HAL
open science

Allergies respiratoires, pollens et polluants

Ghislaine Lacroix

To cite this version:

Ghislaine Lacroix. Allergies respiratoires, pollens et polluants. Archives des Maladies Professionnelles et de L'Environnement, 2005, 66, pp.584-591. ineris-00961897

HAL Id: ineris-00961897

https://ineris.hal.science/ineris-00961897

Submitted on 20 Mar 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Allergies respiratoires, pollens et polluants

G. Lacroix, INERIS

Résumé

Depuis 30 ans, une incidence accrue des allergies respiratoires est observée, notamment chez les enfants et les adolescents vivant dans les zones urbaines des pays industrialisés. Il est admis que cette augmentation est trop rapide pour être liée à des facteurs génétiques et que d'autres facteurs, notamment environnementaux (alimentation, mode de vie, contact avec des xénobiotiques…) sont impliqués. Les études épidémiologiques montrent que les polluants de l'air en particulier semblent jouer un rôle important dans l'incidence des allergies. Ils peuvent agir soit par action au niveau du système respiratoire, en provoquant une irritation, une inflammation, une augmentation de l'hyperréactivité bronchique non spécifique ou en potentialisant une réponse allergique pré-existante (effet adjuvant), soit par action au niveau des aéroallergènes, dont les pollens représentent la majeure partie. Les principaux effets observés expérimentalement sont une augmentation des déformations et fractures de l'enveloppe externe conduisant à une libération accrue de granules intracytoplasmiques, eux-mêmes allergisants et une modification quantitative et qualitative des allergènes. Peu de travaux ont toutefois clairement mis en évidence une augmentation du potentiel allergisant des pollens après exposition aux polluants. Une piste à explorer reste la libération plus importante des granules intrapolliniques qui, de part leur petite taille, pourraient augmenter la biodisponibilité des allergènes et donc la fréquence et la gravité des allergies respiratoires.

Summary

For 30 years, an increased incidence of respiratory allergy and asthma has been observed, particularly in children and young people living in urban areas of developed countries. A genetic origin is unlikely due to the rapidity of this increase and environmental factors (diet, lifestyle, exposure to xenobiotics…) should be involved. Epidemiological studies have shown that atmospheric pollutants may play a role. They could have an effect on the respiratory tract by inducing irritation, inflammation, airway hyperresponsiveness or enhancing respiratory allergies (adjuvant effect) or they could have an effect on the aeroallergens, in particular the pollens. Experimental studies have shown that pollen exposure to pollutants induce enhanced deformation or fracture of the external envelope linking to an enhanced liberation of intracytoplasmic allergenic granules and induce also a qualitative and quantitative modification of allergens. However, few experimental studies have shown that pollutant-exposed pollens are more allergenic that "clean" pollens. One important point to consider is the enhanced granule liberation by exposed pollens. Due to the small size of the granules, the allergen bioavailability may increase, leading to higher incidence of respiratory allergies.

Incidence des allergies respiratoires

Depuis plus de 30 ans, une augmentation constante de la fréquence des cas d'asthme et de rhinites allergiques est observée (1). Sont concernés essentiellement les sujets jeunes, de l'enfance jusqu'à 20-30 ans (2) et les habitants des grandes villes des pays développés (3, 4). Ces maladies atopiques sont déclenchées par divers aéroallergènes, dont les pollens représentent la majeure partie (5, 6).

Le tableau suivant regroupe les résultats d'un certain nombre d'études épidémiologiques (la liste n'est pas exhaustive), qui se sont intéressées à l'incidence des cas d'asthme et de rhinites allergiques chez les enfants et les adolescents (8-21 ans) sur un intervalle de temps compris entre 10 et 20 ans.

Tableau I – Prévalence des atopies respiratoires chez les enfants et les adolescents

Pays	Années d'études	Prévalence[1]	références
France	1968 → 1982	Asthme : 3,3 → 5,4 %	(7)
Royaume-Uni	1964 → 1989	Asthme : 4,1 → 10,2 % R.A. : 3,2 → 11,9 %	(8)
Suède	1971 → 1981	Asthme : 1,9 → 2,8 % R.A. : 4,4 → 8,4 %	(9)
Australie	1982 → 1992	Asthme : 12,9 → 19,3 %	(10)
Nouvelle-Zélande	1975 → 1989	Asthme : 26,2 → 34,0 %	(11)
Finlande	1926 → 1961 1966 → 1989 2003	Asthme : 0,02 → 0,08 % 0,29 → 1,79 % 3,45 %	(12) (13)
Danemark	1986 → 2001	Asthme : 5,3 → 11,7 %	(14)

R.A. : rhinites allergiques

[1] Evolution de la prévalence entre les deux années d'études indiquées dans la colonne précédente.

