

Mise au point

Chien, cheval, rongeurs : peut-on encore désensibiliser à ces animaux ?

Dog, horse, rodents: Can we still recommend immunotherapy for patients allergic to these animals?

F. Lavaud ^{a,*}, J.-M. Perotin ^a, G. Dutau ^b

^a Service des maladies respiratoires et allergiques, CHU de Reims, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims cedex, France

^b 9, rue Maurice-Alet, 31400 Toulouse, France

Reçu le 13 mars 2012 ; accepté le 14 mars 2012

Disponible sur Internet le 3 mai 2012

Résumé

La désensibilisation aux phanères animaux de chien, cheval et divers rongeurs est pratiquée depuis des décennies mais doit trouver sa place dans le contexte de la médecine basée sur les preuves. En effet les extraits allergéniques sont insuffisamment standardisés, les protocoles non validés et les essais cliniques encore trop peu nombreux ou consistants. En raison de ce manque de rigueur les indications de ces désensibilisations restent discutées et limitées, mais pourraient certainement être réévaluées dans certains échecs thérapeutiques et tout particulièrement en pathologie professionnelle. La meilleure prise en charge thérapeutique demeure l'éviction du contact avec l'allergène.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Désensibilisation ; Immunothérapie ; Chien ; Cheval ; Rongeurs ; Phanères ; Allergie respiratoire

Abstract

Immunotherapy for allergies to dander from animals such as dogs, horses or rodents has been used for years but needs to be considered in context of evidence based medicine. In fact, animal dander allergenic extracts are not yet sufficiently standardized, treatment protocols have not been validated, and there are still too few clinical trials with adequate controls. Lacking rigor, the indications for immunotherapy are still limited and debatable. Nevertheless, when previous therapy has not been successful, the possibility of initiating immunotherapy should be considered, particularly in cases of occupational allergy. To date, the best management of most cases of allergies to animal dander remains avoidance of contact.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Dander allergy; Animals; Dog; Horse; Rodent; Immunotherapy

1. Introduction : des animaux de compagnie à la pathologie professionnelle

Animaux domestiques et nouveaux animaux de compagnie (NAC) ont un poids réel dans plusieurs domaines dans les pays occidentalisés et tout particulièrement en France, premier pays d'Europe pour la possession d'animaux de compagnie. On en compte ainsi plus de 61 millions et plus d'un foyer français sur deux possède un chien, un chat, un poisson rouge ou un rongeur. Il y aurait plus de dix millions de chats et plus de sept millions de chiens, chiffres en augmentation de plus de 18 %

depuis 2001. Le profil type du possesseur d'animal de compagnie est chef de famille, d'âge moyen 39 à 54 ans, commerçant, artisan, employé ou ouvrier, dans un foyer de plus de trois personnes. Les propriétaires d'animaux habitent surtout la moitié nord de la France, plus généralement le nord de l'Europe [1,2].

Cela a un impact économique et on estime que les dépenses relatives à ces animaux représentent 4,5 milliards d'euros dont 1,5 milliard d'euros liés à l'achat. Dans l'industrie agroalimentaire 20 000 emplois directs ou indirects sont concernés. Les dépenses vétérinaires sont en hausse de 72 % pendant la dernière décennie dont 11 % sont des dépenses liées à l'hygiène et aux soins médicaux (150 euros par mois pour les soins d'un chien atopique !). Si on y ajoute les frais de toilettage, de massage, d'ostéopathie, de gardiennage, voire les sites de

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : flavaud@chu-reims.fr (F. Lavaud).

rencontre. . . et les cimetières, avoir un animal de compagnie est un plaisir mais aussi un luxe onéreux. . . affectif oui, mais aussi investissement pécuniaire important. Quoiqu'il en soit Les patients allergiques à leur animal de compagnie sont le plus souvent très inquiets : leur souhait profond est de garder leur animal tout en bénéficiant d'un traitement qui soulage leurs symptômes.

