



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue Générale

Allergie au pollen de cyprès

Allergy to cypress pollen

D. Charpin^{a,*}, P. Poncet^b

^a Association pour la prévention de la pollution atmosphérique (APPA-PACA), 45, rue Joliot-Curie, 13013 Marseille, France

^b Institut Pasteur, 75015 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 31 juillet 2019

Accepté le 6 août 2019

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Allergie

Pollen

Cyprès

RÉSUMÉ

Le cyprès appartient à la famille des Cupressacées qui comporte 140 espèces à feuillage persistant. Les genres importants en allergologie sont *Cupressus sempervirens* ou cyprès vert ou de Provence, *Cupressus arizonica* ou cyprès bleu nommé actuellement *Hesperocyparis arizonica*, *Juniperus oxycedrus* ou communis et *Thuja. J. oxycedrus* ouvre la saison en octobre, *C. sempervirens* la poursuit en janvier–février, puis *C. arizonica* en février–mars et *Oxycedrus communis* la clôt en avril, ce qui explique la très longue période symptomatique des patients allergiques au pollen de cyprès. Dans les pays méditerranéens, le cyprès est le taxon pollinique le plus important, qui représente la moitié de la production pollinique totale. Avec le réchauffement climatique, on observe une migration de l'espèce vers les zones plus septentrionales. Les allergènes majeurs sont issus du groupe 1. Les autres allergènes des cyprès et genévriers partagent une homologie de structure avec ce dernier allant de 75 à 97 %. La prévalence de l'allergie au pollen de cyprès en population générale s'établit de 5 % à 13 %, selon l'intensité de l'exposition à ce pollen. Parmi les patients consultant en allergologie, le pourcentage de sensibilisation vis-à-vis de cet allergène se situe, dans les pays méditerranéens, de 9 à 35 %. Les études qui ont évalué l'évolution de la sensibilisation au pollen de cyprès à 10 ou 15 années d'intervalle trouvent un triplement du pourcentage. Les facteurs de risque de cette allergie sont représentés par la prédisposition génétique et l'exposition à ces pollens, mais probablement aussi le cofacteur représenté par les polluants atmosphériques. L'histoire naturelle de l'allergie au pollen de cyprès est particulière dans un sous-groupe de patients dénués d'antécédents atopiques personnels et familiaux, qui développent l'allergie plus tard dans la vie que les autres polliniques, ont un taux d'IgE totales bas et une monosensibilisation fréquente vis-à-vis de ce pollen. Chez ces patients, la maladie relève davantage d'une manifestation d'allergie que d'atopie. En clinique, la rhinite est le symptôme le plus fréquent mais la conjonctivite est le plus invalidant. Une allergie croisée avec la pêche et les agrumes a été décrite. Le traitement symptomatique n'a rien de particulier. Les traitements de désensibilisation sont appliqués depuis longtemps, d'abord par la voie injectable, puis actuellement surtout par la voie sublinguale mais les essais cliniques n'ont porté que sur de faibles effectifs de patients. L'éviction peut s'envisager à l'échelon individuel avec des mesures destinées à éviter le contact avec l'allergène et aussi au plan collectif avec la diversification végétale, le choix de cyprès moins pollinisateurs et la taille des haies avant pollinisation.

© 2019 Publié par Elsevier Masson SAS.

ABSTRACT

Cypress trees belong to the Cupressaceae family, which includes 140 species with indeciduous foliage. The most important genera in terms of allergic diseases are *Cupressus sempervirens* or green cypress, *Cupressus arizonica* or blue cypress (now named *Hesperocyparis arizonica*), *Juniperus oxycedrus*, *Juniperus communis* and *thuya*. Since *J. oxycedrus* pollinates in October, *C. sempervirens* in January and February, *C. arizonica* in February and March, and *J. communis* in April, the symptomatic period is very long. Due to global warming, the pollination period is becoming longer and Cupressaceae species are currently migrating northwards. In the Mediterranean countries, cypress is by far the most important

Keywords:

Allergy

Pollen

Cypress

Environment

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : denis.charpin@appa.asso.fr (D. Charpin).

pollinating species, accounting for half of all pollination. The major allergens belong to group 1. The other allergens from cypress and juniper share 75 to 97 % structural homology with the group 1 major allergens. The prevalence of cypress allergy in the general population ranges from 5 % to 13 %, depending on exposure to pollen. According to different studies, 9 to 35 % of outpatients consulting an allergist show sensitization to cypress pollen. Repeated cross-sectional studies performed at intervals of between 10 and 15 years demonstrate a threefold increase in the percentage level of cypress allergy. Risk factors include genetic predisposition and/or high exposure to pollen, with air pollutants potentially playing a synergistic role. Study of the natural history of cypress allergy shows a subgroup of patients with no personal or family history of atopy and whose disease began later in life, with low total IgE and often monosensitization to cypress pollen. In these patients, the disease is allergic rather than atopic. Clinically, rhinitis is the most prevalent symptom while conjunctivitis is the most disabling. Cross-reactivity exists with citrus fruit and peach allergies. The pharmacological treatment of cypress allergy is the same as for other allergies. Hypo-sensitization has been used for a long time, formerly via injections but nowadays mostly sublingually, although clinical trials have included only a small number of patients. Avoidance can be achieved by individual subjects avoiding contact, but also at the community level through the use of different plants, selection of low-pollinating cypresses and by trimming hedges prior to pollination.

© 2019 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

« Ovide, dans les Métamorphoses, au début du premier siècle de notre ère, rapporte le mythe grec beaucoup plus ancien de Cyparisse (de Kupros, le nom grec de Chypre, où l'arbre abonde). Amant d'Apollon, Cyparisse chérissait un cerf qu'il tua par mégarde. Pour apaiser son chagrin, le Dieu le métamorphosa en cyprès » [1].

L'allergie au pollen de cyprès a été décrite pour la première fois en 1929 aux États-Unis (Texas et Nouveau Mexique) [2], puis en 1946 en Afrique du Sud [3], en France en 1962 [4] et en Italie en 1965, époque où elle avait encore une réputation de rareté.

Le cyprès appartient à la famille des Cupressacées qui comporte 140 espèces à feuillage persistant. Les genres importants en allergologie sont *Cupressus sempervirens* ou cyprès vert ou de Provence, *Cupressus arizonica* ou cyprès bleu dénommé aujourd'hui *Hesperocyparis arizonica*, *Juniperus oxycedrus* ou communis et *Thuya*. *J. oxycedrus* ouvre la saison en octobre, *C. sempervirens* la poursuit en janvier–février, puis *C. arizonica* en février–mars et *Oxycedrus communis* la clôt en avril, ce qui explique la très longue période symptomatique des patients allergiques au pollen de cyprès.