Toutes ces études s'accordent à mettre en évidence une augmentation importante de la fréquence des allergies respiratoires. L'étude finlandaise est intéressante car elle montre que cette tendance s'est accélérée depuis seulement une trentaine d'année.

A titre informatif, des rapports très récents mettent en évidence une stabilisation voire un déclin de la fréquence observée des cas d'asthme dans certains pays développés (15). Les raisons invoquées sont une meilleure prise en compte de la maladie asthmatique (détection plus précoce et pertinente, amélioration des traitements) et une diminution de la sévérité de l'asthme non liée à l'augmentation de la prise de corticoïdes inhalés. L'influence des facteurs environnementaux pourrait également avoir atteint un plateau chez les personnes sensibles.

Rôle potentiel de la pollution atmosphérique dans l'augmentation des allergies respiratoires

L'étiologie des allergies respiratoires et de l'asthme en particulier reste encore peu connue.

Il est certain que des facteurs génétiques sont impliqués (avoir des parents allergiques augmente les chances de développer soi-même un phénotype allergique). Toutefois, il est couramment admis que l'augmentation observée des cas d'allergies respiratoires est trop rapide pour être uniquement d'origine génétique.

En particulier, bien que les symptômes liés à ces affections coïncident avec la saison de pollinisation, il est maintenant bien établi qu'il n'existe pas de relation simple et directe entre ces deux phénomènes et que de nombreux autres facteurs, liés au mode de vie ou à l'environnement, doivent être pris en compte (16).

Parmi ceux-ci, les polluants atmosphériques semblent jouer un rôle important dans l'incidence des allergies et de la sensibilisation des populations (17-20). Ainsi, de nombreuses études épidémiologiques ont établi un lien entre le nombre de visites aux urgences pour asthme et les niveaux en certains polluants, notamment les dérivés soufrés (21). En Angleterre, la sensibilisation d'enfants à divers allergènes (acariens, pollens) apparaît plus importante en zone polluée qu'en zone non polluée (22). Enfin, des études épidémiologiques réalisées au Japon, ont montré que, pour une quantité similaire de pollen dans l'air, des riverains de voies à grande circulation bordées de cèdres développaient plus de rhino conjonctivites que des personnes vivant près de forêts de cèdres où le trafic est moins intense (13,2% contre 5,1%) (23). Ces études suggèrent que la différence de prévalence des rhino conjonctivites résulte de la pollution automobile, qui est le facteur prédominant dans les zones de forte incidence en atopie respiratoire.

L'environnement intérieur est certainement également un facteur important dans l'augmentation de la fréquence des maladies allergiques, sachant qu'un individu passe près de 90% de son temps à l'intérieur. La sensibilité cutanée à divers allergènes de l'air intérieur ou extérieur a été étudiée chez 222 enfants de 10-11 ans vivant dans deux quartiers londoniens, l'un situé dans une zone de fort trafic automobile et à niveau socio-économique faible, l'autre résidentiel. Il a été montré que la prévalence de la sensibilité cutanée aux allergènes d'acariens, de pollens et de blattes, était significativement plus élevée dans le quartier le plus pauvre et le plus pollué à Tower Hamlets (22)

Cette exacerbation des manifestations allergiques par les polluants atmosphériques peut s'expliquer par différents mécanismes :

1. Effets directs ou indirects des polluants sur l'appareil respiratoire,
2. Effets des polluants sur les aéroallergènes.

Effets des polluants sur l'appareil respiratoire

L'effet des polluants sur les voies aériennes est maintenant bien établi. De nombreuses études réalisées chez l'homme et l'animal ont montré que les polluants atmosphériques pouvaient notamment provoquer (24-30).

1. une irritation directe des voies aériennes hypersensibles induisant une bronchoconstriction (O_3, SO_2, aérosol acides, acétaldéhyde, benzaldéhyde),
2. une hyperréactivité bronchique spécifique ou non (O_3, NO_2),
3. une inflammation pulmonaire (O_3, NO_2, particules).

L'ensemble des manifestations précitées sont caractéristiques de la maladie asthmatique. Il est donc probable que l'action directe des polluants sur l'appareil respiratoire intervient de façon importante dans le déclenchement et l'aggravation des crises d'asthme. Par ailleurs, l'irritation des voies aériennes peut faciliter la pénétration des allergènes à travers les membranes cellulaires.

