



Interactions polluants intérieurs et allergènes

The relation between indoor air pollution and allergy

D. Caillaud^{a,*}, B. Evrard^b, A. Tridon^b, K. Horo^a

^a Service de pneumologie, hôpital Gabriel-Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France

^b Service d'immunologie, Hôtel-Dieu, CHU de Clermont-Ferrand, 63003 Clermont-Ferrand, France

Résumé

Cette revue tente de résumer l'interaction entre les allergènes et les polluants intérieurs, en insistant en particulier sur le rôle du formaldéhyde et des endotoxines. Les études expérimentales mettent en évidence des interactions complexes. En cas d'exposition aiguë, la réponse observée peut être potentialisée ou au contraire inhibée, en fonction de la dose utilisée ou de la période d'administration du produit agresseur. Mais il y a très peu d'études expérimentales concernant l'effet induit après exposition chronique, qui entraîne habituellement un phénomène de tolérance. La prévalence de l'asthme et des allergies a augmenté dans les pays industrialisés, et de nombreuses études épidémiologiques ont mis en cause l'interaction entre les allergènes et la pollution. Inversement, les enfants de fermiers souffrent moins d'allergies, en particulier lorsqu'ils sont exposés tôt dans la vie aux animaux de la ferme. Enfin, l'interaction gènes et environnement doit être soulignée. La relation entre les endotoxines et CD14 est un exemple de la complexité de cette interaction en ce qui concerne le risque d'atopie.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Polluants intérieurs ; Allergènes

Abstract

This review summarizes the relation between allergy and indoor air pollution, focussing especially on the role of formaldehyde and endotoxins. Experimental investigations have demonstrated complex interactions. With acute exposure, the observed response can be increased or, just the reverse, decreased, depending on the dose used or the period of exposure to the pollutant. However, there are very few experimental studies concerning the effect resulting from chronic exposure, which usually results in tolerance. The prevalence of asthma and allergies has increased in industrialized countries, and many epidemiologic studies have suggested a connection between allergies and air pollution. On the other hand, farmers' children have fewer allergies, especially when they have been exposed to farm animals early in life. Finally, the complex interaction between genes and the environment must be emphasized. The relation between endotoxins and CD14 is an example of this interaction with respect to the risk of atopic diseases.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Indoor air pollution; Formaldehyde; Endotoxin; Allergy

La littérature expérimentale sur les mécanismes à l'origine de l'atteinte inflammatoire pulmonaire repose le plus souvent, pour des raisons de simplicité, sur le rôle d'un seul allergène ou polluant, et souvent après une seule exposition. Cette approche a produit de précieuses indications sur le mécanisme des réactions inflammatoires pulmonaires.

Le but de cet article est de revoir l'effet de l'interaction de certains polluants intérieurs et allergènes, à la lumière de travaux expérimentaux et d'études épidémiologiques. Il s'agit naturellement d'une revue non exhaustive, étant donné le nombre de publications qui font l'objet d'une sélection portant sur les polluants et les allergènes les plus connus, tout en sachant que la réalité est certainement encore plus complexe, étant donné les multiples interactions entre les polluants chimiques intérieurs et les allergènes, d'une part, et le terrain génétique, d'autre part, qui commencent seulement à être explorées.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : dcaillaud@chu-clermontferrand.fr (D. Caillaud).

1. Le tabagisme passif

Le tabac est la première cause de pollution particulaire fine intérieure (Particule Matter 2.5 [PM 2.5]), et chaque cigarette fumée augmente leur concentration de 1 à 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, moyennée sur une période de 24 heures [1]. Dans une revue extensive de la littérature pratiquée au début des années 1990, sur le tabagisme passif et la santé, l'Agence américaine de l'environnement concluait en disant que l'on n'avait pas assez d'arguments pour incriminer ce facteur dans l'apparition de l'asthme et de l'atopie [2].

Depuis cette époque, de nouvelles données sont apparues, qui remettent en cause ces notions. Dans une étude expérimentale chez la souris sensibilisée par voie inhalée à l'ovalbumine (OA), l'exposition au tabagisme passif une heure par jour pendant dix jours entraîne une augmentation des IgEs sériques anti-OA dès le 12^e jour, une éosinophilie et une augmentation des cytokines Th2 (IL-5 notamment) dans le lavage alvéolaire [3].