2. Le cyprès

Le genre *Cupressus* se rencontre sur tout le pourtour de la méditerranée, mais aussi en Californie, au Mexique, en Asie Centrale et en Chine, dans le sud des États-Unis (Cèdre des montagnes au Texas et Nouveau-Mexique) et au Japon (*Cryptomeria japonica*). Dans chacune de ces zones géographiques, ces arbres occupent des territoires considérables, soit en population naturelle, soit en plantations. Le genre *Cupressus* comporte 13 espèces dont *C. sempervirens* ou cyprès de Provence, encore appelé cyprès méditerranéen, cyprès commun ou cyprès d'Italie dont l'habitat naturel s'étend à l'Est jusqu'en Iran. Utilisé de longue date en zone agricole comme coupe-vent, il a connu un développement considérable comme haies des résidences et jardins privés avec le développement des banlieues à partir des années 70. Il émet ses pollens dans l'atmosphère en général aux mois de janvier et février. Le cyprès de l'Arizona ou cyprès bleu est originaire du sud-ouest des États-Unis. Son feuillage est formé de rameaux denses, dont la couleur varie d'un gris-vert terne à un bleu-vert glauque brillant. Les cônes mâles relâchent leur pollen en février–mars. Ces 2 espèces sont responsables, avec d'autres Cupressacées, le genévrier (genre *Juniperus*) et le thuya (genre *Thuya*) de la forte présence pollinique tout au long de l'hiver. Le genre *Cupressus* pollinise abondamment et sa production pollinique domine largement les autres genres

présents sur l'ensemble du sud-est de la France. Toutefois, *J. oxycedrus* ou cade qui émet ses pollens en général durant la seconde quinzaine d'octobre et *O. communis* qui clôt la saison en fin mars et début d'avril explique la longue période symptomatique des patients allergiques au pollen de cyprès car ces 2 espèces partagent avec lui la majorité des allergènes.

3. Le pollen de cyprès

Les grains de pollen de cyprès sont de petite taille, de l'ordre de 20 à 30 µm, ils peuvent donc être transportés sur de longues distances par les vents qui soufflent dans ces régions méditerranéennes (mistral et tramontane). De plus, ces grains transportent à leur surface des petites particules, les orbicules, de 300 à 600 nm de diamètre, qui contiennent des allergènes, qui peuvent être arrachés facilement de la surface du grain de pollen, entre autres par des gaz polluants. Au niveau comptes polliniques, les cyprès sont des émetteurs puissants, en saison on peut trouver jusqu'à 6000 grains par m³ d'air extérieur (Aix-en-Provence). Une poussière orange recouvre alors les voitures, certains parlent de « pluie de soufre ».

4. Les allergènes du pollen de cyprès

Quatre groupes d'allergènes sont classiquement décrits dans le pollen de cyprès (Fig. 1). On les retrouve dans les principales espèces, *Cupressus*, *Hesperocyparis*, *Juniperus*, *Cryptomeria*, *Chamaecyparis*, *Thuya*, etc. Ils présentent de fortes réactivités croisées inter espèces pour un même allergène. Il s'agit :

- groupe 1 ;
 - une pectate lyase de masse moléculaire de 42–43 kDa, représentant un allergène majeur : Cup a1 pour *Hesperocyparis arizonica*, Cup s 1 pour *C. sempervirens*, Cry j 1 pour *Cryptomeria japonica*, etc. Cet allergène sensibilise 100 % des patients allergiques au pollen de Cupressacées et présente une forte réactivité croisée entre les différentes espèces de Cupressacées allant de 75 % à 97 % d'identité de séquence peptidique ;
- groupe 2 ;
 - une polygalacturonase. Plus de 80 % des allergiques au pollen de cyprès sont sensibilisés à cet allergène, ce qui en fait un allergène majeur du pollen de cyprès. Les polygalacturonases sont impliquées dans la maturation des grains de pollen et la croissance du tube pollinique ;
- groupe 3 ;

Séquence de référence	Nom de l'allergène et pourcentage d'identité avec la séquence de référence											
Cup a 1 Cup s 1								pectate lyase				
	Cup a 1	Cup s 1	Jun a 1	Cry j 1	Cha o 1	Jun o 1	Jun v 1	Arabido	Zinnia	Fraise Fragaria	Luzerne Medicago	Ambroisie Amb a 1
	100	96	91	75	81	97	95	51	50	46	46	45
		100	96	80								
Jun a 2								polygalacturonase				
	Cup a 2	Cup s 2 like	Jun a 2	Cry j 2	Cha o 2	Pla a 2	Ole e PG	Phl p 13	concombre	raisin	tomate	
	97	100 *	100	71	82	35	36	33	47	45	43	
Jun a 3	Jun a 3					Pru av 2						
	100					45						
Cup s 3	Cup a 3	Cup s 3	Jun a 3									
	97	100	96									
Cup a 3	Cup a 3		Jun a 3	Cry j 3	Jun v 3	Pru av 2	Mal d 2					
	100		95	81	94	45	45					
Cup a 4	Cu p a 4		Jun o 4				Ole e 8					
	100		90				37					
Cryptomeria japonica CJP8 (LTP)	LTPs											
	Medicago	Picea abies	Pru p 3 Cor a 8 Par j 1				...					
	44	47	(très faible)									

* : 100% d'identité sur 12 peptides couvrant 68% de la séquence de Jun a 2 (Shahali et al. résultats non publiés)

Fig. 1. Pourcentage d'identité de séquence pour des allergènes de Cupressacées et d'autres allergènes d'intérêt. CJP8 est la protéine de transfert lipidique (LTP) décrite chez *Cryptomeria japonica*. Arabido : *Arabidopsis thaliana*.

- une protéine « thaumatine-like » (TLP),
- Les allergènes du groupe 3 sont à la frontière entre allergènes majeurs et allergènes mineurs car ils sensibilisent entre 40 et 60 % des patients allergiques au pollen de cyprès. Ces allergènes appartiennent à la famille des « pathogenesis related proteins 5 » (PR-5) qui ont une activité anti fongique ;
- groupe 4 : protéine fixant le calcium ;
- Le groupe 4 des allergènes des Cupressacées appartient à la famille des protéines fixant le calcium (« Ca-binding protein » -CBPs- en anglais), comme la calmoduline. C'est un allergène mineur car de 10 à 15 % des PAPC sont sensibilisés à cette molécule.

4.1. Autres allergènes

À part ces 4 groupes d'allergènes agréés par l'Union internationale des sociétés d'immunologie (IUIS), d'autres allergènes ont été décrits.