Par ailleurs, il a été montré que certains polluants (particules diesel, SO_2) pouvaient être à l'origine d'une potentialisation des manifestations allergiques chez les individus prédisposés (31, 32). Les travaux dans ce domaine ont surtout porté sur les particules diesel.

Une des premières études suggérant que les particules diesel pouvaient augmenter les réponses allergiques au niveau de l'appareil respiratoire est celle de Takafugi *et al*. (1987), qui ont montré que la réponse IgE chez des souris exposées par instillation intranasale à l'ovalbumine était plus importante lorsque des particules diesel étaient ajoutées à la solution d'ovalbumine.

Il a été montré que les particules diesel augmentaient la production d'IgE au niveau des muqueuses respiratoires chez l'homme. L'exposition de volontaires sains à 300 µg de particules diesel a augmenté significativement les niveaux en IgE dans le fluide nasal, suite à une augmentation du nombre de cellules secrétant des IgE et à une altération de l'expression des ARNm codant pour les IgE (33, 34). En comparaison, aucun effet n'a été noté sur la production d'IgG, d'IgA ou d'IgM. Bien que la plupart des études confirment ces observations, une étude chez la souris n'a pas montré d'augmentation de la production d'IgE en réponse aux particules diesel seules (35).

Les émissions diesel peuvent également stimuler la prolifération des éosinophiles. Les granules de ces cellules contiennent des chemokines, des leucotriènes et des protéines toxiques. La dégranulation des éosinophiles dans les muqueuses induit une inflammation bronchique et contribue aux symptômes de l'asthme (36).

L'exposition aux particules diesel peut également augmenter les niveaux en diverses cytokines et chemokines. Ces molécules sont des messagers chimiques clés dans le processus inflammatoire de l'asthme. Ainsi, des volontaires sains exposés par voie nasale à 150 µg de particules diesel mises en suspension dans une solution saline, ont exprimé des cytokines de type Th2 (c'est-à-dire impliquées dans les réactions allergiques) dans les cellules de la muqueuse nasale, 18 à 24 heures après exposition (33).

Bien que l'exposition aux particules diesel seules puisse promouvoir des effets sur certains paramètres de l'allergie, de nombreux travaux ont montré que l'action des particules diesel est potentialisée en présence d'allergène (effet adjuvant).

Des études par instillation nasale chez l'homme ont montré que l'exposition aux particules diesel (300 µg, correspondant grossièrement à la quantité inhalée en 1 à 3 jours à Los Angeles), conjointement à un allergène d'ambroisie, augmentait l'expression de toutes les cytokines de type Th2 dans le fluide nasal (37) et induisait une plus forte production d'IgE spécifiques de l'ambroisie, avec un maximum 4 jours après l'exposition (37, 38). Les niveaux d'IgG4 (une isoforme d'IgG qui est lié à l'expression des IgE) étaient également augmentés, sans modification des autres formes d'IgG.

Une étude novatrice a évalué la capacité des particules diesel à induire une réponse allergique envers un nouvel antigène chez des sujets atopiques non-fumeurs. Ces derniers ont été exposés à trois reprises à l'hémocyanine de patelle (KLH), un composé envers lequel les humains ne sont normalement pas sensibilisés. Vingt-quatre heures avant chaque exposition au nouvel antigène, les sujets étaient exposés par voie intranasale à 300 µg de particules diesel. Les personnes exposées seulement au KLH n'ont pas développé d'IgE contre cet antigène, alors que celles exposées en plus aux particules ont développé des IgE spécifiques au KLH ainsi que des niveaux élevés en IL-4 (39). Cette étude montre que les particules diesel peuvent induire une nouvelle sensibilisation allergique à un antigène.

Plus récemment, l'exposition durant 1 heure, de volontaires non allergiques à des émissions diesel (PM_{10}, 300µg/m^3), a montré une augmentation, au niveau de l'épithélium bronchique, de l'expression de l'IL-13, qui est une cytokine impliquée dans le développement de la réaction immunitaire de type Th2 (allergie), mais non de l'IL-18, qui est une cytokine impliquée dans la régulation de la réaction de type Th1 (résistance aux infections) (40).

