



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



SÉRIE « POLLENS ET POLLINOSES » / Coordonnée par D. Charpin

Allergie au pollen de cyprès



Cypress pollen allergy

D. Charpin^{a,*}, M. Calleja^b, C. Pichot^c, V. Penel^d,
B. Hugues^e, P. Poncet^f

^a Inserm UMR 600, CNRS UMR 6212, service de pneumologie-allergologie, clinique des bronches, allergie et sommeil, Aix-Marseille université, chemin des Bourrelly, 13015 Marseille, France

^b Institut des hautes études de la vigne et du vin, Montpellier SupAgro, 34060 Montpellier, France

^c Unité de recherches forestières méditerranéennes, Inra, 84914 Avignon cedex 9, France

^d Laboratoire des pollens et du micro-environnement, 26001 Valence cedex, France

^e Allergologue libéral, 75005 Salon-de-Provence, France

^f ESPCI ParisTech UMR CNRS 7195, LSABM, Paris, France

Reçu le 9 juillet 2012 ; accepté le 17 août 2013

Disponible sur Internet le 8 novembre 2013

MOTS CLÉS

Allergie ;
Pollen ;
Cyprès ;
Pollinoses ;
Santé

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, *Juniperus oxycedrus*, *communis* et Thuya. *Juniperus 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

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : denis-andre.charpin@ap-hm.fr (D. Charpin).

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 conjunctivite est le plus invalidant. Une allergie croisée avec la pêche 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.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS pour la SPLF.

KEYWORDS

Allergy;
Pollen;
Pollinosis;
Cypress;
Health

Summary Cypress belongs to the Cupressaceae family, which includes 140 species with non-deciduous foliage. The most important genera in allergic diseases are *Cupressus sempervirens* or Green cypress, *Cupressus arizonica* or Blue cypress, *Juniperus oxycedrus*, *Juniperus communis* and Thuya. Because *J. oxycedrus* pollinates in October, *C. sempervirens* in January and February, *C. arizonica* in February and March, *J. communis* in April, the symptomatic period is long-lasting. Because of global warming, the pollination period is tending to last longer and *Cupressaceae* species are becoming established further the north. In Mediterranean countries, cypress is by far the most important pollinating species, accounting for half of the total pollination. The major allergens belong to group 1. The other allergens from cypress and Juniper share 75 to 97% structural homology with group 1 major allergens. The prevalence of cypress allergy in the general population ranges from 5% to 13%, according to exposure to the pollen. Among outpatients consulting an allergist, between 9 and 35%, according to different studies, are sensitized to cypress pollen. Repeated cross-sectional studies performed at different time intervals have demonstrated a threefold increase in the percentage of cypress allergy. Risk factors include a genetic predisposition and/or a strong exposure to pollen, but air pollutants could play a synergistic role. The study of the natural history of cypress allergy allows the identification of a subgroup of patients who have no personal or family history of atopy, whose disease began later in life, with low total IgE and often monosensitization to cypress pollen. In these patients, the disease is allergic than rather atopic. In the clinical picture, rhinitis is the most prevalent symptom but conjunctivitis the most disabling. A cross-reactivity between cypress and peach allergy has been demonstrated. The pharmacological treatment of cypress allergy is not different from that for other allergies. Hyposensitization has been used, at first by injection, but nowadays mostly through the sublingual route, but clinical trials have included few patients. Avoidance can be implemented at the individual level but also at the community levels using alternative plants, low-pollinating cypresses or by trimming hedges prior to pollination.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of SPLF.

Le cyprès est le nom général donné aux espèces de cupressacées appartenant au genre *Cupressus*. Ce nom viendrait de son origine chypriote. La racine du mot a également été attribuée à un personnage de la mythologie grecque nommé Cyparissos. Ce dernier a demandé aux dieux de verser des larmes éternelles après la mort de son cerf favori. Transformé en cyprès, il est devenu le symbole de tristesse et d'arbre des morts.

L'allergie au pollen de cyprès a été décrite pour la première fois en Afrique du Sud en 1946 [1] et en France en 1962 [2], époque où elle avait une réputation de rareté. Du fait de l'explosion de sa fréquence, elle a fait l'objet ces dernières années d'importantes recherches. Dans cette mise au point, nous envisagerons successivement un rappel botanique concernant cette espèce végétale, les allergènes identifiés à ce jour, l'épidémiologie de cette pollinose, les aspects cliniques, son traitement et sa prévention.