4.2. BP14

Des analyses en immunoempreintes sur un extrait de pollen de *C. sempervirens*, faites à partir de plus de 200 sérums de patients allergiques au pollen de cyprès, ont mis en évidence, chez 37 % des patients du sud de la France, l'existence d'une réactivité IgE vis-à-vis d'une protéine basique de 14 kDa, BP14 [5,6]. Cet allergène se retrouve dans toutes les espèces de cyprès avec des variations quantitatives. Il est plus abondant dans le pollen de *C. sempervirens* que dans celui d'*H. arizonica*. Sur la base d'expériences d'identification par spectrométrie de masse, des résultats récents montrent que BP14 appartient à la famille des snakin/*Gibberellin regulated protein* (snakin/GRP) [7]. La gibbérelline est une famille d'hormone végétale qui contrôle l'expression de nombreuses protéines impliquées dans différentes voies métaboliques de la plante, la maturation des graines, la croissance du tube pollinique, l'équilibre redox, la transmission du signal hormonal ou la réponse de la plante au stress biologique (infection fongique/bactérienne/virale) ou non biologique (chaud/froid, déshydratation, stress osmotique...) [8]. Des

observations cliniques publiées en 2006 et 2015 décrivent deux syndromes associant pollen de cyprès et aliment : cyprès/pêche [9] et cyprès/agrumes [10] se traduisant par des symptômes oraux, prurit et angio-œdème lors de l'ingestion du fruit incriminé, en plus de ceux liés à la pollinose lors de l'inhalation du pollen de cyprès. Comme pour le syndrome cyprès/pêche où la réactivité croisée est portée par BP14 dans le pollen de cyprès et la péamacléine dans la pêche [11], des résultats montrent l'existence d'une réactivité croisée de la BP14 avec une protéine cationique de Mr de 12 kDa présente dans les agrumes [12,13]. Cette protéine n'a pas encore été identifiée formellement mais correspond vraisemblablement à Cit s 7, la GRP allergénique décrite dans l'orange. On peut noter que les auteurs travaillant sur Pru p 7 (la péamacléine) rapportent, dans leurs articles, une co-sensibilisation systématique de l'allergène de pêche, Pru p 7, avec soit le pollen de cyprès de Provence, *C. sempervirens* [14] soit le pollen du cèdre du Japon, *C. japonica*.

La pertinence clinique de BP14 a été vérifiée chez un patient allergique, entre autres, au pollen de cyprès et à la pêche, par un test de dégranulation de basophiles. Ce patient exprime des IgE spécifiques de BP14, de la péamacléine et la snakin-1 recombinantes ainsi que d'une protéine de 14 kDa dans un extrait de pêche et de grenade. Après activation des basophiles sanguins, non seulement par un extrait de pollen de cyprès mais aussi par la péamacléine ou la BP14 purifiées, les cellules sur-expriment les marqueurs CD63 et CD203c, révélateurs de la libération de médiateurs de la réaction allergique [15]. La séquence de la protéine est en cours de réalisation [16], les résultats seront soumis au comité de nomenclature des allergènes de l'IUIS en vue de l'attribution d'un nom (proposition : Cup s 7). La séquence de la protéine a été obtenue et ses caractéristiques moléculaires précisées [16].

4.3. Encore d'autres allergènes des Cupressacées

Plusieurs autres allergènes ont été décrits dans diverses études ponctuelles d'allergologie moléculaire.

5. Épidémiologie de la pollinose au cyprès

5.1. Prévalence de la sensibilisation et de l'allergie au pollen de cyprès dans des populations générales

Seules 4 études dans la littérature entrent dans cette catégorie (Tableau 1). La première a été réalisée dans le sud-est de la France et a comparé, au début des années 90, la prévalence de la sensibilisation (d'après le prick-test) et de l'allergie clinique au pollen de cyprès dans des échantillons de population âgés de 18 à 65 ans, vivant dans 2 localités où l'exposition au pollen de cyprès est très contrastée. La prévalence de l'allergie au pollen de cyprès, basée sur le questionnaire et le test cutané était 2 fois plus élevée (13 %) dans la zone exposée que dans la zone moins exposée (6,5 %). Par contre, la prévalence de l'asthme était comparable. Au total, 2,4 % du groupe étudié dans la zone exposée avait des symptômes de pollinose et une monosensibilisation vis-à-vis des pollens de cyprès, contre 0,6 % dans la zone moins exposée [17]. La seconde enquête [18], réalisée en 1995, s'est aussi déroulée dans le sud-est de la France et a concerné 2500 enfants âgés de 10 ans en moyenne, vivant soit dans la zone fortement exposée de l'Étang-de-Berre, soit dans la ville de Marseille moins exposée. Au total, 9,6 % des enfants de la zone fortement exposée et 2,7 % de ceux vivant dans la zone moins exposée étaient sensibilisés vis-à-vis du pollen de cyprès. La troisième [19], réalisée dans le cadre de la partie italienne de l'Enquête européenne sur la santé respiratoire, donc dans un échantillon représentatif d'adultes âgés de 20 à 44 ans, conclue à une prévalence de la pollinose au cyprès, basée sur des symptômes évocateurs et un test cutané positif vis-à-vis de cet allergène, égale à 3,6 %. Par ailleurs, 4,9 % du groupe étudié avaient une sensibilisation allergique asymptomatique. La dernière enquête représente l'analyse des résultats des tests cutanés pratiqués dans le cadre de l'Enquête européenne de santé respiratoire [20]. La sensibilisation vis-à-vis des pollens de cyprès arrive au 5^e rang des sensibilisations allergiques en Belgique, au 6^e en France, au 7^e en Autriche, Hongrie et Pologne et au 8^e en Italie. Toutefois, l'enquête n'est pas représentative des différents territoires au plan national. Par exemple, en France, aucun site de la région sud-est n'y participait.

5.2. Prévalence de la sensibilisation et de l'allergie au pollen de cyprès chez des consultants pour allergie respiratoire

Une enquête réalisée en Israël auprès de patients consultants un centre d'allergologie évalue la part de l'allergie au pollen de cyprès à 24–32 % en fonction de l'origine géographique des patients [21]. Une étude italienne multicentrique portant sur 3057 patients atteints de pollinose, originaire de 12 centres d'étude, met en évidence une sensibilisation aux pollens de Cupressacées ou de Taxodiacees chez 18 % des consultants [22]. Le taux de sensibilisation était plus élevé dans le sud du pays (20,1 %) et dans le centre (28,2 %) que dans le nord (9,2 %). Dans une autre étude italienne [23], les taux de sensibilisation sont beaucoup plus bas. Une autre étude italienne multicentrique trouve un taux de sensibilisation au pollen de cyprès très variable en fonction des régions, maximum au centre du pays, à Rome (62,9 %), minimum dans le Nord du pays (16,1 %) [24]. Une étude réalisée chez des consultants pédiatriques en Turquie retrouve 21 % d'enfants sensibilisés à ce pollen [25]. Toujours en Turquie, une autre étude pratiquée chez l'adulte trouve 14 % de patients sensibilisés au pollen de cyprès mais le test de provocation nasal réalisé chez les 37 patients monosensibilisés au pollen de cyprès, s'est avéré positif une seule fois [26]. Dans une récente étude sérologique [27], les sérums de 23 077 patients consultants à Rome pour allergie respiratoire ont été analysés par une micropuce permettant la recherche d'IgE spécifiques vis-à-vis de 75 pneumallergènes. Globalement, 71 % avaient un terrain atopique et 42,7 %