Les études chez l'animal ont confirmé le fait que les particules diesel altéraient la production d'IgE spécifiques à un allergène. Chez la souris sensibilisée à l'ovalbumine, les particules diesel augmentent la production d'IgE anti-ovalbumine après instillations intranasales ou intratrachéales répétées (41). Elles augmentent également les réponses IgE spécifiques après des injections intrapéritonéales répétées de particules et d'allergène (ovalbumine ou pollen de cèdre du japon) (42). Chez la souris, l'instillation intranasale de particules diesel et d'ovalbumine induit une prolifération *in vitro* en réponse à l'ovalbumine et augmente la production d'IL-4, par rapport aux souris exposées à l'ovalbumine seule (43, 44). Des cobayes exposés aux particules diesel durant 5 semaines et sensibilisés une fois par semaine à l'ovalbumine, ont produit sept fois plus d'IgG anti ovalbumine que les animaux sensibilisés et exposés à l'air, indiquant que cette réponse n'est pas spécifique de la souris (45). Des résultats similaires ont été montrés chez le rat, où l'exposition conjointe à des particules et des grains de pollens de phléole, a induit des niveaux plus élevés en IgE et IgG sériques (46).

Les mécanismes d'action à l'origine de ces effets sont actuellement à l'étude. Le stress oxydant pourrait jouer un rôle important mais, en raison de la complexité des émissions diesel et des centaines de composés présents à la surface des particules, il est probable que d'autres mécanismes d'action soient en cause, surtout que certains effets des particules ne sont pas atténués par une exposition préalable aux antioxydants (47).

En plus de ces effets moléculaires, les particules diesel peuvent physiquement agir comme transporteurs d'allergènes, augmentant les doses de ces derniers au niveau pulmonaire. Enfin, la fraction ultrafine des particules diesel pourrait également exercer des effets indépendamment de sa composition chimique, en pénétrant les composants cellulaires tels que les mitochondries (47).

Effets des polluants sur les aéroallergènes

Le second mécanisme par lequel les polluants peuvent intervenir sur les manifestations allergiques est une action directe sur les aéroallergènes et notamment les pollens. Cette hypothèse est plus novatrice et en tout cas moins explorée.

Les grains de pollens présentent une structure relativement homogène. Ils se composent d'une double enveloppe (intine + exine) entourant le gamète mâle (fig. 1).

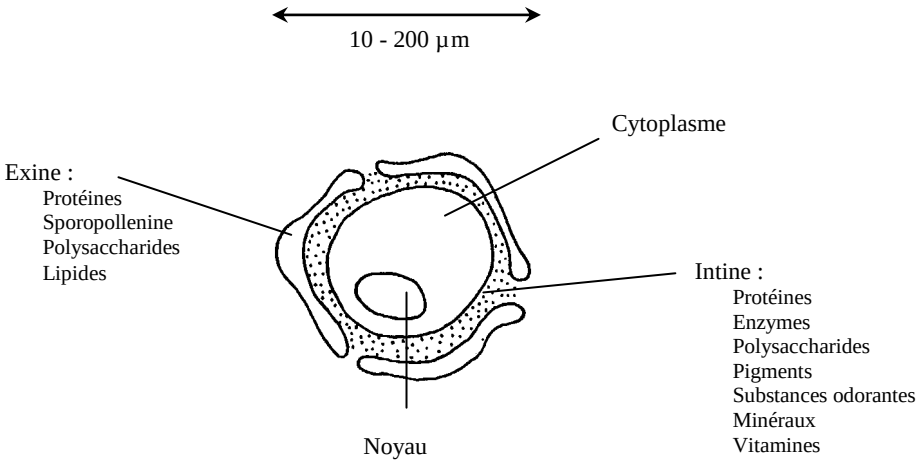
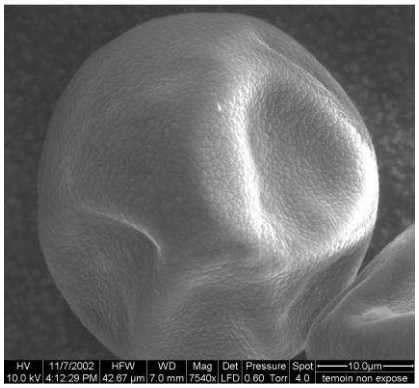


Figure 1 – Structure d'un grain de pollen, d'après Obtulowicz (48)

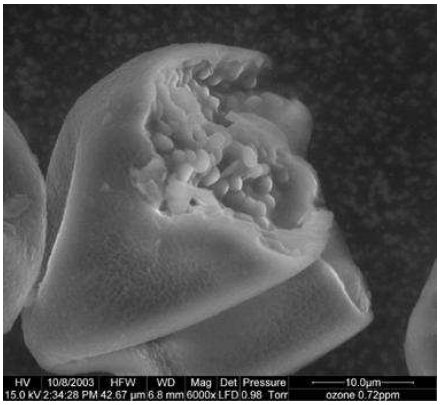
Les pollens allergisants sont en majorité anémophiles et ne dépassent pas 50 µm de diamètre (48). Les facteurs d'allergénicité sont le nombre et la taille des grains, les caractéristiques de leur surface (lisse ou collante), leur degré de flottaison dans l'air et les taux variables de protéines et d'allergènes. Ces derniers sont majoritairement présents au niveau des pores et des cavités de la surface (49). Les protéines de la paroi sont légèrement enrobées d'une couche lipidique mais elles sont très solubles (elles se déposent facilement sur la paroi nasale) et sensibles aux effets de la pollution lorsque les grains sont exposés à l'air (49).