Chez des volontaires sains non fumeurs allergiques au *ragweed*, après exposition au tabagisme passif, la même équipe met en évidence une augmentation des IgE spécifiques anti-allergènes, une activation mastocytaire et une augmentation des cytokines Th2 dans le lavage nasal [4].

Sur le plan épidémiologique, une étude américaine montre que le tabagisme maternel augmente le risque de sifflements à répétition pendant la première année de la vie [5]. Dans l'étude française des six villes avec un effectif de 7798 enfants, on retrouve une association entre un risque plus élevé de sensibilisation aux acariens et l'exposition au tabagisme maternel chez les mères allergiques [6]. Dans une étude longitudinale de la naissance jusqu'à l'âge de dix ans, le tabagisme maternel augmente le risque d'atopie et de sifflements uniquement chez les enfants dont les parents sont allergiques [7]. Ces travaux soulèvent la question de gènes candidats pour l'asthme et l'atopie, qui pourraient être affectés par le tabagisme. Dans deux études transversales, des gènes ont été décrits dans ce type de population : chez l'enfant au Mexique, un polymorphisme de l'arginase, dont on sait qu'il intervient dans l'inhibition de la genèse de NO [8] ; et dans une étude européenne, l'absence de l'isoforme M1 de la glutathion S transférase, qui intervient dans le stress oxydant [9].

2. Le formaldéhyde (FA)

Il y a plusieurs arguments pour penser que le FA est un sensibilisant respiratoire, bien que le sujet reste débattu.

Le FA favoriserait l'atopie. Chez l'animal, la production d'IgEs anti-OA est augmentée après exposition au FA [10,11]. Chez l'homme, Garrett et al. retrouvent une association entre une exposition à des valeurs faibles de FA au domicile et la fréquence de l'atopie (OR de 1,34 pour une augmentation du FA dans la chambre de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) et sa sévérité (nombre et taille des *prick-tests*) [12].

Le FA semble être également un facteur aggravant de la réponse bronchique à l'allergène.

Chez l'animal, la coexposition répétée de l'albumine au FA pendant la sensibilisation à cette dernière entraîne une diminution de la dose nécessaire à la bronchoconstriction à l'albumine [13]. Chez la souris sensibilisée aux acariens, l'exposition répétée au FA augmente l'inflammation à éosinophiles des voies aériennes après test de provocation aux acariens [14].

Chez l'homme, en revanche, les études expérimentales sur l'exposition au FA et l'aggravation de la réaction asthmatique sont discordantes. Chez l'adulte avec asthme pollinique aux graminées, l'exposition aiguë à 500 μg de FA pendant une heure n'induit pas de variation de la dose de provocation bronchoconstrictrice aux graminées, ni d'augmentation de l'hyperréactivité bronchique non spécifique ou d'inflammation bronchique à éosinophiles huit heures plus tard [15]. Inversement, chez l'adulte avec asthme et sensibilisation aux acariens, l'exposition aiguë à 100 μg de FA pendant demi-heure avec respiration buccale entraîne une diminution de la dose de provocation bronchoconstrictrice aux acariens et une réaction asthmatique retardée à six heures [16].

En revanche, les études épidémiologiques chez l'enfant sont concordantes en ce qui concerne l'exposition au FA et l'asthme, ou ses marqueurs, tant au domicile qu'à l'école. Chez l'enfant de moins de trois ans, l'exposition au FA au domicile est associée à l'hospitalisation pour asthme [17]. À l'école, dans une étude cas-témoin, chez les enfants sains, l'exposition à des valeurs augmentées de FA ainsi que d'acétaldéhyde dans les salles de classe est associée à une augmentation du NO dans l'air expiré (eNO) plus importante chez les enfants atopiques que chez les non-atopiques [18]. Dans une étude cas-témoin, l'exposition au FA est associée à l'asthme uniquement en milieu rural [19]. Une étude longitudinale pratiquée pendant quatre ans retrouve une association entre l'apparition d'asthme et le FA chez les enfants non atopiques [20].

En conclusion, l'exposition chronique au FA semble associée à l'atopie. L'exposition aiguë au FA chez l'adulte donne des résultats discordants sur la réponse bronchique à l'allergène. Inversement, les études épidémiologiques chez l'enfant retrouvent une association entre l'exposition chronique au FA à des valeurs peu élevées, l'atopie, l'asthme et l'augmentation du eNO.

