéthylène de faible (LDPE) et haute densité (HDPE), de polypropylène (PP), de polyéthylène téréphtalate (PET), de polyamide (PA), ou encore de polyméthyl méthacrylate (PMMA). L'être humain ingère l'équivalent d'une carte de crédit (5g) par semaine de ces éléments qui adsorbent à leur surface des polluants comme le bisphénol A qui peuvent entraîner une inflammation accrue (être humain, animaux) (25). Cette différence (immunosuppression vs inflammation) s'explique par la diversité des formes de micro- et nano-plastiques auxquelles les organismes sont exposés et à la variété de polluants que ces particules sont susceptibles de porter et de libérer (26). Les microparticules de petite taille auraient plus d'impact que celles de grande taille entraînant la production de radicaux oxygénés, diminuant les fonctions phagocytaires (27) ou induisant l'apoptose (28).

- *Les organofluorés* ont également été incriminés dans le dérèglement des processus immunologiques. Ces substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) sont parfois surnommées « Forever Chemicals » du fait de leur persistance dans l'environnement, et absorbés par ingestion, par l'air et par contact. Il s'agit de composés comme l'acide perfluorooctanesulfonique (PFOS) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) qui sont retrouvées dans le sang malgré leur interdiction. Ils ont des effets potentiels chez l'adulte et les enfants. Ils entraîneraient une inflammation (29) à travers une atteinte mitochondriale et l'activation d'un senseur, la protéine AIM2 (Absent In Melanoma 2, or interferon-inducible protein) (30). En outre, ces organofluorés affecteraient les réponses vaccinales (31,32), et favoriseraient des infections pulmonaires comme celles par le coronavirus, SARS-CoV-2 (33).

Conclusion

Les agents immunotoxiques peuvent en cas de forte exposition ou imprégnation conduire à des pathologies en lien avec le système immunitaire en entraînant des processus inflammatoires chroniques ou des immunodéficiences susceptibles d'entraîner certaines infections. L'exposition aux polluants atmosphériques a déjà été associée à l'apparition de pathologies respiratoires, comme la grippe ou la rougeole. Des études épidémiologiques ont également associé exposition à la pollution atmosphérique et augmentation des cas d'infection par le SARS-CoV-2. Dioxyde d'azote (NO₂), ozone (O₃) et particules (véhiculant des

composants organiques comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques), pourrait affecter des paramètres clés de la pathologie (production de cytokines) ou la phagocytose macrophagique. L'exposition aux polluants de la population générale à bas bruit, n'explique probablement pas tout mais rend susceptible les organismes au développement des pathologies en contribuant à fragiliser certains processus clés du système immunitaire. La prise en compte de l'ensemble de l'exposome revêt donc une importance certaine dans ce champ disciplinaire complexe que les pouvoirs publics devront prendre en compte dans les orientations qu'ils souhaiteront lui donner.

Résumé :

Le système immunitaire, composé de l'immunité innée et l'immunité adaptative, met en jeu différents tissus et type cellulaires afin de défendre l'organisme contre les agressions extérieures. Ce mécanisme physiologique implique quelques systèmes hormonaux pour son bon fonctionnement. Par ailleurs, de nouvelles relations entre le système immunitaire et des processus endocriniens ont été récemment décrites. L'immunotoxicologie est donc un domaine de recherche en pleine expansion. Un grand nombre de polluants environnementaux, comme des pesticides organochlorés, des hydrocarbures aromatiques polycycliques ou des métaux lourds, ont un impact sur la réponse immunitaire conduisant soit à une déficience soit une hyperactivation (maladie auto-immune, allergie). Plus récemment, d'autres perturbateurs endocriniens comme les organofluorés sont suspectées d'exercer des effets immunotoxiques. L'exposition aux polluants de la population générale à bas bruit, n'explique probablement pas le développement de l'ensemble des pathologies observées mais rend susceptible les organismes au développement de ces pathologies en contribuant à fragiliser certains processus clés du système immunitaire.