Les grains de pollens sont capables de fixer de nombreux débris sur leur surface irrégulière. Ainsi, des poussières, des suies, des fragments de plantes étrangères et des minéraux ont été mis en évidence à la surface des grains de pollens (48). Ces débris sont susceptibles, non seulement d'influencer l'antigénicité et l'allergénicité des composants polliniques, mais également d'avoir des propriétés irritantes envers l'appareil respiratoire (48). Une étude plus récente a montré que des pollens recueillis près de routes à fort trafic étaient capables de secréter des quantités significatives de substances pro-inflammatoires (50).

Des travaux réalisés au sein de notre laboratoire ont montré que l'exposition de grains de pollen au NO_2 (2 ppm), à l'O_3 (0,1 ppm) ou au SO_2 (2 ppm) durant 4 heures, seuls ou en combinaison, augmentait la fréquence des déformations ou des fractures de l'enveloppe extérieure, induisant une libération de granules intra-polliniques (figure 2) (51). Par ailleurs, le pourcentage de pollens libérant spontanément leurs granules au contact de l'eau est significativement augmenté chez les pollens pré-exposés aux polluants.



Grain de pollen non traité



Grain de pollen exposé à l'ozone pendant 4h
Noter la présence de granules dans le pollen.

Figure 2. Effet de l'exposition aux polluants sur l'intégrité des grains de pollens (photos INERIS)

Des rats sensibilisés au pollen entier présentent une réponse allergique cellulaire et humorale aux granules, prouvant que ces derniers contiennent des allergènes (52). Lorsque les rats sont sensibilisés aux granules, la réponse allergique obtenue semble qualitativement identique à celle liée au pollen entier (reconnaissance des mêmes allergènes). Les granules se comporteraient donc comme des "mini-pollens" du point de vue de leur potentiel allergisant (53). Du fait de leur petite taille (3 µm contre 30 µm pour le pollen), ils sont susceptibles de pénétrer plus profondément dans les voies aériennes et d'augmenter la biodisponibilité des allergènes de pollens. Leur potentiel allergisant est donc loin d'être négligeable, et pourrait contribuer à l'augmentation de l'incidence des allergies respiratoires aux pollens. Les granules intrapolliniques ont d'ailleurs été mis en cause dans les épisodes d'asthme liés aux orages ("thunderstorm asthma"). Durant ces épisodes, les granules sont libérés par les pollens en contact avec l'eau de pluie. Ils sont transportés sur le front de l'orage par les vents violents et provoqueraient une augmentation importante des crises d'asthme chez les personnes prédisposées (5, 54).

Certains travaux ont montré par ailleurs que l'exposition de grains de pollens à divers polluants atmosphériques, modifiait la structure, la quantité et la qualité des protéines de pollen (49, 51). L'exposition *in vitro* de divers pollens (chêne rouge, fétuque et orme) au NO_2, SO_2 et CO augmente la concentration en acides-aminés libres, ces derniers étant en relation avec l'antigénicité du pollen (55). L'allergénicité est également modifiée par les polluants. Une intense irradiation UV induit une modification marquée de la mobilité électrophorétique de l'allergène principal de *Dactylus glomerata* Dac g1 (56) et l'ozone augmente le contenu en allergène du groupe 5 de *Lolium perenne* (57, 58).

Enfin, il convient de signaler que les polluants atmosphériques peuvent également affecter le pollen de façon indirecte, en agissant sur la plante elle-même. Il a été montré que des plantes croissant en milieu pollué produisaient des pollens de plus petite taille et fréquemment déformés par rapport à des plantes témoins (59).

La question se pose de savoir la conséquence de ces modifications sur le déclenchement et la gravité des manifestations allergiques. A notre connaissance, la relation entre l'exposition des grains de pollens à des polluants atmosphériques et le développement de la réaction allergique n'a été que très peu étudiée. Le développement de modèles animaux sensibilisés au pollen chez la souris (60, 61), le rat (46) ou le cobaye (62) permet d'envisager la réalisation de tels travaux.