Rappel botanique et palynologique

Les cupressacées

Les cupressacées constituent, au sein des gymnospermes, la famille la plus fortement représentée à travers le monde. Cette famille est aujourd'hui composée de plus de 140 espèces distribuées dans les hémisphères nord et sud. Les arbres et arbustes de cette famille sont reconnaissables par leur feuillage persistant constitué d'écailles imbriquées et compactes. À grande majorité des cupressacées sont monoïques, c'est-à-dire que les organes reproductifs mâles et femelles sont présents sur la même plante. Ils portent de petites fleurs incomplètes et unisexuées naissant sur de petits chatons strobiliformes, plus communément appelés cônes mâles et femelles. Les cônes mâles se composent de 3 à 10 sacs polliniques ou microsporanges qui, une fois

arrivés à maturité, libèrent dans l'air de grandes quantités de pollens.

Le genre *Cupressus*

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 *Cupressus 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 privatifs avec le développement des banlieues à partir des années 1970. 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 janvier-février pour ce qui concerne les cyprès bleu et en février-mars pour le cyprès vert. Ces deux 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, *Juniperus oxycedrus* ou cade qui émet ses pollens en général durant la seconde quinzaine d'octobre et *Oxycedrus 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 deux espèces partagent avec lui la majorité des allergènes.

Le pollen de cyprès

Lors de la pollinisation, les microsporanges des cupressacées se fendent longitudinalement et laissent échapper leurs grains de pollen. La moindre agitation des rameaux causée par le vent entraîne une chute si abondante de pollen qu'on la compare à une « pluie de soufre ». Les comptes polliniques sont aujourd'hui effectués, sous l'égide du Réseau national de surveillance aérobiologique, sur 54 sites de surveillance dont 7 se situent en région PACA où les concentrations de pollen de cupressacées sont particulièrement élevées. Le cyprès est indiscutablement le taxon pollinique le plus important à Marseille et à Nîmes, où il représente respectivement 40 % [3] et 32 % de tous les pollens recueillis dans l'année [4]. Une prévision quotidienne est aujourd'hui possible dans la région Languedoc-Roussillon grâce à un outil de cartographie spatiotemporelle du risque allergique basé sur des équations phénoménologiques et les prévisions météorologiques [5]. En Bourgogne, le pollen de cyprès occupe le 2^e rang. Entre 1980 et 2000, on a observé une progression des concentrations annuelles moyennes de 200 % à Lyon et de 67 % à Montpellier [6].

Le grain de pollen est de petite taille (25 à 30 µm). Ses caractères morphologiques permettent son identification : monade apolaire monopore de forme sphéroïdale ou allongée. Il a une paroi externe ou exine très mince. La paroi interne ou intine très épaisse et fortement stratifiée constitue la vraie barrière protectrice du contenu intrapolinique. Lors de l'hydratation du grain de pollen, l'intine se dilate fortement, l'exine se désagrége et les allergènes hydrosolubles migrent des parties intérieures vers les parties extérieures et sont rapidement libérés. Par ailleurs, le grain de pollen est entouré de nombreuses particules sphériques submicroniques, appelées orbicules, qui renferment l'allergène majeur du pollen de cyprès [7] et qui, du fait de leur taille très réduite, peuvent pénétrer profondément dans l'arbre bronchique.

- Il existe plus de 140 espèces de cupressacées.
- *Cupressus sempervirens* (ou cyprès de Provence, cyprès méditerranéen, cyprès commun ou cyprès d'Italie) émet ses pollens dans l'atmosphère en général aux mois de janvier et février.
- Plusieurs variétés de cupressacées entretiennent une forte présence pollinique tout au long de l'hiver, et il existe des allergies croisées avec *Juniperus oxycedrus* et *Oxycedrus communis*.
- Les concentrations de pollen de cupressacées sont particulièrement élevées.
- Une prévision quotidienne est aujourd'hui possible dans la région Languedoc-Roussillon.

Allergènes du pollen de cyprès

Le Tableau 1 rappelle quelles sont les principaux allergènes des cupressacées présentes en France. L'allergène majeur du pollen de cyprès, *Cup s 1*, d'un poids moléculaire de 43 kDa, est impliqué chez plus de 70 % des patients allergiques à ce pollen [8]. Il a une activité enzymatique de pectate-lyase, impliquée dans le développement du tube pollinique qui va aller féconder l'ovule. *Cup s 3* de poids moléculaire de 34 kDa est un allergène mineur de la classe des « thaumatine-like proteins » qui font partie des « pathogenesis-related proteins » ou PR-5 qui possèdent une activité antifongique. Les autres cupressacées possèdent des déterminants allergéniques homologues : *Cup a 1* pour *C. arizonica*, *Jun a 1* et *Jun v 1* pour le genévrier des montagnes et le genévrier asiatique, *Cha o 1* et *Cry j 1* pour le cyprès japonais et le cèdre du Japon. Ces pectate-lyases partagent entre elles une homologie de structure de 70 à 97 % [9]. De même, la protéine liant *Cup s 3* a une homologie de structure de 90 % avec *Cup a 3*, *Jun a 3* et *Cry j 3*.