3. Le dioxyde d'azote (NO₂)

Le NO₂ est un constituant important de la pollution de l'air intérieur et extérieur. Plusieurs études ont été effectuées avec le NO₂ pour tester son interaction avec la réponse allergique [21,22].

Mais la difficulté dans les études épidémiologiques pour déterminer l'effet sur la santé du NO₂ est de disposer des mesures personnelles et non ambiantes de ce polluant. La mesure personnelle est un bon prédicteur de l'exposition chez le jeune, mais pas chez l'enfant plus âgé [23,24]. Un des problèmes pour obtenir des mesures personnelles d'un polluant est la compliance, qui est particulièrement difficile à obtenir chez le jeune enfant.

4. Les particules

La recherche concernant l'effet des particules sur la santé s'est surtout concentrée sur l'air extérieur. Récemment, des efforts ont été pratiqués pour séparer la toxicité des particules intérieures des particules extérieures [25]. Dans des études animales, une réponse inflammatoire plus importante est notée avec les particules extérieures qu'avec les particules intérieures [25]. Cependant, dans les études épidémiologiques, l'augmentation du eNO est associée aux particules intérieures et non aux particules extérieures chez l'enfant [26].

Pour les particules de bois, on dispose de peu d'informations à l'heure actuelle, pour savoir si celles-ci ont un effet toxique ou non sur les voies respiratoires comme les particules fines provenant du trafic automobile [27]. Chez l'animal, l'injection d'OA avec ou sans particules de bois augmente la réponse IgE spécifique au même niveau que la réponse obtenue avec des particules standard mixtes du trafic automobile, mais moins que les particules diesel [28].

De façon générale, les particules entraînent un effet adjuvant général sur la réponse immunitaire tant Th1 que Th2, la polarisation préférentielle vers la réponse Th2 observée avec les particules diesel étant liée à la présence d'hydrocarbures polycycliques à leur surface [29].

5. Les endotoxines (LPS)

Les LPS sont ubiquitaires dans notre environnement et ont été mises en évidence initialement en milieu agricole [30] puis en milieu urbain à l'intérieur, dans la poussière de maison [31], sur les particules à l'extérieur, ainsi que dans l'eau du robinet et dans le lait [32].

Les études expérimentales concernant l'aspect pro- ou anti-inflammatoires des LPS en association avec l'allergène sont contradictoires.

Chez l'animal, l'administration de LPS et d'allergène type OA montre des résultats variables suivant l'administration des LPS avant la sensibilisation ou non et la dose utilisée. En cas d'exposition aux LPS avant la sensibilisation à l'OA chez la souris, la sensibilisation diminue, avec une atténuation de la réponse éosinophilique, de l'interleukine-4 et -5 dans le LBA, de la sensibilisation sérique IgE à l'OA, et de l'hyperréactivité bronchique [33]. En cas d'exposition concomitante aux LPS et à l'OA, la réponse varie. Si le taux de LPS est faible (0,1 µg), on observe une réponse de type Th2. Si le taux de LPS est élevé (100 µg), on observe une réponse de type Th1 [34]. Enfin, en cas d'exposition aux LPS après la sensibilisation allergénique, on obtient une augmentation de la réaction inflammatoire à neutrophiles et à éosinophiles [35].

Si l'allergène utilisé est un allergène commun de l'environnement, comme la blatte [36], le chat [37], ou l'*Aspergillus* [38], on retrouve lors de l'utilisation simultanée avec du LPS, même avec des valeurs faibles, une augmentation de la réponse. Ces derniers allergènes, par leur activité protéasique [39], pénètrent l'épithélium respiratoire, ce qui entraîne la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

Chez l'homme, la contamination fortuite de l'allergène *ragweed* par des endotoxines augmente la réponse à neutrophiles et diminue la réponse à éosinophiles dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) [40]. Le test de provocation nasale pratiqué avec un allergène d'acarien sans endotoxine, avec du LPS à 1 µg, puis avec l'association des deux, augmente dans ce dernier cas la réaction inflammatoire avec une augmentation des neutrophiles et des éosinophiles dans le lavage nasal huit heures après [41]. Une exposition pendant quatre heures à 500 ng de LPS augmente l'hyperréactivité bronchique spécifique aux acariens chez des asthmatiques atopiques [42]. En revanche, l'exposition à 5 µg de LPS 24 heures avant un test de provocation au chat n'entraîne aucune modification des symptômes d'asthme immédiat ou retardé [43].