Abstract :

The immune system (innate and adaptive immunity), involves different tissues and cell types to defend the body against external aggressions. This physiological mechanism involves some hormonal systems for its proper functioning. Moreover, new relationships between the immune system and endocrine processes have been recently described. Immunotoxicology is therefore a rapidly expanding field of research. Many environmental pollutants, such as organochlorine pesticides, polycyclic aromatic hydrocarbons or heavy metals, have an impact on the immune response leading either to a deficiency or a hyperactivation (autoimmune disease, allergy). More recently, other endocrine disruptors such as organofluorines are suspected to be immunotoxic. Low-level exposure to pollutants in the general population probably does not explain the development of all the pathologies, but it sensitizes organisms to the development of these pathologies, weakening certain key processes of the immune system.

Références

1. Rehman A, Pacher P, Haskó G. Role of Macrophages in the Endocrine System. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. avr 2021;32(4):238- 56.
2. Campbell, J. M. Acute Symptoms following Work with Hay. *British Medical Journal*. 1932;pp.1143-4.
3. Cooke WE. Pulmonary Asbestosis. *Br Med J*. 3 déc 1927;2(3491):1024- 5.
4. Salter H. AN ANALYSIS OF A HUNDRED AND FIFTY UNPUBLISHED CASES OF ASTHMA. *The Lancet*. oct 1866;88(2249):384- 5.
5. Moukambi F, Rodrigues V, Fortier Y, Rabezanahary H, Borde C, Krust B, et al. CD4 T Follicular Helper Cells and HIV Infection: Friends or Enemies? *Front Immunol* [Internet]. 20 févr 2017 [cité 30 mai 2021];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00135/full>
6. Juricek L, Coumoul X. The Aryl Hydrocarbon Receptor and the Nervous System. *Int J Mol Sci* [Internet]. 24 août 2018 [cité 4 avr 2021];19(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163841/>
7. Vogel CFA, Van Winkle LS, Esser C, Haarmann-Stemmann T. The aryl hydrocarbon receptor as a target of environmental stressors – Implications for pollution mediated stress and inflammatory responses. *Redox Biology*. juill 2020;34:101530.
8. Dietert RR. Developmental Immunotoxicity, Perinatal Programming, and Noncommunicable Diseases: Focus on Human Studies. *Adv Med*. 2014;2014:867805.
9. Estaquier J, Vallette F, Vayssiere J-L, Mignotte B. The mitochondrial pathways of apoptosis. *Adv Exp Med Biol*. 2012;942:157- 83.
10. Shenker BJ, Datar S, Mansfield K, Shapiro IM. Induction of apoptosis in human T-cells by organomercuric compounds: a flow cytometric analysis. *Toxicol Appl Pharmacol*. avr 1997;143(2):397- 406.

11. Suzuki T, Hidaka T, Kumagai Y, Yamamoto M. Environmental pollutants and the immune response. *Nat Immunol.* déc 2020;21(12):1486- 95.
12. Ewers U, Stiller-Winkler R, Idel H. Serum immunoglobulin, complement C3, and salivary IgA levels in lead workers. *Environ Res.* déc 1982;29(2):351- 7.
13. Hughes MF, Beck BD, Chen Y, Lewis AS, Thomas DJ. Arsenic exposure and toxicology: a historical perspective. *Toxicol Sci.* oct 2011;123(2):305- 32.
14. Moore SE, Prentice AM, Wagatsuma Y, Fulford AJC, Collinson AC, Raqib R, et al. Early-life nutritional and environmental determinants of thymic size in infants born in rural Bangladesh. *Acta Paediatr.* juill 2009;98(7):1168- 75.
15. Rahman A, Vahter M, Ekström E-C, Rahman M, Golam Mustafa AHM, Wahed MA, et al. Association of arsenic exposure during pregnancy with fetal loss and infant death: a cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol.* 15 juin 2007;165(12):1389- 96.
16. Villani AP, Rozieres A, Bensaid B, Eriksson KK, Mosnier A, Albert F, et al. Massive clonal expansion of polycytotoxic skin and blood CD8⁺ T cells in patients with toxic epidermal necrolysis. *Sci Adv.* mars 2021;7(12):eabe0013.
17. Ocak U, Ocak PE, Wang A, Zhang JH, Boling W, Wu P, et al. Targeting mast cell as a neuroprotective strategy. *Brain Injury.* 12 mai 2019;33(6):723- 33.
18. Druet E, Sapin C, Günther E, Feingold N, Druet P. Mercuric chloride-induced anti-glomerular basement membrane antibodies in the rat: genetic control. *Eur J Immunol.* juin 1977;7(6):348- 51.
19. Levin M, Jasperse L, Desforges J-P, O'Hara T, Rea L, Castellini JM, et al. Methyl mercury (MeHg) in vitro exposure alters mitogen-induced lymphocyte proliferation and cytokine expression in Steller sea lion (*Eumetopias jubatus*) pups. *Sci Total Environ.* 10 juill 2020;725:138308.
20. Spel L, Martinon F. Inflammasomes contributing to inflammation in arthritis.