À côté de ces protéines bien caractérisées, les protéines de la famille des polygalacturonases représentent un autre allergène majeur de plusieurs espèces de cupressacées [9]. Elles interviennent dans la maturation du grain de pollen et la croissance du tube pollinique. Elles constituent le second groupe d'allergènes pour les genévriers (*Jun a 2*), le cyprès japonais (*Cha o 2*) et le cèdre du Japon (*Cry j 2*) et viennent d'être identifiées parmi les

Tableau 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*.

Séquence de référence	Nom de l'allergène et pourcentage d'identité avec la séquence de référence												
								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	Ambroise Amb a 1	
Cup a 1 Cup s 1	100	96 100	91 96	75 80	81	97	95	51	50	46	46	45	
								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		
Jun a 2	97	100 ^a	100	71	82	35	36	33	47	45	43		
	Jun a 3					Pru av 2							
Jun a 3	100					45							
	Cup a 3	Cup s 3	Jun a 3										
Cup s 3	97	100	96										
	Cup a 3		Jun a 3	Cry j 3		Jun v 3	Pru av 2	Mal d 2					
Cua 3	100		95	81		94	45	45					
	Cup a 4		Jun 0 4	Ole e 8									
Cua 4	100		90	37									
	LTPs												
	Medicago			Picea abies	Pru p 3	Cor a 8	par j 1						
Cryptomeria japonica CJP8 (LTP)	44			47	(très faible)								
Arabido = Arabidopsis thaliana. ^a 100 % d'identité sur 12 peptides couvrant 68 % de la séquence de Jun a 2 (Shahali et al. résultats non publiés).													

Tableau 2 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, prick-tests	Communauté exposée : 2,4 % avaient des symptômes + test cutané positif au cyprès seul Communauté moins exposée : 0,6 %	[12]
2500 écoliers 9–12 ans (sud de la France)	Prick-tests	Communauté exposée : 9,6 % de tests cutanés positifs aux extraits de cyprès Communauté moins exposée : 2,7 %	[13]
3494 sujets vivant à Perugia (Italie centrale)	Questionnaire, prick-tests, 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	[14]
3034 consultants dans 17 centres d'allergologie de 14 pays	Tests cutanés	L'allergène cyprès de classe au 6 ^e rang des allergènes	[15]

allergènes de *Cupressus* [10]. Récemment, un nouvel allergène de *C. sempervirens*, d'un poids moléculaire de 14 kDa a été décrit [11]. Il est reconnu par un peu moins de 50 % des patients sensibilisés à *C. sempervirens*.

- L'allergène majeur du pollen de cyprès, *Cup s 1*, d'un poids moléculaire de 43 kDa, est impliqué chez plus de 70 % des patients allergiques à ce pollen.
- Il existe une grande homologie de structures entre les allergènes des diverses cupressacées.

Épidémiologie de la pollinose au cyprès

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

Seules quatre études dans la littérature entrent dans cette catégorie (Tableau 2). La première a été réalisée dans le sud-est de la France et a comparé, au début des années 1990, 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 deux 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 deux 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. Environ 2 % 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 [12].

La seconde enquête [13], 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. Parmi les enfants, 9,6 % 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 [14], 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, conclut 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 [15]. 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.

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 de 24 à 32 % en fonction de l'origine géographique des patients [16]. 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 [17]. 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 [18], les taux de sensibilisation sont beaucoup plus bas.

Une étude réalisée chez des consultants pédiatriques en Turquie retrouve 21 % d'enfants sensibilisés à ce pollen [19]. 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 [20].

Tableau 3 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	[27]
Italie centrale	Questionnaire, prick-tests	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	[30]
3057 patients de 12 centres (Italie)	Questionnaire, prick-tests aux genres <i>Cupressaceae</i> et <i>Taxodiaceae</i>	Test cutané positif dans 18% du groupe, 9,2% au nord, 28,2% au centre et 20,1% en Italie du sud	[18]
1397 patients de Latium (Italie centrale)	Questionnaire, prick-tests	Tests cutanés positifs au cyprès chez 9,3% en 1994–96 et 30,4% en 1999	[25]
1146 patients de Rome (Italie)	Questionnaire, prick-tests au <i>Cupressus sempervirens</i>	Tests cutanés positifs au cyprès chez 7,2% des patients en 1995 et 22% en 1998	[26]
Patients atteints d'asthme ou de rhinite allergique	Tests cutanés vis-à-vis de <i>Cryptomeria japonica</i>	Pourcentage de tests cutanés positifs pour <i>Cryptomeria japonica</i> de 12,5% en 1969 à 54,4% en 1998 chez asthmatiques et de 35,1% à 81,5% chez rhinites allergiques	[29]

Dans un groupe de patients allergiques sardes, le pourcentage de sensibilisés vis-à-vis du pollen de cyprès était de 13% [21]. Dans une récente étude sérologique [22], 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) [22]. 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%) [23].