Une équipe belge a ainsi montré que des grains de pollens de bouleau étaient plus immunogènes chez la souris s'ils avaient été recueillis dans une zone polluée par rapport à une zone non polluée (2). A l'inverse, nous avons montré, dans notre laboratoire, que des pollens pré-exposés durant 4 heures à différents polluants gazeux (0,1 ppm d'ozone, 2 ppm de NO_2 ou 2 ppm de SO_2) n'étaient pas plus allergéniques que des pollens exposés à l'air, dans un modèle de rat (51). Toutefois, le potentiel allergisant des granules est certainement à considérer et pourrait être un mécanisme par lequel les polluants de l'air joueraient un rôle dans l'exacerbation des allergies respiratoires.

Bibliographie

[1] Beasley R., Crane J., Lai C.K.W., Pearce N.: Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, *105* (2), S466-S472.

[2] Duchateau J.: Allergies et environnement. *Revue Médicale de Bruxelles*, 1998, *19*, A355-A357.

[3] Kogevinas M.: Occupational asthma in Europe and other industrialised areas. *Lancet*, 1999, *354* (9173), 166.

[4] Weiland S.K., vonMutius E., Hirsch T., Duhme H., Fritzsch C., Werner B., Husing A., Stender M., Renz H., Leupold W., Keil U.: Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J*, 1999, *14* (4), 862-870.

[5] Suphioglu C.: Thunderstorm asthma due to grass pollen. *Int Arch Allergy Immunol*, 1998, *116* (4), 253-260.

[6] Bousquet J., Demoly P., Vignola A.M., Godard P., Michel F.B.: Comprendre la maladie asthmatique. *Méd Sci*, 1999, *15*, 823-832.

[7] Perdrizet S., Neukirch F., Cooreman J., Liard R.: Prevalence of asthma in adolescents in various parts of France and its relationship to respiratory allergic manifestations. *Chest*, 1987, *91* (6 Suppl), 104S-106S.

[8] Ninan T.K., Russell G.: Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *Br Med J*, 1992, *304* (6831), 873-875.

[9] Aberg N.: Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin Exp Allergy*, 1989, *19* (1), 59-63.

[10] Peat J.K., Salome C.M., Woolcock A.J.: Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children. *Eur Respir J*, 1992, *5* (8), 921-929.

[11] Shaw R.A., Crane J., O'Donnell T.V., Porteous L.E., Coleman E.D.: Increasing asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population: 1975-89. *Arch Dis Child*, 1990, *65* (12), 1319-1323.

[12] Haahtela T., Lindholm H., Bjorksten F., Koskenvuo K., Laitinen L.A.: Prevalence of asthma in Finnish young men. *Br Med J*, 1990, *301* (6746), 266-268.

[13] Latvala J., von Hertzen L., Lindholm H., Haahtela T.: Trends in prevalence of asthma and allergy in Finnish young men: nationwide study, 1966-2003. *Br Med J*, 2005, *330* (7501), 1186-1187.

[14] Thomsen S.F., Ulrik C.S., Larsen K., Backer V.: Change in prevalence of asthma in Danish children and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004, *92* (5), 506-511.

[15] von Hertzen L., Haahtela T.: Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy*, 2005, *60* (3), 283-292.

[16] Davies R.J., Rusznak C., Devalia J.L.: Why is allergy increasing?--environmental factors. *Clin Exp Allergy*, 1998, *28 Suppl 6*, 8-14.

[17] Pauli G., Bessot J.C., Quoix E.: [Effect of the environment on the development of respiratory allergies]. *Rev Pneumol Clin*, 1989, *45* (6), 231-236.

[18] Rusznak C., Devalia J.L., Davies R.J.: The impact of pollution on allergic disease. *Allergy*, 1994, *49* (18 Suppl), 21-27.

[19] Koenig J.Q.: Air pollution and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, *104* (4), 717-722.

[20] vonMutius E.: The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, *105* (1), 9-19.

[21] Lebowitz M.D.: Epidemiological studies of the respiratory effects of air pollution. *Eur Respir J*, 1996, *9* (5), 1029-1054.

[22] Luczynska C.M., Walker L.A., Burney P.G.J.: Skin sensitivity in school children in two different areas of London. *Eur Respir J*, 1995, *8* (19), 250s.

[23] Ishizaki T., Koizumi K., Ikemori R., Ishiyama Y., Kushibiki E.: Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among the residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy*, 1987, *58* (4), 265-270.