étaient sensibilisés vis-à-vis du pollen de cyprès, ce qui en faisait la première cause de sensibilisation allergique. La sensibilisation au pollen de cyprès est notamment dans cette étude au premier rang des sensibilisations allergiques chez l'adulte âgé de plus de 35 ans vivant sur le pourtour de la Méditerranée (chez l'enfant, les allergènes d'acariens sont au premier rang et chez les adultes âgés de moins de 35 ans, les pollens de graminées. À Montpellier, l'étude de la sensibilité cutanée aux différents pneumallergènes, évaluée auprès d'un groupe de 440 patients consultant pour allergie respiratoire, alimentaire ou médicamenteuse, place le pollen de cyprès au second rang (35 %) des sensibilités allergiques, immédiatement derrière la sensibilisation vis-à-vis des allergènes *Dermatophagoides farinae* (37 %) et *pteronyssinus* (43 %) [28]. Dans le domaine très voisin de l'allergie au cèdre du Japon qui appartient à la famille des Taxodiacees, une étude épidémiologique à grande échelle a été réalisée [29]. Elle a consisté à envoyer un questionnaire postal à plus de 10 000 personnes sélectionnées selon un procédé aléatoire sur l'ensemble du territoire japonais. Un peu plus de la moitié ont répondu. La prévalence, après différents ajustements statistiques s'est établie à 13,1 %, avec de très fortes variations géographiques bien corrélées avec les différences d'exposition à ce pollen.

5.3. Augmentation de la prévalence de l'allergie au pollen de cyprès

Différentes études épidémiologiques transversales répétées ont été réalisées et montrent une augmentation de la part de l'allergie au cyprès parmi les causes de rhinite allergique : de 9,9 % en 1991 à 24,5 % en 1993 puis 35,4 % en 1994 en Italie centrale [30], de 9,3 % à 30,4 % entre 1994 et 1999 dans la région de Rome [31], de 7,2 à 22,0 % entre 1995 et 1998 dans la région du Latium en Italie [32], augmentation du taux de sensibilisation en Ligurie [33] (Tableau 2). Le groupe collaboratif italien d'allergologie a comparé la réactivité cutanée vis-à-vis des pneumallergènes communs chez des patients atteints d'allergie respiratoire, reçus en consultation en 2005 ou en 2010 et conclu que la prévalence de la sensibilisation allergique vis-à-vis de pollen de cyprès était passée de 17 % à 29 % dans l'intervalle des 5 ans [34]. Enfin, on a relevé une augmentation de prévalence de 8,7 % à 36,7 % au Japon dans l'intervalle de 10 ans [35]. L'étude de Mari [36] suggère que des facteurs de confusion, comme la qualité de l'extrait allergénique ou la connaissance qu'ont les médecins de cette allergie, peuvent expliquer, en partie au moins, ces discordances. Les autres hypothèses pouvant expliquer cette augmentation de fréquence de cette allergie sont l'utilisation croissante des cyprès comme plante ornementale ou haie dans les jardins privés comme dans les espaces publics, l'interaction avec les polluants générés par l'industrialisation et l'urbanisation [37,38], enfin le réchauffement climatique [39].

5.4. Facteurs de risque de l'allergie au pollen de cyprès

Outre les biais déjà signalés, la pollution atmosphérique chimique pourrait, comme l'avait déjà signalé Ishizaki en 1987 [40] et Inoue en 1990 [41], jouer un rôle de co-facteur. Cette notion trouve un support expérimental dans les études animales de Muranaka qui montraient que la réponse immunitaire de la souris à l'ovalbumine était renforcée par la pré-exposition de l'animal aux particules diesel [42]. Les caractéristiques biophysiques et biochimiques de la paroi du pollen de cyprès jouent un rôle fondamental dans ces phénomènes d'interaction. Suite à l'exposition aux polluants atmosphériques urbains, l'exine se fragilise, permettant l'exsudation et la libération du matériel cytoplasmique dans l'atmosphère [43]. Le pollen de Cupressacées est donc une source importante de fines particules submicroniques (orbicules) et paucimicroniques (matériel cytoplasmique/granule) qui, du fait de leur faible taille, pénètre plus facilement à l'intérieur des habitations. Selon une étude

Tableau 1
Prévalence de la sensibilisation et de l'allergie au pollen du cyprès en population générale.

Paramètres	Méthodes	Résultat principal	Référence
4700 adultes 18–65 ans (sud de la France)	Questionnaire, <i>prick tests</i>	Communauté exposée : 2,4 % avaient des symptômes + test cutané positif au cyprès seul. Communauté moins exposée : 0,6 %	[17]
2500 écoliers 9–12 ans (sud de la France)	<i>Prick tests</i>	Communauté exposée : 9,6 % de tests cutanés positifs aux extraits de cyprès. Communauté moins exposée : 2,7 %	[18]
3494 sujets vivant à Perugia (Italie centrale)	Questionnaire, <i>prick tests</i> , RAST	3,6 % avaient des symptômes + test cutané positif au cyprès ou un RAST positif. 4,9 % avaient des symptômes et un test cutané positif ou RAST	[19]
3034 consultants dans 17 centres d'allergologie de 14 pays	Tests cutanés	L'allergène cyprès de classe au 6ème rang des allergènes	[20]

Tableau 2
Augmentation de la part de l'allergie au pollen de cyprès chez les consultants pour rhinite.

Paramètres	Méthodes	Résultat principal	Référence
Visites ambulatoires de 1988 à 1997 (Bordighera, Italie)	Évolution de taux de sensibilisation en fonction de la quantité de pollen	Augmentation de la sensibilisation au pollen de cyprès sans changement dans la quantité de pollen	[30]
Italie Centrale	Questionnaire, <i>prick tests</i>	Prévalence de l'allergie au pollen de cyprès a augmenté de 9,9 % en 1991 à 24,5 % en 1993 et 35,4 % en 1994	[31]
1397 patients de Latium (Italie centrale)	Questionnaire, <i>prick tests</i>	Test cutané positif dans 18 % du groupe, 9,2 % au nord, 28,2 % au centre et 20,1 % en Italie du sud	[32]
3057 patients de 12 centres (Italie)	Questionnaire, <i>prick tests</i> aux genres <i>Cupressaceae</i> et <i>Taxodiaceae</i>	Tests cutanés positifs au cyprès chez 7,2 % en 1995 et 22 % en 1998	[33]
1146 patients de Rome (Italie)	Questionnaire, <i>prick tests</i> au <i>C. sempervirens</i>	Tests cutanés positifs au cyprès chez 9,3 % des patients en 1994–96 et 30,4 % en 1999	[34]
Patients atteints d'asthme ou de rhinite allergique	Tests cutanés vis-à-vis de <i>C. japonica</i>	Pourcentage de tests cutanés positifs pour <i>C. japonica</i> de 12,5 % en 1969 à 54,4 % en 1998 chez asthmatiques et de 35,1 % à 81,5 chez rhinites allergiques	[35]

japonaise [44], lors de la saison de pollinisation du cèdre du japon, le nombre de particules de moins de 2,5 microns en suspension augmente de manière significative à l'intérieur des locaux d'une crèche.