Par ailleurs la gamme des animaux choisis pour être des compagnons fidèles s'est élargie avec les NAC acronyme défini en 1984 [3] comprenant des rongeurs divers, chinchillas, lapins, souris, rats, hamsters, cobayes, octodons, écureuils, gerbilles, chiens de prairie ; des carnivores, furets, fennecs, hermines, vison. . . et aussi mouffettes, cochons, reptiles divers, arthropodes, amphibiens, poissons, oiseaux et même mollusques. Parallèlement à l'acquisition de NAC on a vu apparaître de nouvelles allergies [4,5] et de nouvelles demandes de prise en charge thérapeutique par les patients.

Un autre aspect concerne la pathologie professionnelle. L'observatoire national des asthmes professionnels (ONAP) indique 1,9 % d'asthmes professionnels liés en France aux poils ou aux protéines animales [6]. Les 20 000 vétérinaires français sont bien sûr concernés et peuvent développer des allergies respiratoires aux phanères, plus rarement des allergies cutanées [7]. Sont également à risque d'allergie respiratoire les employés en animaleries et laboratoires, chercheurs, éleveurs mais également les agents de fourrières, bureaux d'hygiène, dératisateurs. . .

Le cheval pose un problème particulier. C'est un animal de loisir qui peut être assimilé à un animal de compagnie mais il est aussi élevé pour la production de viande, pour les sports équestres ou encore comme animal de trait. On estime qu'il y aurait en France près d'un million d'équidés et 47 000 professionnels sont concernés par l'élevage du cheval. La prise en charge des professionnels du cheval victime d'allergie respiratoire est problématique car la plupart souhaitent conserver leur activité dans un domaine où le reclassement est difficile, voire impossible.

2. Exposition aux allergènes

Les symptômes allergiques peuvent survenir dans plusieurs circonstances :

- l'animal est présent à domicile, les contacts sont étroits et quotidiens et la symptomatologie est per annuelle ;
- l'animal fait partie de l'environnement professionnel et les symptômes prennent un caractère professionnel, améliorés lors des congés mais pas toujours (rémanence des allergènes sur les vêtements en particulier pour le cheval), et récidivants ou aggravés à la reprise du travail ;
- l'animal n'est pas présent au domicile mais le patient est symptomatique lors de contacts épisodiques, loisirs, séjours en famille ou dans les locaux où l'animal est présent ou a été présent. C'est une situation difficile, mal contrôlée et difficile à prévenir. Les symptômes peuvent être légers ou sévères selon le contexte, rendant parfois impossible certains séjours chez des proches ;

- enfin les symptômes peuvent être plus anarchiques, non rythmés par des contacts apparents du fait de la présence d'allergènes à distance du lieu de résidence de l'animal. Ainsi, le seuil de sensibilisation à l'allergène majeur du chien Can f 1 [8] est dépassé dans de nombreux habitats sans chien [9] et le seuil clinique est atteint sur des textiles contaminés ou dans des lieux publics [10]. La prévalence de la sensibilisation au chien estimée en Europe par l'étude GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) se situe à 26,7 % pour l'Europe du Nord contre 13,20 % pour l'Europe du Sud, que le chien soit présent ou non au domicile [2]. Cela tient compte d'habitudes et de modes de contacts différents, le chien étant plus présent à l'intérieur des locaux et plus proche comme animal de compagnie en Europe du Nord.

Pour le cheval les données sont semblables. Une récente étude italienne a montré que 5,3 % des patients consultants pour une allergie respiratoire sont allergiques au cheval sans contact direct ou indirect avec l'animal [11]. Les patients étaient, par ailleurs, sensibilisés à d'autres mammifères, chat, chien ou lapin, absents du domicile, mais 9/113 étaient monosensibilisés. Dans cette cohorte, 60 patients n'avaient aucun contact direct ou indirect avec le cheval et les auteurs proposaient d'ajouter l'allergène « cheval » dans la batterie standard des aéro-allergènes, au moins en Italie.