[24] ATS: Health effects of outdoor air pollution. Part 2. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, *153* (2), 477-498.
[25] ATS: Health effects of outdoor air pollution. Part 1. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, *153*, 3-50.
[26] Chitano P., Hosselet J.J., Mapp C.E., Fabbri L.M.: Effect of oxidant air pollutants on the respiratory system: insights from experimental animal research. *Eur Respir J*, 1995, *8* (8), 1357-1371.
[27] Lacroix G., Tissot S., Rogerieux F., Beaulieu R., Cornu L., Gillet C., Robidel F., Lefevre J.P., Bois F.Y.: Decrease in ovalbumin-induced pulmonary allergic response by benzaldehyde but not acetaldehyde exposure in a Guinea pig model. *J Toxicol Environ Health A*, 2002, *65* (14), 995-1012.
[28] Sandström T.: Respiratory effects of air pollutants: experimental studies in humans. *Eur Respir J*, 1995, *8* (6), 976-995.
[29] Helleday R., Huberman D., Blomberg A., Stjernberg N., Sandstrom T.: Nitrogen dioxide exposure impairs the frequency of the mucociliary activity in healthy subjects. *Eur Respir J*, 1995, *8* (10), 1664-1668.
[30] Lacroix G., Tissot S., Rogerieux F., Robidel F., Cornu L., Gillet C., Beaulieu R., Lefèvre J.P., Lafon D.: Pulmonary effects of acetaldehyde or benzaldehyde exposure in ovalbumin-sensitized guinea-pigs. in *Eurotox*. 2000. London. Poster.
[31] Nel A.E., Diaz-Sanchez D., Ng D., Hiura T., Saxon A.: Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, *102* (4 Pt 1), 539-554.
[32] Riedel F., Kramer M., Scheibenbogen C., Rieger C.H.: Effects of SO2 exposure on allergic sensitization in the guinea pig. *J Allergy Clin Immunol*, 1988, *82* (4), 527-534.
[33] Diaz-Sanchez D., Tsien A., Casillas A., Dotson A.R., Saxon A.: Enhanced nasal cytokine production in human beings after in vivo challenge with diesel exhaust particles. *J Allergy Clin Immunol*, 1996, *98* (1), 114-123.
[34] Diaz-Sanchez D., Dotson A.R., Takenaka H., Saxon A.: Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *J Clin Invest*, 1994, *94* (4), 1417-1425.
[35] Ohta K., Yamashita N., Tajima M., Miyasaka T., Nakano J., Nakajima M., Ishii A., Horiuchi T., Mano K., Miyamoto T.: Diesel exhaust particulate induces airway hyperresponsiveness in a murine model: Essential role of GM-CSF. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, *104* (5), 1024-1030.
[36] Pandya R.J., Solomon G., Kinner A., Balmes J.R.: Diesel exhaust and asthma: Hypotheses and molecular mechanisms of action. *Environ Health Perspect*, 2002, *110*, 103-112.
[37] Diaz-Sanchez D., Tsien A., Fleming J., Saxon A.: Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol*, 1997, *158* (5), 2406-2413.
[38] Diaz-Sanchez D.: The role of diesel exhaust particles and their associated polyaromatic hydrocarbons in the induction of allergic airway disease. *Allergy*, 1997, *52* (38), 52-58.
[39] Diaz-Sanchez D., Garcia M.P., Wang M., Jyrala M., Saxon A.: Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, *104* (6), 1183-1188.
[40] Pourazar J., Frew A.J., Blomberg A., Helleday R., Kelly F.J., Wilson S., Sandstrom T.: Diesel exhaust exposure enhances the expression of IL-13 in the bronchial epithelium of healthy subjects. *Respir Med*, 2004, *98* (9), 821-825.
[41] Takafuji S., Suzuki S., Koizumi K., Tadokoro K., Miyamoto T., Ikemori R., Muranaka M.: Diesel-exhaust particulates inoculated by the intranasal route have an adjuvant activity for IgE production in mice. *J Allergy Clin Immunol*, 1987, *79* (4), 639-645.
[42] Muranaka M., Suzuki S., Koizumi K., Takafuji S., Miyamoto T., Ikemori R., Tokiwa H.: Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol*, 1986, *77* (4), 616-623.
[43] Fujimaki H., Nohara O., Ichinose T., Watanabe N., Saito S.: IL-4 production in mediastinal lymph node cells in mice intratracheally instilled with diesel exhaust particulates and antigen. *Toxicology*, 1994, *92* (1-3), 261-268.
[44] Fujimaki H., Saneyoshi K., Nohara O., Shiraishi F., Imai T.: Intranasal instillation of diesel exhaust particulates and antigen in mice modulated cytokine productions in cervical lymph node cells. *Int Arch Allergy Immunol*, 1995, *108* (3), 268-273.
[45] Kobayashi T.: Exposure to diesel exhaust aggravates nasal allergic reaction in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, *162* (2), 352-356.