Les études épidémiologiques en milieu agricole où les concentrations de LPS sont élevées dans la poussière ou dans l'air en milieu professionnel retrouvent un effet protecteur des LPS pour l'atopie et le rhume des foins [44-46], d'autant plus que l'exposition présente aux LPS a également eu lieu en prénatal [47,48]. Cet effet est aussi retrouvé pour les fermiers exposés uniquement à l'âge adulte, lorsque le taux de LPS dans l'air dépasse 35 EU/m³ [49].

Les études épidémiologiques cherchant à corréler la présence de LPS dans la poussière de maison et l'asthme sont discordantes surtout en milieu urbain où la concentration de LPS est peu élevée [50]. En revanche, en milieu rural, les études récentes semblent montrer que les LPS sont associées uniquement à l'asthme non atopique. Dans une étude transversale pratiquée chez des enfants d'âge scolaire en milieu agricole, Braun-Fahrlander et al. retrouvent un effet protecteur pour les sifflements non atopiques, mais au contraire une association entre les LPS du matelas et les sifflements non atopiques [44]. Dans une étude chez des fermiers norvégiens, la concentration de LPS dans l'air, mesurée avec des capteurs personnels, est associée aux sifflements et à l'hyperréactivité bronchique non spécifique chez les non atopiques [49]. Cela est corroboré dans une étude prospective de nouveau-nés à risque d'atopie en milieu urbain suivis jusqu'à l'âge de trois ans, où Ryan et al. retrouvent un effet adjuvant de l'exposition aux endotoxines de la poussière du domicile et l'exposition aux particules liées au trafic automobile sur les sifflements persistants non atopiques à l'âge de trois ans [51].

L'interaction gène-environnement apparaît importante dans les études épidémiologiques concernant la présence d'endotoxines dans la poussière et l'atopie en milieu urbain, qui donnent des résultats discordants [52]. En revanche, quatre études retrouvent un effet protecteur des endotoxines à doses élevées sur l'atopie chez les sujets homozygotes CC dans la zone promotrice du gène CD14 en -159, ce qui représente un peu plus d'un quart de la population [52].

En conclusion, les interactions allergènes-polluants intérieurs existent indiscutablement, mais leurs effets dans la vie réelle ne sont pas simples à apprécier.

Elles dépendent notamment de la dose, de la période d'exposition et de l'interaction gène-environnement. Enfin, les données expérimentales de l'interaction chronique des