5.5. Histoire naturelle de l'allergie au pollen de cyprès

Dans le domaine de l'allergie au pollen du cèdre des montagnes, appartenant à la famille du genévrier, Ramirez au Texas a montré [45] que les 80 patients allergiques monosensibilisés à ce pollen étaient plus âgés lors du début de leur maladie allergique, avaient moins souvent des antécédents familiaux d'allergie, avaient des taux d'IgE totales plus faibles et étaient plus souvent originaires d'une autre zone géographique que les 154 patients allergiques au pollen de cyprès mais sensibilisés aussi à d'autres allergènes. Dans le domaine de l'allergie au pollen de cyprès, Bousquet et coll. [46] ont comparé 28 patients monosensibilisés au pollen de cyprès et 63 patients polysensibilisés et montré que le premier groupe de patients avait un début plus tardif de sa maladie, un taux d'IgE totales normal et un plus faible taux d'IgE spécifiques. Nous-mêmes [47] avons réalisé une étude comparative d'un groupe de patients allergiques au pollen de cyprès et un groupe de patients allergiques au pollen de graminées et conclu que ces 2 groupes se différencient par le sexe-ratio (proche de l'unité dans la pollinose au cyprès alors que les hommes sont surreprésentés dans la pollinose au graminées), par l'âge de début de la pollinose (plus élevé dans la pollinose au cyprès) et par la fréquence beaucoup plus élevée de la toux sèche dans la pollinose au cyprès. Tous ces éléments laissent à penser qu'un groupe de patients allergiques au pollen de cyprès se comporte davantage comme des allergiques que comme des atopiques [48], car ils n'ont pas souvent d'antécédent atopique personnel ou

familial, leur maladie atteint également les 2 sexes et se manifeste relativement tard dans la vie avec un taux d'IgE totales bas et une monosensibilisation. En somme, ces personnes n'étaient pas prédisposées à devenir allergiques au pollen de cyprès et ne l'ont fait que parce que l'exposition à ce pollen a été massive et prolongée. On se trouve dans une situation voisine de celle de l'allergie professionnelle vis-à-vis des agents de bas poids moléculaire qui se développe chez le sujet exposé spécifiquement et uniquement vis-à-vis de l'allergène professionnel en cause, par exemple les sels de platine [49].

6. Aspects cliniques

La rhinite est plus fréquente que la conjonctivite. Toutefois, la conjonctivite est le symptôme le plus invalidant chez 72 % des allergiques au pollen de cyprès contre 26 % des patients allergiques au pollen de graminées [47]. La sévérité des symptômes, appréciée sur une échelle visuelle analogique dans une enquête réalisée auprès de 4025 patients français atteints de pollinose consultant leur médecin généraliste, était plus importante dans l'allergie au cyprès que dans les autres allergies polliniques [50]. Le suivi d'un panel d'allergiques au pollen de cyprès montre que la courbe liant l'exposition pollinique avec le score de symptômes ou de qualité de vie n'est pas linéaire mais au plateau au-delà d'un certain degré d'exposition [51]. Dans l'étude citée plus haut [47], la prévalence de l'asthme était identique chez les patients allergiques au pollen de cyprès et les allergiques au pollen de graminées mais la prévalence de la toux sèche survenant en période pollinique était beaucoup plus élevée chez les allergiques au pollen de cyprès. Dans cette pollinose, la toux paraît bien représenter un équivalent asthmatique [52].

Tableau 3

Études en double aveugle, contrôlées versus placebo sur la désensibilisation spécifique aux pollens de cyprès, du cèdre du Japon et du cèdre des montagnes chez les patients allergiques.

Auteur (référence)	Nombre de patients inclus	Extrait allergénique utilisé	Voie d'administration	Durée du traitement (mois)	Résultat principal
Ariano et al. [66]	A :10, P :10	Extrait non standardisé <i>C. arizonica</i> ou placebo	Sublinguale	12	Réduction des symptômes, des prises médicamenteuses et de la réactivité nasale
Charpin et al. [67]	A :22, P :18	Extrait standardisé <i>Juniperus ashei</i> ou placebo	Sous-cutanée	16	Réduction des symptômes nasaux et oculaires
Vervloet et al. [68]	A :37, P :39	Extrait standardisé <i>J. ashei</i> ou placebo	Sublinguale	16	Réduction des besoins médicamenteux
Miller et al. [69]	A :17, P :17	Extrait non standardisé <i>J. ashei</i> (UPN) ou placebo	Sous-cutanée	3	Pas de différence significative
Pence et al. [70]	A :20, P :20	Extrait non standardisé <i>J. ashei</i> (UPN) ou placebo	Sous-cutanée	3	Diminution du score symptomatique quotidien
Fling et al. [71]	A :12, P :12	Extrait non standardisé <i>J. ashei</i> (UPN) ou placebo	Sous cutanée	3	Diminution de la réponse cutanée retardée.
Parker et al. [72]	A :26, P :25	Extrait non standardisé <i>J. ashei</i> (UPN) ou placebo	Sous-cutanée	6	Augmentation des IgG et IgG4 Inhibition de la réaction retardée. Efficacité identique chez les patients mono et polysensibilisés
Ariano et al. [73]	A :10, P :10	Mélange d'extraits non standardisés de <i>Cupressaceae</i> et de <i>Taxodiaceae</i>	Sous-cutanée	12	Réduction du score de symptômes, de prise médicamenteuse et de la réactivité nasale spécifique
Ito et al. [74]	A :16, P :16	Extrait non standardisé de cèdre du Japon ou placebo	Sous-cutanée	4	Réduction du score de symptômes et de prise médicamenteuse
Demoly et al. [75]	A : 10, P :10	Extraits de pollen de <i>C. arizonica</i> ou placebo	Sublinguale	12	Réduction des scores de symptômes, de prise médicamenteuse et de réactivité nasale
Ariano et al. [76]	A : 30, P : 30	Décapeptide conjugué	Intramusculaire	4	Pas de différence significative
Di Rienzo et al. [77]	A : 10, P : 10	Extraits de pollen de <i>C. arizonica</i> ou placebo	Sublinguale	12	Réduction des scores de symptômes, de prise médicamenteuse et de réactivité nasale spécifique

A : produit actif ; P : placebo ; UPN : Unit Protein Nitrogen.

