

- **AUTEURS ET TITRE DE L'ETUDE :**

Suen JL, Hung CH, Yu HS, Huang SK. **Alkylphenols-potential modulators of the allergic response.** Kaohsiung J Med Sci. 2012 Jul. Epub 2012 Jul 4.

Graduate Institute of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan; Department of Microbiology, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan; Center of Excellence For Environmental Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22871601>

- **TRADUCTION RESUMEE DE L'ARTICLE :**

1/ Chimie, exposition aux alkylphénols

Les alkylphénols se lient aux récepteurs d'œstrogènes (ER) et s'accumulent dans l'organisme humain du fait de leurs propriétés lipophiles et de leur longue demi-vie. Les alkylphénols agissent sur les cellules immunitaires ayant des récepteurs œstrogéniques.

Le NP (4-nonylphénol) et le OP (octylphénol) proviennent de la dégradation en aérobie des polyéthoxylates (APE *alkylphenol polyethoxylates*).

Du point de vue métabolique, **chez le rat**, on a observé une élimination des alkylphénols après 24heures, toutefois leur faible solubilité et leur haute hydrophobie les conduisent à s'accumuler dans le corps et chez l'homme on les retrouve (et de manière plus élevée pour le NP que pour l'OP) **dans le tissu adipeux et le lait maternel** (le taux plus élevé de NP pourrait venir de son utilisation plus fréquente que celle de l'OP et de sa plus grande hydrophobie).

2/ Œstrogénicité et alkylphénols

Les alkylphénols ont une action œstrogénique sur les espèces vivant dans l'eau de mer ou dans l'eau douce.

Chez les mammifères et **in vitro**, les NP et OP ont une faible affinité pour les récepteurs œstrogéniques (Er α et Er β)*, cependant il est difficile de distinguer dans ces études les ER agonistes des ER antagonistes.

Les œstrogènes peuvent altérer la réponse immunitaire de différentes cellules et ici dans le cas présent les cellules dendritiques et les lymphocytes T.

* On retrouve des récepteurs œstrogéniques sur les lymphocytes B et T, les macrophages et les cellules dendritiques (DCs *dendritic cells*)

3/ Action de alkylphénols sur l'épithélium de la muqueuse bronchique

Les lymphocytes T auxiliaires 2 (*T helper 2 qui reconnaissent les antigènes exogènes*) secrètent les interleukines 4, 5 et 13. Celles-ci stimulent les cellules endothéliales et ainsi l'expression des molécules de l'adhérence cellulaire (*adhesion molecules*) et des chimiokines (pro-inflammatoires) ces 2 mécanismes aboutissant en dernier ressort au **recrutement des cellules inflammatoires** sur le lieu de l'inflammation.

Une étude récente montre que le NP provoque **dans les lignées cellulaires d'épithélium bronchique une apoptose** via la voie apoptotique Fas/FasL.

De plus, *in vivo*, les médiateurs (IL-6, IL-8) des cellules épithéliales bronchiques soumises au NP stimulent les cellules des muscles lisses bronchiques à des fins de prolifération et de migration

En conclusion: cette étude suggère que le NP peut participer à la genèse des troubles allergiques du fait de sa capacité à influencer les cellules épithéliales et les cellules des muscles lisses bronchiques

4/ Action des alkylphénols sur les cellules dendritiques myéloïdes (myeloïd DCs)

Les alkylphénols peuvent influencer les capacités des cellules présentatrices d'antigène comme les DCs.

Les cellules dendritiques myéloïdes sont des cellules présentatrices d'Antigène, (ces cellules favorisant la sécrétion de cytokines, l'activation des cellules T naïves et la différenciation des cellules T). Elles se situent dans le derme. Les DCs sont les seules cellules qui peuvent stimuler une réponse primaire des lymphocytes T.

Une étude *in vitro* a montré comment les lymphocytes T CD4⁺ naïfs peuvent être orientés à se différencier en lymphocytes T 2 (*helper 2 ou th2*) sous l'effet des perturbateurs endocriniens et tout particulièrement de l'OP.

L'action de l'OP sur cette polarisation en Th2 s'effectue par l'action modulatrice de l'OP sur la sécrétion de IL-12 et d'IL-10 à partir des cellules spléniques présentatrices d'antigène.

Une autre étude *in vitro* sur les cellules dendritiques myéloïdes circulantes montre que le NP et l'OP peuvent augmenter l'action pro-inflammatoire dans ces cellules sous l'effet d'un mécanisme épigénétique (*Hung et Yang: modulating of cytokine expression in human myeloid dendritic cells by environmental endocrine-disrupting chemicals involves epigenetic regulation*)

Cette dernière étude suggère que les alkylphénols peuvent augmenter l'expression du TNF- α (*TNF ou facteur de nécrose tumorale ; c'est une cytokine inflammatoire appelée aussi cachectine, entraînant fièvre et apoptose*) dans les cellules dendritiques via les récepteurs oestrogéniques et les protéine-kinases activées par des mitogènes (*MAPK mitogene activated protein kinase*)

De plus, les cellules dendritiques soumises aux alkylphénols montrent des **modifications de leurs histones au niveau du gène du TNF- α** .

Tout ceci laisse à penser que les alkylphénols peuvent agir sur les cellules dendritiques soit par l'intermédiaire de leur génome ou de manière non génétique.

5/ Action des alkylphénols sur les mastocytes

Les alkylphénols peuvent agir sur la dégranulation des mastocytes. Le NP comme d'autres oestrogènes retrouvés dans l'environnement induisent une dégranulation des mastocytes de façon IgE dépendante. (ou IgE independant)

La courbe de réponse du NP en ce qui concerne la dégranulation des mastocytes est une courbe en cloche inversée (*inverted U shaped*) biphasique. L'action du NP passe en partie par les récepteurs ER- α et les récepteurs ER- β présents sur des cellules mastocytaires défectueuses provenant de la moelle osseuse, ceci suggérant la participation d'autres récepteurs méconnus.

6/ Action des alkylphénols sur les antigènes *in vivo* chez la souris

Cette étude suggère que les alkylphénols et l'OP en particulier, organisent *in vivo* la différenciation en Th2 en améliorant la production de l'Interleukine 4 par les lymphocytes T