allergènes et des polluants sont très mal connues, car s'y ajoute en plus le phénomène de tolérance.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Wallace LA, Mitchell H, O'Connor GT, Neas L, Lippmann M, Kattan M, et al. Particle concentrations in inner-city homes of children with asthma: The effect of smoking, cooking, and outdoor pollution. *Environ Health Perspect* 2003;111:1265–72.
- [2] Jinot J, Bayard S. Respiratory health effects of passive smoking: Epa's weight-of-evidence analysis. *J Clin Epidemiol* 1994;47:339–49 [333–351; discussion].
- [3] Rumold R, Jyrala M, Diaz-Sanchez D. Secondhand smoke induces allergic sensitization in mice. *J Immunol* 2001;167:4765–70.
- [4] Diaz-Sanchez D, Rumold R, Gong Jr H. Challenge with environmental tobacco smoke exacerbates allergic airway disease in human beings. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:441–6.
- [5] Lannero E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (bamse). *Respir Res* 2006;7:3.
- [6] Raherison C, Penard-Morand C, Moreau D, Caillaud D, Charpin D, Kopferschmitt C, et al. Smoking exposure and allergic sensitization in children according to maternal allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:351–7.
- [7] Keil T, Lau S, Roll S, Gruber C, Nickel R, Niggemann B, et al. Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: Longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy* 2009;64:445–51.
- [8] Li H, Romieu I, Sienra-Monge JJ, Ramirez-Aguilar M, Estela Del Rio-Navarro B, Kistner EO, et al. Genetic polymorphisms in arginase I and II and childhood asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:119–26.
- [9] Kabesch M, Hoefler C, Carr D, Leupold W, Weiland SK, von Mutius E. Glutathione S transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma. *Thorax* 2004;59:569–73.
- [10] Tarkowski M, Gorski P. Increased ige antiovalbumin level in mice exposed to formaldehyde. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106:422–4.
- [11] Riedel F, Hasenauer E, Barth PJ, Kozirowski A, Rieger CH. Formaldehyde exposure enhances inhalative allergic sensitization in the guinea pig. *Allergy* 1996;51:94–9.
- [12] Garrett MH, Hooper MA, Hooper BM, Rayment PR, Abramson MJ. Increased risk of allergy in children due to formaldehyde exposure in homes. *Allergy* 1999;54:330–7.
- [13] Kita T, Fujimura M, Myou S, Ishiura Y, Abo M, Katayama N, et al. Potentiation of allergic bronchoconstriction by repeated exposure to formaldehyde in guinea-pigs in vivo. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1747–53.
- [14] Sadakane K, Takano H, Ichinose T, Yanagisawa R, Shibamoto T. Formaldehyde enhances mite allergen-induced eosinophilic inflammation in the murine airway. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2002;21:267–76.
- [15] Ezratty V, Bonay M, Neukirch C, Orset-Guillossou G, Dehoux M, Koscielny S, et al. Effect of formaldehyde on asthmatic response to inhaled allergen challenge. *Environ Health Perspect* 2007;115:210–4.
- [16] Casset A, Marchand C, Purohit A, le Calve S, Uring-Lambert B, Donnay C, et al. Inhaled formaldehyde exposure: Effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. *Allergy* 2006;61:1344–50.
- [17] Rumchev KB, Spickett JT, Bulsara MK, Phillips MR, Stick SM. Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *Eur Respir J* 2002;20:403–8.
- [18] Flamant-Hulin M, Caillaud D, Sacco P, Penard-Morand C, Annesi-Maesano I. Air pollution and increased levels of fractional exhaled nitric oxide in children with no history of airway damage. *J Toxicol Environ Health* 2010;73:272–83.
- [19] Flamant-Hulin M, Caillaud D, Annesi-Maesano I. Indoor air pollution and asthma: Variations between rural and urban area. *Indoor Air* 2010 (Accepté avec modifications mineures).
- [20] Smedje G, Norback D. Incidence of asthma diagnosis and self-reported allergy in relation to the school environment – a four-year follow-up study in schoolchildren. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:1059–66.
- [21] Strand V, Rak S, Svartengren M, Bylin G. Nitrogen dioxide exposure enhances asthmatic reaction to inhaled allergen in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:881–7.
- [22] Barck C, Lundahl J, Hallden G, Bylin G. Brief exposures to NO2 augment the allergic inflammation in asthmatics. *Environ Res* 2005;97:58–66.
- [23] Linaker CH, Chauhan AJ, Inskip H, Frew AJ, Sillence A, Coggon D, et al. Distribution and determinants of personal exposure to nitrogen dioxide in school children. *Occup Environ Med* 1996;53:200–3.
- [24] Linaker CH, Chauhan AJ, Inskip HM, Holgate ST, Coggon D. Personal exposures of children to nitrogen dioxide relative to concentrations in outdoor air. *Occup Environ Med* 2000;57:472–6.
- [25] Long CM, Suh HH, Kobzik L, Catalano PJ, Ning YY, Koutrakis P. A pilot investigation of the relative toxicity of indoor and outdoor fine particles: In vitro effects of endotoxin and other particulate properties. *Environ Health Perspect* 2001;109:1019–26.
- [26] Koenig JQ, Mar TF, Allen RW, Jansen K, Lumley T, Sullivan JH, et al. Pulmonary effects of indoor- and outdoor-generated particles in children with asthma. *Environ Health Perspect* 2005;113:499–503.
- [27] Naeher LP, Brauer M, Lipsett M, Zelikoff JT, Simpson CD, Koenig JQ, et al. Woodsmoke health effects: A review. *Inhal Toxicol* 2007;19:67–106.
- [28] Samuelsen M, Nygaard UC, Lovik M. Allergy adjuvant effect of particles from wood smoke and road traffic. *Toxicology* 2008;246:124–31.
- [29] Granum B, Lovik M. The effect of particles on allergic immune responses. *Toxicol Sci* 2002;65:7–17.
- [30] Caillaud D, N'Guyen L, Porthault E, Aiache J. Les endotoxines en pathologie respiratoire agricole. *Rev Fr Allergol* 1996;36(8):946–9.
- [31] Park JH, Spiegelman DL, Burge HA, Gold DR, Chew GL, Milton DK. Longitudinal study of dust and airborne endotoxin in the home. *Environ Health Perspect* 2000;108:1023–8.
- [32] Lapa e Silva JR, Possebon da Silva MD, Lefort J, Vargaftig BB. Endotoxins, asthma, and allergic immune responses. *Toxicology* 2000;152:31–5.
- [33] Delayre-Orthez C, Becker J, de Blay F, Frossard N, Pons F. Exposure to endotoxins during sensitization prevents further endotoxin-induced exacerbation of airway inflammation in a mouse model of allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:298–304.
- [34] Eisenbarth SC, Piggott DA, Huleatt JW, Visintin I, Herrick CA, Bottomly K. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med* 2002;196:1645–51.
- [35] Tulic MK, Wale JL, Holt PG, Sly PD. Modification of the inflammatory response to allergen challenge after exposure to bacterial lipopolysaccharide. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22:604–12.
- [36] Kulhankova K, George CL, Kline JN, Snyder JM, Darling M, Field EH, et al. Early-life co-administration of cockroach allergen and endotoxin augments pulmonary and systemic responses. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1069–79.
- [37] Ormstad H, Groeng EC, Duffort O, Lovik M. The effect of endotoxin on the production of ige, ige1 and ige2a antibodies against the cat allergen fel d 1 in mice. *Toxicology* 2003;188:309–18.
- [38] Pirie RS, Dixon PM, McGorum BC. Endotoxin contamination contributes to the pulmonary inflammatory and functional response to *Aspergillus fumigatus* extract inhalation in heaves horses. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1289–96.
- [39] Kheradmand F, Kiss A, Xu J, Lee SH, Kolattukudy PE, Corry DB. A protease-activated pathway underlying Th cell type 2 activation and allergic lung disease. *J Immunol* 2002;169:5904–11.
- [40] Hunt LW, Gleich GJ, Ohnishi T, Weiler DA, Mansfield ES, Kita H, et al. Endotoxin contamination causes neutrophilia following pulmonary allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1471–5.
- [41] Eldridge MW, Peden DB. Allergen provocation augments endotoxin-induced nasal inflammation in subjects with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:475–81.
- [42] Boehlecke B, Hazucha M, Alexis NE, Jacobs R, Reist P, Bromberg PA, et al. Low-dose airborne endotoxin exposure enhances bronchial respon-