Immunol Rev. mars 2020;294(1):48- 62.

21. Quintana FJ. The aryl hydrocarbon receptor: a molecular pathway for the environmental control of the immune response. *Immunology*. mars 2013;138(3):183- 9.

22. Rychlik KA, Secrest JR, Lau C, Pulczynski J, Zamora ML, Leal J, et al. In utero ultrafine particulate matter exposure causes offspring pulmonary immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 févr 2019;116(9):3443- 8.

23. Al Zallouha M, Landkocz Y, Méausoone C, Ledoux F, Visade F, Cazier F, et al. A prospective pilot study of the T-lymphocyte response to fine particulate matter exposure. *J Appl Toxicol*. mai 2020;40(5):619- 30.

24. Pyaram K, Kumar A, Kim Y-H, Noel S, Reddy SP, Rabb H, et al. Keap1-Nrf2 System Plays an Important Role in Invariant Natural Killer T Cell Development and Homeostasis. *Cell Rep*. 16 avr 2019;27(3):699-707.e4.

25. Prata JC, da Costa JP, Lopes I, Duarte AC, Rocha-Santos T. Environmental exposure to microplastics: An overview on possible human health effects. *Science of The Total Environment*. févr 2020;702:134455.

26. Sharifinia M, Bahmanbeigloo ZA, Keshavarzifard M, Khanjani MH, Lyons BP. Microplastic pollution as a grand challenge in marine research: A closer look at their adverse impacts on the immune and reproductive systems. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. nov 2020;204:111109.

27. Sendra M, Carrasco-Braganza MI, Yeste PM, Vila M, Blasco J. Immunotoxicity of polystyrene nanoplastics in different hemocyte subpopulations of *Mytilus galloprovincialis*. *Sci Rep*. déc 2020;10(1):8637.

28. Canesi L, Ciacci C, Bergami E, Monopoli MP, Dawson KA, Papa S, et al. Evidence for immunomodulation and apoptotic processes induced by cationic polystyrene nanoparticles in the hemocytes of the marine bivalve *Mytilus*. *Marine Environmental Research*. oct

2015;111:34- 40.

29. Han R, Hu M, Zhong Q, Wan C, Liu L, Li F, et al. Perfluorooctane sulphonate induces oxidative hepatic damage via mitochondria-dependent and NF- κ B/TNF- α -mediated pathway.

Chemosphere. janv 2018;191:1056- 64.

30. Wang L-Q, Liu T, Yang S, Sun L, Zhao Z-Y, Li L-Y, et al. Perfluoroalkyl substance pollutants activate the innate immune system through the AIM2 inflammasome. *Nat Commun*.

18 mai 2021;12(1):2915.

31. Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Timmermann A, et al. Estimated exposures to perfluorinated compounds in infancy predict attenuated vaccine antibody concentrations at age 5-years. *Journal of Immunotoxicology*.

1 janv 2017;14(1):188- 95.

32. Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Budtz-Jørgensen E. Serum Vaccine Antibody Concentrations in Adolescents Exposed to Perfluorinated Compounds. *Environ Health Perspect*.

24 juill 2017;125(7):077018.

33. Grandjean P, Timmermann CAG, Kruse M, Nielsen F, Vinholt PJ, Boding L, et al. Severity of COVID-19 at elevated exposure to perfluorinated alkylates. *Meliker J, éditeur. PLoS ONE*.

31 déc 2020;15(12):e0244815.