Les allergènes des rongeurs sont classiquement impliqués dans des allergies professionnelles aux animaux de laboratoires mais ils peuvent aussi être des allergènes communautaires. Les faits sont moins clairs pour le lapin et le cobaye mais ils ont été démontrés pour la souris et le rat. De nombreuses réactions croisées existent entre les allergènes des rongeurs, mais aussi avec les protéines d'autres mammifères. Les lipocalines sont en cause (Mus m 1 de la souris est homologue à 46 % avec Equ c1 du cheval) [12], de même que les albumines.

En Pologne, les allergènes de souris sont présents dans 46 % des habitations et 61 % des enfants y séjournant sont sensibilisés [13]. L'exposition aux allergènes des rongeurs dans l'habitat est liée chez les enfants asthmatiques sensibilisés à un mauvais contrôle de leur maladie [14], il en est de même aux États-Unis chez les enfants asthmatiques vivant dans le centre des villes [15] ou chez des femmes asthmatiques quel que soit leur niveau socioéconomique [16]. Dans les écoles américaines, la teneur en allergène Mus m 1 peut atteindre 6,24 µg/g de poussière [17] soit à des niveaux supérieurs à ceux de l'habitat [18].

Cependant, si les concentrations peuvent être élevées, les relations exposition-sensibilisation-symptômes sont complexes. Pour les rongeurs, il a été montré que les professionnels de laboratoire les plus exposés étaient ceux qui étaient les moins sensibilisés et les moins symptomatiques, en éliminant un biais travailleur sain [19]. Des phénomènes de tolérance immunitaire sont donc probables.

3. Extraits allergéniques disponibles pour une immunothérapie

Discuter une immunothérapie spécifique (ITS) justifie au préalable la mise à disposition d'extraits allergéniques

Tableau 1
Extraits allergéniques disponibles pour immunothérapie sur le marché français (janvier 2012).

	Extrait standardisé	Niveau documentation clinique	Titration	Voie sublinguale (et concentration maximale)	Voie injectable (et concentration maximale)
Chien	Oui	3 b	IR/mL	STALORAL (100) OSIRIS (100)	PHOSTAL/ALUSTAL (10) IRIS
Cheval	Non	3 b	IC/mL	STALORAL (100)	PHOSTAL/ALUSTAL (10)
Cobaye	Non	3 a	IC/mL	STALORAL (100)	PHOSTAL/ALUSTAL (10)
Hamster	Non	3 a	IC/mL	STALORAL (100)	PHOSTAL/ALUSTAL (10)
Lapin	Non	3 a	IC/mL	STALORAL (100)	PHOSTAL/ALUSTAL (10)

3 a : absence d'études cliniques documentant l'immunothérapie spécifique ; 3 b : les données figurant dans la littérature sont insuffisantes pour documenter l'immunothérapie spécifique.

commerciaux et une parfaite connaissance sur leur composition et leur stabilité.

L'extrait allergénique « chien » est standardisé (Tableau 1), disponible pour immunothérapie sublinguale (ITSL) et par voie injectable (ITSC) par les deux laboratoires présents sur le marché français. Par voie sublinguale il est fourni à une concentration maximale de 100 IR/mL. Le contenu en allergènes majeurs Can f 1, Can f 2 et Can f 3 est cependant extrêmement variable en termes qualitatif et quantitatif. L'extrait ALK contient 278,63 µg/mL de protéines, celui de stallergènes 145,42 µg/mL et serait plus faiblement concentré en Can f 1 et Can f 2 [20]. Cela est dû à l'origine des extraits, peau ou poils, aux espèces et aux techniques d'extraction.

Pour le cheval et les rongeurs (lapin, hamster et cobaye) le problème est le même et les allergènes sont encore plus nombreux. Les extraits ne sont pas standardisés, sont titrés en P/V ou en IC/mL et ne sont disponibles que chez un des laboratoires pour ITSC ou ITSL. Aucun extrait n'est commercialisé pour la souris et le rat. Par ailleurs aucun protocole de traitement n'a été validé. La dose d'entretien est aléatoire, la durée de traitement inconnue ainsi que sa rémanence. On ne sait rien de la dose d'allergènes nécessaire à obtenir une tolérance immunitaire si pour autant on peut l'atteindre. On doit ajouter que des accidents sévères ont été décrits, certes il y a de nombreuses années, avec des extraits injectables de phanères, dont le chien avec trois décès dans une série de 17 rapportés aux États-Unis, mais dans des désensibilisations multiallergéniques et en fait les effets secondaires potentiels de ces immunothérapies sont mal appréciés [21].