Dans le domaine très voisin de l'allergie au cèdre du Japon qui appartient à la famille des Taxodiaceae, une étude épidémiologique à grande échelle a été réalisée [24]. 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.

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 [25], de 9,3% à 30,4% entre 1994 et 1999 dans la région de Rome [26], de 7,2 à 22,0% entre 1995 et 1998 dans la région du Latium en Italie [18], augmentation du taux de sensibilisation en Ligurie [27,28], enfin augmentation de 8,7% à 36,7% au Japon dans l'intervalle de 10 ans [29] (Tableau 3).

L'étude de Mari et al. [30] 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 [31], l'interaction avec les polluants générés par l'industrialisation et l'urbanisation [32], l'efficacité limitée des premiers extraits allergéniques disponibles pour le diagnostic [33,34], enfin le réchauffement climatique [35].

Facteurs de risque de l'allergie au pollen de cyprès

Le rôle de l'exposition pollinique ressort de l'étude de comparaison géographique de la pollinose au cèdre du Japon déjà citée [24]. Toutefois, comme on l'a signalé plus haut, on observe une dissociation entre d'une part, l'augmentation de la sensibilisation et de la pollinose au cyprès, d'autre part, l'évolution des comptes polliniques.

Outre les biais déjà signalés, la pollution atmosphérique chimique pourrait, comme l'avait déjà signalé Ishizaki et al. en 1987 [36] et Inoue et al. en 1990 [37], jouer un rôle de cofacteur. Cette notion trouve un support expérimental dans les études animales de Muranaka et al. qui montraient que la réponse immunitaire de la souris à l'ovalbumine était renforcée par la pré-exposition de l'animal aux particules diesel [38]. Les caractéristiques biophysiques et biochimiques de la paroi du pollen de cyprès jouent un rôle fondamental

Tableau 4 Sémiologie comparée dans l'allergie au pollen de cyprès et l'allergie au pollen de graminées [43].

	Groupe allergique au pollen de cyprès (n = 110)	Groupe allergique au pollen de graminées (n = 42)
Rhinite (%)	96,2	100
Conjonctivite (%)	86,7	100
Toux sèche (%)	16,5	0
Asthme (%)	38	38,4

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 [39].

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 japonaise [40], lors de la saison de pollinisation du cèdre du japon, le nombre de particules de moins de 2,5 µm en suspension augmente de manière significative à l'intérieur des locaux d'une crèche.

- La prévalence de l'allergie au pollen de cyprès est plus élevée dans les zones très exposées, mais celle de l'asthme reste comparable.
- La prévalence de la sensibilisation et de l'allergie au pollen de cyprès, une des principales causes des allergies respiratoires, est plus élevée chez les consultants pour allergie respiratoire et notamment dans les zones très exposées.
- On constate une augmentation de la part de l'allergie au cyprès parmi les causes de rhinite allergique.
- Les facteurs de risque de l'allergie au pollen de cyprès sont le degré d'exposition aux allergènes et de pollution atmosphérique chimique.

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 a montré [41] 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 al. [42] 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 [43] 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 deux groupes se différencient par le sex-ratio (proche de l'unité dans la pollinose au cyprès alors que les hommes sont surreprésentés dans la pollinose aux 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 [44] car ils n'ont pas souvent d'antécédent atopique personnel ou familial, leur maladie atteint également les deux 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 [45].

L'allergie au pollen de cyprès apparaît plus précocement dans la vie chez les sujets polysensibilisés que chez les sujets monosensibilisés et le taux d'IgE spécifiques est plus élevé dans ce premier groupe.

Les taux d'IgE totaux sont normaux chez les sujets monosensibilisés.

Les patients allergiques au pollen de cyprès se comportent plus comme des allergiques que comme des atopiques.

Aspects cliniques

D'après une étude postale japonaise déjà citée [24], 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 [43].

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 [46]. Dans l'étude citée plus haut [43], 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 (Tableau 4).