[46] Steerenberg P.A., Dormans J.A.M.A., vanDoorn C.C.M., Middendorp S., Vos J.G., vanLoveren H.: A pollen model in the rat for testing adjuvant activity of air pollution components. *Inhal Toxicol*, 1999, *11* (12), 1109-1122.
[47] Riedl M., Diaz-Sanchez D.: Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, *115* (2), 221-228.
[48] Obtulowicz K.: Air pollution and pollen allergy. *Folia Med Cracov*, 1993, *34* (1-4), 121-128.
[49] Emberlin J.: The effects of air pollution on allergenic pollen. *Eur Respir Rev*, 1998, *8* (53), 164-167.
[50] Behrendt H., Beckert W.M.: Localization, release and bioavailability of pollen allergens: the influence of environmental factors. *Curr Opin Immunol*, 2001, *13* (6), 709-715.
[51] Motta A.: Effets de polluants atmosphériques gazeux sur l'allergénicité du pollen de *Phleum pratense* et sur la réponse allergique respiratoire, 2004, Thèse de Doctorat, *Paris VII. Denis Diderot, Paris*, 112 p.
[52] Motta A., Peltre G., Dormans J.A., Withagen C.E., Lacroix G., Bois F., Steerenberg P.A.: Phleum pratense pollen starch granules induce humoral and cell-mediated immune responses in a rat model of allergy. *Clin Exp Allergy*, 2004, *34* (2), 310-314.
[53] Motta A.C., Dormans J.A., Peltre G., Lacroix G., Bois F.Y., Steerenberg P.A.: Intratracheal instillation of cytoplasmic granules from Phleum pratense pollen induces IgE- and cell-mediated responses in the Brown Norway rat. *Int Arch Allergy Immunol*, 2004, *135* (1), 24-29.
[54] Marks G.B., Colquhoun J.R., Girgis S.T., Koski M.H., Treloar A.B., Hansen P., Downs S.H., Car N.G.: Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer. *Thorax*, 2001, *56* (6), 468-471.
[55] Ruffin J., Liu M.Y., Sessoms R., Banerjee S., Banerjee U.C.: Effects of certain atmospheric pollutants (SO2, NO2 and CO) on the soluble amino acids, molecular weight and antigenicity of some airborne pollen grains. *Cytobios*, 1986, *46* (185), 119-129.
[56] Peltre G., Derouet L., Cerceau-Larrival M.T.: Model treatments simulating environmental action on allergenic Dactylis glomerata pollen. *Grana*, 1991, *30* (59-61).
[57] Masuch G., Schoene K., Franz J.T., Müsken H., Bergmann K.C.: Histological alterations and increase of group 5 allergen in anthers and pollens of Lolium perenne caused by ozone. *Eur Respir J*, 1997, *10* (supplt 25), 246s.
[58] Masuch G., Franz J.T., Schoene K., Müsken H., Bergmann K.C.: Ozone increases group 5 allergen content of Lolium perenne. *Allergy*, 1997, *52*, 874-875.
[59] Omura M., Matsuta N., Morigutchi T., Kozaki I., Akihama T.: Variations in the physiological and genetic characteristics and pollen grain number in japanese pear depending on the growing conditions. *Bulletin of the Fruit Tree Research Station*, 1989, *16*, 11-24.
[60] Hartl A., Kiesslich J., Weiss R., Bernhaupt A., Mostbock S., Scheiblhofer S., Flockner H., Sippl M., Ebner C., Ferreira F., Thalhamer J.: Isoforms of the major allergen of birch pollen induce different immune responses after genetic immunization. *Int Arch Allergy Immunol*, 1999, *120* (1), 17-29.
[61] Wiedermann U., Jahn-Schmid B., Fritsch R., Bauer L., Renz H., Kraft D., Ebner C.: Effects of adjuvants on the immune response to allergens in a murine model of allergen inhalation: cholera toxin induces a Th1-like response to Bet v 1, the major birch pollen allergen. *Clin Exp Immunol*, 1998, *111* (1), 144-151.
[62] Nabe T., Shimizu K., Mizutani N., Saeki Y., Yamamura H., Takenaka H., Kohno S.: A new model of experimental allergic rhinitis using Japanese cedar pollen in guinea pigs. *Jpn J Pharmacol*, 1997, *75* (3), 243-251.