4. Données de la médecine basée sur les preuves

Mauvais extraits, protocoles de traitement non consensuels, effets secondaires possibles, reste alors à apprécier si malgré ces écueils l'ITS a pu apporter un bénéfice clinique en termes de réduction de symptômes ou de médicaments d'appoint lors d'études contrôlées versus placebo.

Pour l'ITSC la dernière méta-analyse d'Abramson et al. en 2010 rapportait dix études contrôlées dans l'asthme de l'adulte ou de l'enfant, ayant concerné des phanères [22]. Une seule étude concernait uniquement le chien [23], trois autres prenaient en compte des patients allergiques soit au chat, soit au chien, les six dernières visaient le chat. Quatre autres études [24–27] avaient été exclues de la méta-analyse car insuffisamment documentées.

Globalement elles n'apportaient rien de plus, portaient sur de petites cohortes et les profils de réactivité, chat ou chien, étaient mélangés.

Parmi les études retenues, toutes étaient de faible puissance car les effectifs restaient faibles. Le rapport de Valorita et al. [23] portait sur 27 enfants allergiques aux phanères de chien, le diagnostic ayant été porté par tests de provocation conjonctivale et bronchique à l'allergène. Quinze enfants avaient reçu une ITSC avec des extraits commerciaux adsorbés sur hydroxyde d'aluminium et 12 un placebo enrichi en histamine. À un an, le seuil de réactivité conjonctivale était significativement amélioré dans le groupe traité ($p < 0,001$) alors que la réactivité bronchique s'améliorait aussi mais de façon non significative.

Dans les trois autres études les cohortes étaient de taille comparable mais non homogènes. Celle de Bertelsen et al. [28] était une étude ouverte portant sur 27 enfants allergiques au chat ou au chien, 14 recevant unes ITSC et 13 un traitement symptomatique. La dose d'entretien de 100 000 SQ-U (Alutard[®]) était bien tolérée. Après neuf mois, le groupe désensibilisé montrait une amélioration des tests d'hyperréactivité bronchique à l'allergène, tous allergènes confondus.

Parmi les 22 patients, adultes et enfants, recevant une ITSC versus un groupe de 17 traitement placebo, seulement 7 étaient traités pour le chien dans l'étude de Sundin et al. [29]. L'extrait était standardisé et partiellement purifié. Si la tolérance était bonne, aucune différence significative versus placebo n'était notée après traitement dans les tests de provocation bronchique à l'histamine ou à l'allergène chez les patients recevant l'ITSC « chien ». La même équipe a suivi 11 patients (six enfants, cinq adultes) désensibilisés en ITSC pour les phanères de chien pendant trois ans [25]. Des tests de provocation bronchique étaient réalisés tous les ans. L'hyperréactivité bronchique à l'allergène était améliorée mais non l'hyperréactivité à l'histamine et globalement les résultats étaient moins bons que pour les ITSC au chat, même si un bénéfice clinique était noté.

De même dans la cohorte de 24 enfants asthmatiques suivie par Haugaard [30], comprenant 12 monothérapies pour le chat, dix mixtes, chat et chien, et uniquement deux monothérapies pour le chien, aucune différence n'était notée par rapport à un groupe placebo sur les résultats de la provocation bronchique à l'allergène chez ceux qui étaient traités pour le chien. En revanche les résultats étaient positifs pour le chat. Ces données

obtenues à cinq mois de traitement étaient semblables après 12 mois supplémentaires. Les scores cliniques et médicamenteux n'étaient pas pris en compte.