Concernant l'asthme, une étude espagnole [38] montre que l'association de l'asthme à une rhinite allergique est maximale avec les phanères animales (47 %), puis avec le pollen d'olivier (45 %), le pollen d'ambrosie (38 %), les autres pollens d'arbres (26 %), enfin le pollen de cyprès (9 %). Toutefois, une récente enquête montpelliéraine insiste sur la fréquence de l'asthme associé à la pollinose au cyprès [47]. Une autre enquête épidémiologique espagnole [48] montre que la sensibilisation vis-à-vis des pollens de cyprès n'est pas, contrairement à la sensibilisation vis-à-vis des pollens de graminées, un facteur de risque d'hospitalisation pour asthme en période pollinique. 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 ne semble pas pouvoir être médiée par une profiline ou une thaumatine [49]. Cette association a été décrite pour la première fois par l'équipe marseillaise [50], confirmée par l'équipe montpelliéraine [51], mais pas par les auteurs italiens [52]. Cette discordance pourrait tenir à une différence d'exposition dans les deux zones géographiques, avec une prédominance de *C. sempervirens* dans le sud-est de la France et de *C. arizonica* dans la région de Rome.

- Chez les allergiques au pollen de cyprès, la rhinite est plus fréquente que la conjonctivite, mais cette dernière est la plus invalidante.
- Les symptômes sont plus sévères dans l'allergie au pollen de cyprès que dans les autres allergies polliniques.
- La prévalence de l'asthme est la même dans l'allergie au pollen de cyprès et au pollen de graminées mais la toux sèche est beaucoup plus fréquente chez les allergiques au pollen de cyprès.
- Il pourrait exister une association entre l'allergie au pollen de cyprès et une allergie alimentaire vis-à-vis des Rosacées, notamment la pêche.

Traitement de l'allergie au pollen de cyprès

Traitement symptomatique

Il n'a rien de spécifique par rapport au traitement des autres pollinoses. Un essai thérapeutique récent utilisant un anti-histaminique de seconde génération a comporté, dans le bras actif, 28 % de sortie d'essai en relation avec une efficacité insuffisante [53].

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 5). 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.

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 en trouvera un exemple sur le site de l'Office Fédéral de météorologie et de climatologie suisse [66]. Il s'agit de s'informer par les media sur les comptes polliniques régionaux, d'éviter de faire sécher le linge à l'extérieur, de se laver les cheveux le soir de porter des lunettes de soleil en extérieur, de ne pas pratiquer de sport les jours de forte concentration en pollen, de fermer soigneusement les fenêtres en période pollinique, d'utiliser des aspirateurs à filtre et d'installer des filtres sur les fenêtres.

L'information pollinique peut être obtenue rétrospectivement sur le site du réseau national de surveillance aérobiologique [67]. Le site France des pollens [5] permet d'obtenir de véritables prévisions polliniques basées sur les prévisions météorologiques. Le linge [68] est chargé de pollens et le fait de le secouer ne permet pas de l'en débarrasser. Les portes et fenêtres jouent un rôle majeur dans la pénétration des pollens dans les logements [69]. Les cheveux jouent le rôle de capteur individuel de pollen [70] et pourraient représenter un excellent indicateur personnel d'exposition pollinique.

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 [71]. Enfin, la taille des haies avant la floraison permet de réduire le relargage pollinique dans l'atmosphère [72].

- Le traitement symptomatique de l'allergie au pollen de cyprès n'a rien de spécifique par rapport à celui des autres pollinoses.
- L'immunothérapie spécifique de l'allergie au pollen de cyprès semble efficace mais cela doit être confirmé par des études sur de plus grandes séries.
- Le traitement préventif repose sur l'éviction de l'allergène qui peut se faire aux niveaux individuel et collectif.

Tableau 5 Études en double insu, contrôlées versus placebo sur la désensibilisation spécifique aux pollens du cyprès, du cèdre du Japon et du cèdre des montagnes chez les patients allergiques.