Une enquête montpelliéraine insiste sur la fréquence de l'asthme associé à la pollinose au cyprès [53]. Une particularité de l'allergie au pollen de cyprès est sa possible association avec une allergie alimentaire vis-à-vis des Rosacées, notamment la pêche. Cette réaction croisée est médiée par la BP-14, comme nous l'avons vu plus haut [11]. Cette association a été décrite pour la première fois par l'équipe marseillaise [54], confirmée par l'équipe montpelliéraine [55], mais pas par les auteurs italiens [56]. Cette discordance pourrait tenir à une différence d'exposition dans les 2 zones géographiques, avec une prédominance de *C. sempervirens* dans le sud-est de la France et de *H. arizonica* dans la région de Rome [57].

7. Diagnostic

Le diagnostic est déjà fortement suspecté lors de l'entretien avec le patient, car il n'y a pas d'autre espèce végétale que le cyprès qui pollinise en hiver. La suspicion diagnostique est confirmée par le test cutané qui utilise soit un extrait de *Juniperus ashei* (Laboratoire Stallergènes), soit un mélange de *C. sempervirens* et de *C. arizonica* (laboratoire ALK). Les quelques faux négatifs du test cutané sont « rattrapés » par le dosage des IgE spécifiques. La rentabilité du dosage des IgE spécifiques vis-à-vis du pollen de genévrier est supérieure à celle du pollen de cyprès [58]. Le dosage des IgE dirigées contre les allergènes majeurs du cyprès, notamment Cup a1, est rarement nécessaire, contrairement aux cas d'allergie printanière où il est souvent difficile de faire la part des choses. Le test de provocation nasal est aussi rarement nécessaire et, de toute façon, non

praticable actuellement du fait de l'absence d'extraits allergéniques dédiés.

8. Traitement de l'allergie au pollen de cyprès

8.1. Traitement symptomatique

Il n'a rien de spécifique par rapport au traitement des autres pollinoses.

Un essai thérapeutique récent utilisant un antihistaminique de seconde génération a comporté, dans le bras actif, 28 % de sortie d'essai en relation avec une efficacité insuffisante [59].

8.2. Traitement étiologique : l'immunothérapie spécifique

Peu d'essais cliniques ont été réalisés dans le traitement de l'allergie au pollen de cyprès et les essais en question ont porté sur de faibles effectifs (Tableau 3). Tous ont montré une amélioration en termes de symptômes, de qualité de vie, de recours aux médicaments de secours, de réponse cutanée tardive à l'allergène et de réactivité nasale spécifique. Pour autant, il est indispensable de mettre sur pied des études portant sur des effectifs plus importants et une durée de traitement et de suivi post-traitement plus prolongée.

8.3. Mesures d'éviction

À l'échelon individuel, les mesures préconisées relèvent du simple bon sens mais n'ont pas fait l'objet d'études de validation clinique. On a trouvera un exemple sur le site de l'office fédéral de météorologie et de climatologie suisse [60]. Il s'agit :

- de s'informer par les media sur les comptes polliniques régionaux. L'information pollinique peut être obtenue rétrospectivement sur le site du réseau national de surveillance aérobiologique ;
- d'éviter de faire sécher le linge à l'extérieur car il est alors [61] chargé de pollens et le fait de le secouer ne permet pas de l'en débarrasser ;
- de se laver les cheveux le soir car les cheveux jouent le rôle de capteur individuel de pollen [62] et pourraient représenter un excellent indicateur personnel d'exposition pollinique ;
- de porter des lunettes enveloppantes en extérieur ;
- de ne pas pratiquer de sport les jours de forte concentration en pollen ;
- d'éviter la pénétration de pollens dans le logement en fermant soigneusement les fenêtres en période pollinique, en utilisant des aspirateurs à filtre et en installant des rideaux ou des filtres sur les fenêtres. [63].

Toutes ces mesures ne sont, bien entendu, à mettre en œuvre uniquement durant la saison de pollinisation du cyprès.

À l'échelon collectif, le problème sanitaire vient de la plantation massive de haies de cyprès à proximité immédiate des populations. Créée par l'homme, il devrait donc pouvoir être résolu par la meilleure information du public et des professionnels (pépiniéristes, paysagistes, aménageurs du territoire) et le choix d'espèces alternatives non allergisantes ou de cyprès peu pollinisateurs comme le cyprès de Leyland. Des brochures précisent quelles espèces végétales choisir. La technique de greffe permet par ailleurs de créer une espèce de cyprès stérile donc non pollinisateur [64]. Enfin, la taille des haies avant la floraison permet de réduire le relargage pollinique dans l'atmosphère [65].