Pour la SLIT aucune étude contrôlée versus placebo n'a été publiée et retenue dans les dernières méta-analyses pour les allergènes chien, cheval, rongeurs [31]. Ces allergènes ne sont du reste pas considérés et pris en compte dans les recommandations de recherche pour les essais contrôlés d'ITS dans la rhinite allergique [32].

Ainsi aucune conclusion définitive ne peut être portée sur ces faibles effectifs et sur des études qui demeurent incomplètes mais il semble que l'ITS pour le chien soit moins efficace que l'ITS pour le chat, au moins sur le paramètre hyperréactivité bronchique à l'allergène.

Quant aux ITS aux phanères de cheval ou aux rongeurs aucune étude contrôlée n'est recensée et seules quelques publications le plus souvent très anciennes et ouvertes leur sont consacrées.

5. Autre études

5.1. Rongeurs

Le seul rapport publié en dehors de cas cliniques date de 1980 [33]. Dans cette étude de 23 patients allergiques aux animaux de laboratoire, 11 avaient reçu une ITSC, cinq fois pour les phanères de souris, six fois pour le rat et une fois pour le lapin. Les 12 autres patients avaient bénéficié d'un traitement conventionnel. Les 11 patients avaient tous une rhinite, huit étaient asthmatiques. Ils recevaient 2000 à 10 000 PNU par semaine. Une amélioration clinique avait été notée pour neuf des 11 patients traités mais aucun détail n'était donné sur les scores de symptômes ou de médicaments et la comparaison avec le groupe témoin se faisait sur des paramètres biologiques.

5.2. Cheval

Une publication ancienne [34] faisait état de bons résultats avec un traitement efficace sur le contrôle des symptômes dans un groupe de 185 patients allergiques aux phanères dont cinq pour le cheval. Des réactions systémiques étaient notées dans 0,2 % des cas. L'absence de groupe témoin et l'absence de rigueur dans l'interprétation des résultats rendent cette étude anecdotique.

Plus récemment l'équipe espagnole de Huelva [35] a suivi 24 patients recevant une ITSC par extraits cheval Alutard SQ[®]. Les scores de symptômes (échelle analogique) aux contacts naturels avec le cheval étaient améliorés, avec moins de symptômes conjonctivaux pour tous les patients, réduction des symptômes chez 93 % des rhinitiques, chez 90 % des asthmatiques et 87 % des patients présentant des réactions cutanées. Globalement, 99 % des patients étaient satisfaits du traitement et déclaraient une meilleure qualité de vie. La tolérance restait cependant difficile en phase de progression des doses avec 5 effets systémiques légers, bronchospasme ou conjonctivite, justifiant une réduction des doses d'ITSC.

6. Synthèse

À la question « peut-on encore désensibiliser au chien, au cheval ou aux rongeurs ? », il faut réaliser que matériellement les extraits disponibles sont un facteur limitant important. L'extrait de phanères de chien est certes standardisé mais il n'est pas certain qu'il couvre tous les profils de réactivité clinique vis-à-vis d'un système allergénique complexe où Can f 1 n'est qu'un des composants. Pour les rongeurs ou le cheval, il convient de remarquer que l'utilisation des extraits n'est pas en adéquation avec les impératifs actuels de l'ITS. Par ailleurs aucun protocole n'a été validé ; on ne connaît ni le seuil à atteindre pour le traitement d'entretien, ni sa durée. Le second facteur limitant est l'absence d'études contrôlées solides : les rares publications sur le chien semblent montrer des résultats moins bons que pour le chat, notamment pour le seuil de réactivité des voies respiratoires à l'allergène. Tout reste à faire pour le cheval et les rongeurs : une ITS pour ces allergènes reste très aléatoire. Si on ajoute le risque d'effets systémiques il n'est donc pas recommandé de mettre en œuvre une ITS pour ces allergènes, le choix de traiter ou non restant du domaine de l'avis d'expert.