Auteur (référence)	Nombre patients inclus	Extrait allergénique utilisé	Voie d'administration	Durée du traitement (mois)	Résultats principaux
Ariano et al. [54]	A:10, P:10	<i>Cupressus arizonica</i> non standardisé ou placebo, double insu	Sublinguale	12	Diminution symptômes, médicaments et réactivité nasale
Charpin et al. [55]	A:22, P:18	<i>Juniperus ashei</i> standardisé ou placebo	Sous-cutané	16	Diminution des scores de rhinite et conjonctivite
Vervloet et al. [56]	A:37, P:39	<i>Juniperus ashei</i> standardisé ou placebo	Sublinguale	16	Diminution des scores médicamenteux
	A:17, P:17	<i>Juniperus ashei</i> non standardisé (UPN) ou placebo	Sous-cutané	3	Pas de différence statistique significative
Miller et al. [57]	A:20, P:20	<i>Juniperus ashei</i> non standardisé (UPN) ou placebo	Sous-cutané	3	Diminution du score symptomatique quotidien
Pence et al. [58]	A:12, P:12	<i>Juniperus ashei</i> non standardisé (UPN) ou placebo	Sous-cutané	3	Diminution de la réponse cutanée retardée. Augmentation des IgG et IgG4
Fling et al. [59]	A:26, P:25	<i>Juniperus ashei</i> non standardisé ou placebo	Sous-cutané	6	Suppression de la réponse cutanée retardée. Efficacité comparable entre les patients mono et polysensibilisés
Parker et al. [60]	A:10, P:10	Mélange Cupressaceae non standardisé et pollens de <i>Taxodiaceae</i>	Sous-cutané	12	Amélioration clinique, diminution de la consommation de médicaments et de la réactivité nasale spécifique
Ariano et al. [61]	A:16, P:16	Cèdre du Japon non standardisé ou placebo	Sous-cutané	4	Diminution du score des symptômes médicamenteux?
Ito et al. [62]	A: 10, P:10	Extraits de pollen de <i>Cupressus arizonica</i> ou placebo, en double insu	Sublinguale	12	Réduction score symptômes, besoins médicamenteux et réactivité nasale au test de provocation
Demoly et al. [63]	A: 30, P: 30	Décapeptide conjugué	Intramusculaire	4	Pas de différence statistiquement significative
Ariano et al. [64]	A: 10, P: 10	Extraits de <i>Cupressus arizonica</i> ou placebo, en double insu	Sublinguale	12	Réduction scores symptômes et médicamenteux. Réduction réactivité nasale à l'allergène
Di Rienzo et al. [65]	A: 19, P: 15	Extraits de J Ashei ou placebo, en double insu	Sublinguale	3	Amélioration qualité de vie sans modifications scores symptômes et besoins médicamenteux

A: actif ; P: placebo ; UPN: unité de protéine nitrogénée.

POINTS ESSENTIELS

- L'allergie au cyprès a été reconnue relativement tardivement en France, en 1962 mais sa fréquence a depuis considérablement augmenté.
- Plusieurs facteurs pourraient expliquer l'augmentation de fréquence constatée de l'allergie aux pollens de cupressacées : amélioration des méthodes de détection, utilisation croissante des cyprès comme plante ornementale ou dans les haies, interaction avec les polluants environnementaux, faible efficacité des premiers extraits allergéniques disponibles pour le diagnostic et réchauffement climatique.
- Les sujets monosensibilisés aux allergènes de cyprès ne présentent pas de prédisposition et ne deviennent allergiques que du fait d'une forte exposition à ces allergènes.
- L'allergie au pollen de cyprès est cliniquement plus bruyante que les autres allergies polliniques.
- Le traitement de l'allergie au pollen de cyprès n'a rien de particulier.

Déclaration d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, D. Charpin a perçu des honoraires de la part des laboratoires Pfizer, Pierre Fabre, Novartis, un financement pour participation à un congrès de la part des laboratoires Chesi, Pfizer, Pierre Fabre, des subventions de recherche de la part des laboratoires Gsk, Astra-Zeneca, Almirall et des honoraires pour participation à un groupe d'experts de la part du laboratoire Novartis. Au cours des cinq dernières années, le Dr Hugues Bernard a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, de la part des laboratoires MSD, Pierre Fabre et Stallergènes. Les autres auteurs n'ont pas déclaré de lien d'intérêt en rapport avec le thème de cet article.