9. Conclusion

La pollinose au cyprès est devenue en quelques décennies la cause n° 1 d'allergie pollinique dans le sud-est de la France, en raison principalement de la plantation massive de ces arbres à proximité immédiate de la population. Son diagnostic en est facile. La prise en charge fait appel aux thérapeutiques classiques anti-allergiques souvent d'efficacité insuffisante du fait de la sévérité de cette pollinose. L'immunothérapie spécifique, aujourd'hui par voie sublinguale, est d'un intérêt incontestable. La gestion collective de l'arbre devrait à terme permettre la réduction de l'exposition pollinique.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Navarro R. Des hommes et des cyprès. *Rev Fr Allergol* 2016;56:416–9.
- [2] Black JH. Cedar Hay fever. *J Allergy* 1929;1:71–3.
- [3] Ordman D. Cypress pollinosis in South Africa. *S Afr Med J* 1945;19:142–6.
- [4] Panzani R. L'allergie respiratoire aux pollens de conifères. *Rev Fr Allergol* 1962;3:164–9.
- [5] Shahali Y, Sutra J-P, Peltre G, Charpin D, Sénéchal H, Poncet P. IgE reactivity to common cypress (*C. sempervirens*) pollen extracts: evidence for novel allergens. *World Allergy Organization J* 2010;3(8):229–34.
- [6] Shahali Y, Sutra J, Haddad I, Vinh J, Guilloux L, Peltre G, et al. Proteomics of cypress pollen allergens using double and triple one-dimensional electrophoresis. *Electrophoresis* 2012;33(3):462–9.
- [7] Sénéchal H, Santrucek J, Melcova M, Svoboda P, Zidkova J, Charpin D, et al. A new allergen family involved in pollen food associated syndrome: snakin/gibberellin regulated proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(1):411–4.
- [8] Tanaka N, Konishi H, Khan MM, Komatsu S. Proteome analysis of rice tissues by two-dimensional electrophoresis: an approach to the investigation of gibberellin regulated proteins. *Mol Genet Genomics* 2004;270(6):485–96 [Epub 2003/11/25].
- [9] Hugues B, Didierlaurent A, Charpin D. Cross-reactivity between cypress pollen and peach: a report of seven cases. *Allergy* 2006;61(10):1241–3.
- [10] Martinez S, Gouitaa M, Tummino C, Chanez P, Charpin D. The cypress/citrus syndrome. *Rev Fr Allergol* 2015;55(4):305–7.
- [11] Sénéchal H, Charpin D, Couderc R, Poncet P. Gibberellin-regulated proteins and the enigma of the « missing link ». *Rev Fr Allergol* 2018;58:66–7.
- [12] Martinez S, Gouitaa M, Tummino C, Chanez P, Charpin D. Le syndrome cyprès/agrumes. *Rev Fr Allergol* 2015;55:305–7.
- [13] Martinez S, Gouitaa M, Alter M, Longé C, Brazdova A, Couderc R, et al. The cypress/citrus syndrome. 34th EAACI meeting. Barcelona, Spain: Wiley; 2015.
- [14] Klingebiel C, Poisson A, Lidholm J, Ehrenberg A, Östling J, Liabeuf V, et al. Pea-maclein Pru p 7: epidemiology, clinical implications and place in the molecular diagnosis of peach allergy in the Mediterranean region of France. *Rev Fr Allergol* 2018;58:16–22.
- [15] Senechal H, Keykhosravi S, Couderc R, Selva MA, Aizawa T, Busnel JM, et al. Cypress/peach syndrome: clinical relevance of the allergenic cross-reactive gibberellin-regulated protein. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:143–51.
- [16] Tuppo L, Alessandri C, Giangreco I, Ciancameria M, Rafaianni C, Tamburini M, et al. Isolation of cypress gibberellin-regulated protein: analysis of its structural features and IgE binding competition with homologous allergens. *Mol Immunol* 2019;114:189–95.
- [17] Charpin D, Hugues B, Mallea M, Sutra JP, Balansard G, Vervloet D. Seasonal allergic symptoms and their relation to pollen exposure in Southeast France. *Clin Exp Allergy* 1993;23:435–9.
- [18] Charpin D. Epidemiology of cypress pollen allergy. *All Immunol* 2000;32:83–5.
- [19] Agea E, Bistoni O, Russano A, Corazzi L, Minelli L, Bassotti G, et al. The biology of cypress allergy. *Allergy* 2002;57:959–60.
- [20] Bousquet PJ, Burbach G, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, et al. GA2LEN skin test study III: minimum battery of test inhalant allergens needed in epidemiological studies in patients. *Allergy* 2009;64:1656–62.
- [21] Geller-Bernstein C, Waisel Y, Lahoz C. Environment and sensitization to cypress in Israel. *All Immunol* 2000;31:92–3.
- [22] Italian Association of, Aerobiology. An epidemiological study of Cupressaceae pollinosis in Italy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12:287–92.
- [23] Fiorina A, Scordamaglia A, Guerra L, Canonica GW, Passalacqua G. Prevalence of allergy to cypress. *Allergy* 2002;57:861–2.
- [24] Guner S, Atici A, Cengizler I, Alparslan N. Inhalant allergens as a cause of respiratory allergy in east Mediterranean area, Turkey. *Allergol Immunopathol* 1996;24:116–9.
- [25] Sposato B, Liccardi G, Russo M, Folletti I, Siracusa A, Scichilone N, et al. Cypress pollen unexpected major sensitizing agent in different regions of Italy. *J Invest Allerg Clin Immunol* 2014;24:23–8.
- [26] Copula M, Carta G, Sessini F, Faedda A, Corona GB, Carboni G, et al. Epidemiologic investigation of the pollen allergy to Cupressaceae in a population at risk for atopy. *Pediatr Med Chir* 2006;28:91–4.
- [27] Sin AZ, Essoy R, Gulbahar O, Ardeniz O, Gokmen NM, Kokuludag A. Prevalence of cypress pollen sensitivity and its clinical importance in Izmir, Turkey, with cypress allergy assessed by nasal provocation. *J Invest All Clin Immunol* 2008;18:46–51.
- [28] Scala E, Alessandri C, Bernardi ML, Ferrara R, Palazzo P, Quarantino D, et al. Cross-sectional survey on immunoglobulin E reactivity in 23,077 subjects using an allergenic molecule-based microarray detection system. *Clin Exp Allergy* 2010;40:911–21.
- [29] Bousquet PJ, Gallega MP, Dhivert-Donnadieu H, Demoly P. Latex is not essential in a standardized skin prick test battery. *Allergy* 2005;60:407.
- [30] Papa G, Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Viola M, Artesani M, et al. Prevalence of sensitization to Cupressus sempervirens: a 4-year retrospective study. *Sci Total Environ* 2001;10:83–7.
- [31] Sposato B, Mannino F, Terzano C. Significant increase in the incidence of cypress pollen allergy in the city of Roma. *Recent Prog Med* 2001;92:541.
- [32] Ariano R, Passalacqua G, Panzani R, Scordamaglia A, Venturi S, Zock P, et al. Airborne pollens and prevalence of pollinosis in Western Liguria. A 10-year study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999;9:229–34.
- [33] Ariano R, Canonica GW, Passalacqua G. Possible role of climate changes in variations in pollen seasons and allergic sensitization during 27 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:215–20.
- [34] Scichilone N, Sanfilippo A, Sorino C, Guiliano L, Misseri M, Bellia V. Allergen sensitizations in southern Italy: a 5-year retrospective study in allergic respiratory patients. *Eur Ann All Clin Immunol* 2013;45:97–102.
- [35] Okuda M. Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:288–96.
- [36] Mari A, Di Felice G, Afferni C, Barletta B, Tinghino R, Pini C. Cypress allergy: an underestimated pollinosis. *Allergy* 1997;52:354–5.
- [37] Okuhama Y, Matsumoto K, Okachi H, Igawa M. Adsorption of air pollutants on the grain surface of Japanese cedar pollen. *Atm Environ* 2007;41:253–60.