Mais le problème reste posé en termes de santé publique et de demande du patient :

- on peut se sensibiliser à ces allergènes en dehors de tout contact, même si l'animal n'est pas présent à domicile ;
- des contacts imprévus et ponctuels peuvent être source de bronchospasmes sévères ;
- la qualité de vie et les relations sociales des patients allergiques sont altérées avec retentissement sur le choix du lieu à fréquenter, l'éviction de visites d'amis ou de parents chez qui l'animal est présent ;
- les allergies professionnelles existent et sont handicapantes dans des domaines très spécialisés où l'éviction et le reclassement sont extrêmement difficiles ;
- enfin se séparer d'un animal de compagnie ou ne plus pratiquer une activité sportive ou de loisir demeure un problème difficile et souvent non compris par les patients.

À ce jour seule l'éviction du contact avec l'animal est une procédure thérapeutique validée [36,37]. Les traitements symptomatiques sont souvent insuffisants même si les contacts sont réduits et les allergènes possèdent une très large diffusion dans un environnement contaminé. L'allergologue est donc tenté de faire plus et de proposer une ITS si l'éviction est impossible ou ne règle pas le problème. Cependant cette ITS reste imprévisible dans ses résultats et on ne peut apporter aucune garantie dans le contrôle des symptômes. C'est en toute connaissance que l'utilisation de cette ITS doit être discutée avec le patient, au cas par cas, plutôt avec une position de retrait en l'absence de littérature solide.

7. Conclusion

L'ITS au chien au cheval et aux rongeurs n'est pas validée par des études cas-témoins et par la médecine basée sur les

preuves. La qualité des extraits reste médiocre et rien n'est confirmé en termes de bénéfice-risque.

Même si l'allergie à ces phanères demeure un problème quotidien en pratique allergologique, il faut admettre que seules les mesures d'éviction ont fait preuve de leur efficacité. Des travaux demeurent indispensables pour améliorer la qualité et la standardisation des extraits, la connaissance des profils de réactivité allergénique, les réponses effet-dose, les procédures et la tolérance du traitement, et surtout en apprécier le bénéfice en se basant sur larges études prospectives.

Déclaration d'intérêts

François Lavaud a participé à des essais cliniques et a donné des conférences pour les laboratoires ALK et Stallergènes.

Jeanne Marie Pérotin et Guy Dutau n'ont pas signalé de conflit d'intérêt.