Références

- [1] Ordman D. Cypress pollinosis in South Africa. *S Afr Med J* 1945;19:142–6.
- [2] Panzani R. L'allergie respiratoire aux pollens de conifères. *Rev Fr Allergol* 1962;3:164–9.
- [3] Lamy E, Savournin C, Balansard G. Dix ans de comptes polliniques de cyprès à Marseille. *Allergol Immunol* 2001;33:103–4.
- [4] Fabre C, Navarro-Rouimi R. Pollinose aux Cupressacées. *Allergol Immunol* 2001;33:97–9.
- [5] www.france-pollen.com
- [6] Calleja M, Farrera I. Cypress: a new plague for the Rhône-Alpes region? *Allergol Immunol* 2003;35:92–6.
- [7] Suarez-Cervera M, Takayashi Y, Vega-Maray A, et al. Immunocytochemical localisation of Cry j 1, the major allergen of *Cryptomeria japonica* (taxodiaceae) in *Cupressus arizonica* and *Cupressus sempervirens* (Cupressaceae) pollen grains. *Sex Plant Reprod* 2003;16:9–15.
- [8] Shahali Y, Sutra JP, Haddad I, et al. Proteomics of cypress pollen allergens using double and triple one-dimensional electrophoresis. *Electrophoresis* 2012;33:462–9.
- [9] Di Felice G, Bartella B, Tinghino R, et al. *Cupressaceae* pollinosis: identification, purification and cloning of relevant allergens. *Int Arch Allergy Clin Immunol* 2001;125:280–9.
- [10] Shahali Y, Sutra JP, Haddad I, et al. Identification and characterization of a basic polygalacturonase as a major *Cupressus sempervirens* pollen allergen. *Allergy* 2011;66:526.
- [11] Shahali Y, Sutra JP, Peltre G, et al. IgE reactivity to common cypress (*C. sempervirens*) pollen extracts: evidence for novel allergens. *WAO J* 2010;3:59–64.
- [12] Charpin D, Hugues B, Mallea M, et al. Seasonal allergic symptoms and their relation to pollen exposure in Southeast France. *Clin Exp Allergy* 1993;23:435–9.
- [13] Charpin D. Epidemiology of cypress pollen allergy. *All Immunol* 2000;32:83–5.
- [14] Agea E, Bistoni O, Russano A, et al. The biology of cypress allergy. *Allergy* 2002;57:959–60.
- [15] Bousquet PJ, Burbach G, Heinzerling LM, et al. GA2LEN skin test study III: minimum battery of test inhalant allergens needed in epidemiological studies in patients. *Allergy* 2009;64:1656–62.
- [16] Geller-Bernstein C, Waisel Y, Lahoz C. Environment and sensitization to cypress in Israël. *All Immunol* 2000;31:92–3.
- [17] Italian Association of Aerobiology. An epidemiological study of *Cupressaceae* pollinosis in Italy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:287–92.
- [18] Fiorina A, Scordamaglia A, Guerra L, et al. Prevalence of allergy to cypress. *Allergy* 2002;57:861–2.
- [19] Guner S, Atici A, Cengizler I, et al. Inhalant allergens as a cause of respiratory allergy in east Mediterranean area, Turkey. *Allergol Immunopathol* 1996;24:116–9.
- [20] Sin AZ, Gulbahar O, Ardeniz O, et al. Prevalence of cypress pollen sensitization and its clinical importance in Izmir, Turkey, with cypress allergy assessed by nasal provocation. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:46–51.
- [21] Copula M, Carta G, Sessini F, et al. Epidemiologic investigation of the pollen allergy to *Cupressaceae* in a population at risk for atopy. *Pediatr Med Chir* 2006;28:91–4.
- [22] Scala E, Alessandri C, Bernardi ML, 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.
- [23] Bousquet PJ, Gallega MP, Dhivert-Donnadieu H, et al. Latex is not essential in a standardized skin prick test battery. *Allergy* 2005;60:407.
- [24] Okuda M. Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:288–96.
- [25] Papa G, Romano A, Quarantino D, et al. Prevalence of sensitization to *Cupressus sempervirens*: a 4-year retrospective study. *Sci Total Environ* 2001;10:83–7.
- [26] 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.
- [27] Ariano R, Passalacqua G, Panzani R, et al. Airborne pollens and prevalence of pollinosis in Western Liguria. A 10-year study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999;9:229–34.
- [28] 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.
- [29] Shida T, Akiyama K, Hasegawa M, et al. Change in skin test reactivity to common allergens in allergic patients over a 30-year period. Association with aero-allergen load. *Arerugi* 2000;49:1073–86.
- [30] Mari A, Di Felice G, Afferni C, et al. Cypress allergy: an underestimated pollinosis. *Allergy* 1997;52:354–5.
- [31] Caiaffa MF, Macchia L, Strada S, et al. Airborne Cupressaceae pollen in southern Italy. *Ann Allergy* 1993;71:45–50.
- [32] Bortenschlager S. Aspects of pollen morphology in the Cupressaceae. *Grana* 1990;29:129–38.