- siveness to inhaled allergen in atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1241-3.
- [43] Sohy C, Pons F, Casset A, Chesnard MP, Lieutier-Colas F, Meyer P, et al. Low-dose endotoxin in allergic asthmatics: Effect on bronchial and inflammatory response to cat allergen. *Clin Exp Allergy* 2006;36:795-802.
- [44] Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
- [45] Portengen L, Preller L, Tielen M, Doekes G, Heederik D. Endotoxin exposure and atopic sensitization in adult pig farmers. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:797-802.
- [46] Smit LA, Heederik D, Doekes G, Blom C, van Zweden I, Wouters IM. Exposure-response analysis of allergy and respiratory symptoms in endotoxin-exposed adults. *Eur Respir J* 2008;31:1241-8.
- [47] Douwes J, Cheng S, Travier N, Cohet C, Niesink A, McKenzie J, et al. Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *Eur Respir J* 2008;32:603-11.
- [48] Ege MJ, Herzum I, Buchele G, Krauss-Etschmann S, Lauener RP, Roponen M, et al. Prenatal exposure to a farm environment modifies atopic sensitization at birth. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:407-12. 412e401-404.
- [49] Smit LA, Heederik D, Doekes G, Lammers JW, Wouters IM. Occupational endotoxin exposure reduces the risk of atopic sensitization but increases the risk of bronchial hyperresponsiveness. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;152:151-8.
- [50] Caillaud D, Evrard B, Laurichesse H, Souweine B. Role of indoor endotoxins in asthma symptoms. *Rev Fr Allergol* 2010;50.
- [51] Ryan PH, Bernstein DI, Lockey J, Roponen T, Levin L, Grinshpun S, et al. Exposure to traffic-related particles and endotoxin during infancy is associated with wheezing at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1068-75.
- [52] Simpson A, Martinez FD. The role of lipopolysaccharide in the development of atopy in humans. *Clin Exp Allergy* 2010;40(2): 209-23.