- [38] Suarez-Cervera M, Castello T, Vega-Maray A, Civantos E, del pozzo V, Fernandez-Gonzales D, et al. Effects of air pollution on Cup a 3 allergen in C. Arizonica pollen grains. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:57–66.
- [39] Pittermann J, Stuart SA, Dawson TE, Moreau A. Cenozoic climate change shaped the evolutionary ecophysiology of the Cupressaceae conifers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:9647–52.
- [40] Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R, Ishihama Y, Kushibiki E. Studies of prevalence of Japanese cedar Pollinosis among residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy* 1987;58:265–70.
- [41] Inoue S, Sakagushi M. Seroepidemiology of Japanese cedar pollinosis. In: Murakana M, Tanigushi M, editors. IgE antibodies synthesis and environmental factors (in Japanese). Japan: Medical Tribune; 1990. p. 31–40.
- [42] Murakana M, Suzuki S, Koizumi K, Takafuji S, Miyamoto T, Ikemori R, et al. Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:616–23.
- [43] Shahali Y, Pourpak Z, Moin M, Mari A, Majd A. Instability of the structure and allergenic protein content in Arizona cypress pollen. *Allergy* 2009;64:1773–9.
- [44] Yamamoto N, Nishikawa J, Sakamoto M, Shimizu T, Matsuki H. Indoor and outdoor concentrations of Japanese cedar pollens and total suspended particulates: a case study in a kindergarden in Japan. *Build Environ* 2010;45:792–4.
- [45] Ramirez DA. The natural history of mountain cedar pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:88–93.
- [46] Bousquet J, Knani J, Hejjoui A, Ferrando R, Cour P, Dhivert H, et al. Heterogeneity of atopy. I. Clinical and immunological characteristics of patients allergic to pollens. *Allergy* 1993;48:183–8.
- [47] Boutin-Forzano S, Gouitaa M, Hammou Y, Ramadour M, Charpin D. Personal risk factors for cypress pollen allergy. *Allergy* 2005;60:533–5.
- [48] Charpin D, Boutin-Forzano S, Gouitaa M. Cypress pollinosis: atopy or allergy? *Allergy* 2003;58(Suppl.74):383–4.
- [49] Merget R, Kulzer R, Dierkes-Globisch A. Exposure-effect relationship of platinum salt allergy in a catalyst production plant: conclusions from a 5-year prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:364–70.
- [50] Truong van ut C, Birnbaum J, Trébuchon F, Agell M, Navarro-Rouimi R, Gentile G, et al. Connaissances et comportements de patients atteints de rhinite allergique lors d'une consultation de premier recours. *Rev Fr Allergol* 2012.
- [51] Rakotozandry T, Cassagne E, Martin S, Alauzet P, Navarro I, Delcroux, et al. Exposure to cypress pollens and subsequent symptoms: a panel study. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;180:135–41.
- [52] Pahas L, Gouitaa M, Sofalvi T, Alagha K, Gras D, Chanez P, et al. Cypress pollen allergy is responsible for two distinct phenotypes of allergic rhinitis different from other pollinosis. *Eur Ann All Clin Immunol* 2018;50:28–35.
- [53] Caimmi D, Raschetti R, Pons P, Dhivert-Donnadieu H, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Epidemiology of cypress pollen allergy in Montpellier. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:280–5.
- [54] Hugues B, Didierlaurent L, Charpin D. Cross-reactivity between cypress pollen and peach: a report of seven cases. *Allergy* 2006;61:1241–3.
- [55] Caimmi D, Barber D, Hoffmann-Sommergruber K, Amrane H, Bousquet PJ, Dhivert-Donnadieu H, et al. Understanding the molecular sensitization for cypress pollen and peach in the Languedoc-Roussillon area. *Allergy* 2012 [ahead of print].
- [56] Panzani R, Ariano R, Mistrello G. Cypress pollen does not cross react to plant-derived foods. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010;42:125–6.
- [57] Shahali Y, Nicaise P, Brazdova A, Charpin D, Scala E, Mari A, et al. Complementarity between microarray and immunoblot for the comparative evaluation of IgE Repertoire of French and Italian cypress pollen allergic patients. *Folia Biol (Praha)* 2014;60:192–201.
- [58] Klingebiel C, Charpin D, Mege JL, Vitte J. Outils biologiques dans la pollinose aux cupressacées. *Rev Fr Allergol* 2016;56:452–61.
- [59] Macchia L, Caiaffa MF, Di poala R, De Michele G, Bariletto G, Indice A, et al. Second generation antihistaminic in the treatment of nasal allergic rhinitis due to Parietaria and cypress pollens. *Pharmacol Res* 2001;44:461–6.
- [60] www.pollenundallergie.ch (site de « Préviation pollinique »).
- [61] Takahashi Y, Takano K, Suzuki M, Nagai S, Yokosuka M, Takashita T, et al. Two routes for pollen entering indoors: ventilation and clothes. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:382–8.
- [62] Penel V, de Clerq G. Personalized pollen counts using the pollinic content of patient's hair. *Aerobiological monographs* 2011;25:223–33.
- [63] Jantunen J, Saarinen N. Intrusion of airborne pollen through open windows and doors. *Aerobiologia* 2009;25:193–201.
- [64] Pichot C, Liens B, Nava JL, Bachelier JB, El Maataoui M. Cypress surrogate mother produce haploid progeny from alien pollen. *Genetics* 2008;178:379–83.
- [65] Charpin D, Pichot C, Calleja M. Trimming cypress tree hedges and its effects on subsequent pollination. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:259–60.
- [66] Ariano R, Spadolini I, Panzani RC. Efficacy of sublingual specific immunotherapy in Cupressaceae allergy using an extract of Cupressus arizonica. A double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 2001;29:238–44.
- [67] Charpin D, Gouitaa M, Dron-Gonzalves M, Fardeau F, Massabie-Bouchat Y, Hugues B, et al. Immunotherapy with an aluminium hydroxide-adsorbed Juniperus ashei foreign pollen extract in seasonal indigenous cypress pollen rhino-conjunctivitis: a placebo-controlled study. *Int Arch Allergy Clin Immunol* 2007;143:83–91.
- [68] Vervloet D, Birnbaum J, Laurent P, Hugues B, Fardeau MF, Massabie-Bouchat YP, et al. Safety and clinical efficacy of rush Juniperus ashei immunotherapy. *Allergy* 2003;58(suppl.74):228.
- [69] Miller FF, Smith RE, Lanson WJ. Repository emulsion therapy for mountain cedar pollinosis: a double-blind study. *J Allergy* 1964;35:7–11.
- [70] Pence HL, Mitchell DQ, Greely RL, Updegraff BR, Selfridge HA. Immunotherapy for mountain cedar pollinosis. A double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:39–50.
- [71] Fling JA, Ruff ME, Martin ME, Moss RB, et al. Suppression of the late-cutaneous response by immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:101–9.
- [72] Parker W, Whisman B, Apaliski SJ, Reid MJ. The relation between late cutaneous responses and specific antibody responses with outcome of immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1986;24:163–70.
- [73] Ariano R, Panzani RC, Augeri G. Double-blind placebo-controlled specific immunotherapy with mixed Cupressaceae Taxodiaceae pollens in respiratory allergy to Cupressus sempervirens. *Allergol Immunopathol* 1997;25:23–9.
- [74] Ito Y, Takayashi Y, Fujita T, Fukuyama S. Clinical effects of immunotherapy on Japanese cedar pollinosis in the season of cedar and cypress pollination. *Auris Nasus larynx* 1997;24:163–70.
- [75] Demoly P, Persi L, Dhivert H, Deline M, Bousquet J. Immunotherapy with key-hole lampet hemocyanin-conjugated decapeptide vaccine in cypress pollen allergy. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1071–6.
- [76] Ariano R, Spadolini I, Panzani RC. Efficacy of sublingual immunotherapy in Cupressaceae allergy using an extract of Cupressus arizonica. A double-blind study. *Allergol Immunopathol* 2011;29:238–44.
- [77] Di Rienzo V, Pucci S, D'Alo S, Di Cara G, Incorvaia C, Frate F, et al. Effect of high dose sublingual immunotherapy on quality of life in patients with cypress-induced rhinitis: a placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy Rev* 2006;6:67–70.