- [33] Ford SA, Baldo BA, Panzani R, et al. Cypress (*Cupressus sempervirens*) pollen allergens: identification by protein blotting and improved detection of specific IgE antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;95:178–83.
- [34] Di Felice G, Bartella B, Tinghino R, et al. Cupressaceae pollinosis: identification, purification and cloning of relevant allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:280–6.
- [35] Cecchi L, D'Amato G, Ayres JG, et al. Projections of the effects of climate change on allergic asthma: the contribution of aerobiology. *Allergy* 2010;65:1073–81.
- [36] Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R, et al. Studies of prevalence of Japanese cedar Pollinosis among residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy* 1987;58:265–70.
- [37] Inoue S, Sakaguchi M. Seroepidemiology of Japanese cedar pollinosis. In: Murakana M, Taniguchi M, editors. Ig E antibodies synthesis and environmental factors (in Japanese). Japan: Medical Tribune; 1990. p. 31–40.
- [38] Murakana M, Suzuki S, Koizumi K, et al. Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:616–23.
- [39] Shahali Y, Pourpak Z, Moin M, et al. Instability of the structure and allergenic protein content in Arizona cypress pollen. *Allergy* 2009;64:1773–9.
- [40] Yamamoto N, Nishikawa J, Sakamoto M, et al. 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.
- [41] Ramirez DA. The natural history of mountain cedar pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:88–93.
- [42] Bousquet J, Knani J, Hejjoui A, et al. Heterogeneity of atopy. I. Clinical and immunological characteristics of patients allergic to pollens. *Allergy* 1993;48:183–8.
- [43] Boutin-Forzano S, Gouitaa M, Hammou Y, et al. Personal risk factors for cypress pollen allergy. *Allergy* 2005;60:533–5.
- [44] Charpin D, Boutin-Forzano S, Gouitaa M. Cypress pollinosis: atopy or allergy? *Allergy* 2003;58:383–4.
- [45] 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.
- [46] Truong van ut C, Birnbaum J, Trébouchon F, et al. Connaissances et comportements de patients atteints de rhinite allergique lors d'une consultation de premier recours. *Rev Fr Allergol* 2012;52:429–36.
- [47] Caimmi D, Raschetti R, Pons P, et al. Epidemiology of cypress pollen allergy in Montpellier. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:280–5.
- [48] Galan I, Prieto A, Rubio M, et al. Association between airborne pollen and epidemic asthma in Madrid, Spain: a case-control study. *Thorax* 2010;65:398–402.
- [49] Caimmi D, Barber D, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Understanding the molecular sensitization for cypress pollen and peach in the Languedoc-Roussillon area. *Allergy* 2013;68:249–51.
- [50] Hugues B, Didierlaurent L, Charpin D. Cross-reactivity between cypress pollen and peach: a report of seven cases. *Allergy* 2006;61:1241–3.
- [51] Delimi B, Dhivert-Donnadieu H, Demoly P. Allergies cyprès-pêche: allergie croisée ou simple coïncidence. *Rev Fr Allergol Clin Immunol* 2007;47:350–4.
- [52] 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.
- [53] Macchia L, Caiaffa MF, Di poala R, et al. Second generation antihistaminic in the treatment of nasal allergic rhinitis due to *Parietaria* and cypress pollens. *Pharmacol Res* 2001;44:461–6.
- [54] 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.
- [55] Charpin D, Gouitaa M, Dron-Gonzalves M, et al. Immunotherapy with an aluminium hydroxide-adsorbed *Juniperus ashei* foreign pollen extract in seasonal indigenous cypress pollen rhinoconjunctivitis: a placebo-controlled study. *Int Arch Allergy Clin Immunol* 2007;143:83–91.
- [56] Vervloet D, Birnbaum J, Laurent P, et al. Safety and clinical efficacy of rush *Juniperus ashei* immunotherapy. *Allergy* 2003;58:228.
- [57] Miller FF, Smith RE, Lanson WJ. Repository emulsion therapy for mountain cedar pollinosis: a double-blind study. *J Allergy* 1964;35:7–11.
- [58] Pence HL, Mitchell DQ, Greely RL, et al. Immunotherapy for mountain cedar pollinosis. A double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:39–50.
- [59] Fling JA, Ruff ME, Martin ME, et al. Suppression of the late-cutaneous response by immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:101–9.
- [60] Parker W, Whisman B, Apaliski SJ, et al. The relation between late cutaneous responses and specific antibody responses with outcome of immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:163–70.
- [61] 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.
- [62] Ito Y, Takayashi Y, Fujita T, et al. Clinical effects of immunotherapy on Japanese cedar pollinosis in the season of cedar and cypress pollination. *Auris Nasus Larynx* 1997;24:163–70.
- [63] Demoly P, Persi L, Dhivert H, et al. immunotherapy with key-hole lampet hemocyanin-conjugated decapeptide vaccine in cypress pollen allergy. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1071–6.
- [64] 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.
- [65] Di Rienzo V, Pucci S, D'Alo S, 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.
- [66] <http://www.pollenundallergie.ch>
- [67] <http://www.pollens.fr>
- [68] Takahashi Y, Takano K, Suzuki M, et al. Two routes for pollen entering indoors: ventilation and clothes. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:382–8.
- [69] Jantunen J, Saarinen N. Intrusion of airborne pollen through open windows and doors. *Aerobiologia* 2009;25:193–201.
- [70] Penel V, de Clerq G. Personalized pollen counts using the pollinic content of patient's hair. *Aerobiol Monogr* 2011;25:223–33.
- [71] Pichot C, Liens B, Nava JL, et al. Cypress surrogate mother produce haploid progeny from alien pollen. *Genetics* 2008;178:379–83.
- [72] Charpin D, Pichot C, Calleja M. Trimming cypress tree hedges and its effects on subsequent pollination. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:259–60.