Références

- [1] FACCO 2012. La possession d'animaux familiers. <http://www.facco/Spip.php?page=ML>.
- [2] Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M, et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe—a survey from the GALEN network. *Allergy* 2005;60:1287–300.
- [3] Bellangeon M. Problèmes posés par la consultation de ces nouveaux animaux de compagnie (NAC). *Scie Vet Med Comp* 1984;86:37–40.
- [4] Codina R, Reichmuth D, Lockey RF, Jaen C. Ferret allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:927.
- [5] Gonzalez-Delgado P, Soriano Gomis V, Bartolome B, Niveiro Hernandez E. Allergy to iguana. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:311–2.
- [6] Ameille J, Larbanos A, Descatha A, Vandenplas O. Epidémiologie et étiologies de l'asthme professionnel. *Rev Mal Respir* 2006;23:726–40.
- [7] Bousquet J, Guerin B, Michel FB. Allergy to domestic and laboratory animals. *Rev Mal Respir* 1986;3:25–9.
- [8] Ingram JM, Sporik R, Rose G, Honsinger R, Chapman MD, Platts-Mills TA. Quantitative assessment of exposure to dog (Can f 1) and cat (Fel d 1) allergens: relation to sensitization and asthma among children living in Los Alamos, New Mexico. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:449–56.
- [9] Arbes Jr SJ, Cohn RD, Yin M, Muilenberg ML, Friedman W, Zeldin DC. Dog allergen (Can f 1) and cat allergen (Fel d 1) in US homes: results from the National Survey of Lead and Allergens in Housing. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:111–7.
- [10] Tranter DC, Wobbema AT, Norlien K, Dorschner DF. Indoor allergens in Minnesota schools and child care centers. *J Occup Environ Hyg* 2009;6:582–91.
- [11] Liccardi G, D'Amato G, Antonicelli L, Berra A, Billeri L, Canonica GW, et al. Sensitization to horse allergens in Italy: a multicentre study in urban atopic subjects without occupational exposure. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:412–7.
- [12] Saarelainen S, Rytkonen-Nissinen M, Rouvinen J, Taivainen A, Auriola S, Kauppinen A, et al. Animal-derived lipocalin allergens exhibit immunoglobulin E cross-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2008;38:374–81.
- [13] Stelmach I, Jerzynska J, Stelmach W, Majak P, Chew G, Kuna P. The prevalence of mouse allergen in inner-city homes. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:299–302.
- [14] Matsui EC, Eggleston PA, Buckley TJ, Krishnan JA, Breyse PN, Rand CS, et al. Household mouse allergen exposure and asthma morbidity in inner-city preschool children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:514–20.
- [15] Phipatanakul W, Eggleston PA, Wright EC, Wood RA. Mouse allergen. II. The relationship of mouse allergen exposure to mouse sensitization and asthma morbidity in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1075–80.
- [16] Phipatanakul W, Litonjua AA, Platts-Mills TA, Naccara LM, Celedon JC, Abdulkerim H, et al. Sensitization to mouse allergen and asthma and asthma morbidity among women in Boston. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:954–6.
- [17] Amr S, Bollinger ME, Myers M, Hamilton RG, Weiss SR, Rossman M, et al. Environmental allergens and asthma in urban elementary schools. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:34–40.
- [18] Sheehan WJ, Rangsitienchai PA, Muilenberg ML, Rogers CA, Lane JP, Ghaemghami J, et al. Mouse allergens in urban elementary schools and homes of children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:125–30.
- [19] Jeal H, Jones M. Allergy to rodents: an update. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1593–601.
- [20] Curin M, Reiningger R, Swoboda I, Focke M, Valenta R, Spitzauer S. Skin prick test extracts for dog allergy diagnosis show considerable variations regarding the content of major and minor dog allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:258–63.
- [21] Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129–36.
- [22] Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4(8):CD001186.
- [23] Valovirta E, Koivikko A, Vanto T, Viander M, Ingeman L. Immunotherapy in allergy to dog: a double-blind clinical study. *Ann Allergy* 1984;53:85–8.
- [24] Bucur J, Dreborg S, Einarsson R, Ljungstedt-Pahlman I, Nilsson JE, Persson G. Immunotherapy with dog and cat allergen preparations in dog-sensitive and cat-sensitive asthmatics. *Ann Allergy* 1989;62:355–61.
- [25] Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow K, et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:955–64.
- [26] Hedlin G, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow KO, Schou C, et al. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:879–85.
- [27] Lilja G, Sundin B, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrlind K, et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. IV. Effects of 2 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:37–44.
- [28] Bertelsen A, Andersen JB, Christensen J, Ingemann L, Kristensen T, Ostergaard PA. Immunotherapy with dog and cat extracts in children. *Allergy* 1989;44:330–5.
- [29] Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrlind K, et al. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:478–87.
- [30] Haugaard L, Dahl R. Immunotherapy in patients allergic to cat and dog dander. I. Clinical results. *Allergy* 1992;47:249–54.
- [31] Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011;66:740–52.
- [32] Bousquet J, Schunemann HJ, Bousquet PJ, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, et al. How to design and evaluate randomized controlled trials in immunotherapy for allergic rhinitis: an ARIA-GA(2) LEN statement. *Allergy* 2011;66:765–74.
- [33] Wahn U, Siraganian RP. Efficacy and specificity of immunotherapy with laboratory animal allergen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1980;65:413–21.
- [34] Tuft L, Torsney PJ, Kreithen H, Heck VM. Hyposensitization therapy with alum-precipitated pyridine extracts in animal dander sensitive patients. *Ann Allergy* 1976;36:165–73.
- [35] Fernandez-Tavora L, Rico P, Martin S. Clinical experience with specific immunotherapy to horse dander. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:29–33.
- [36] Ling M, Long AA. Pet dander and difficult-to-control asthma: Therapeutic options. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:385–91.
- [37] Wallace DV. Pet dander and perennial allergic rhinitis: therapeutic options. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:573–83.