

Faut-il tuer ou acheter le chat ? L'acheter !

Must we kill or buy a cat? Buy one!

J.-C. Dalphin ^{a,*}, A.-G. Venier ^a, M.-L. Dalphin ^b

^a Service de pneumologie, CHU Jean-Minjoz, 2, boulevard Fleming, 25030 Besançon cedex, France

^b Service de pédiatrie, hôpital Saint-Jacques, 2, place Saint-Jacques, 25030 Besançon, France

Reçu le 13 janvier 2004 ; accepté le 15 janvier 2004

Résumé

La coutume est de déconseiller l'exposition aux animaux domestiques aux nouveau-nés ayant une hérédité allergique. Cette attitude est, cependant, actuellement, discutée à la lumière d'études épidémiologiques récentes, qui soulèvent le débat d'un éventuel effet protecteur de l'exposition aux chats et aux chiens vis-à-vis du risque allergique. Dans cette courte revue, nous avons sélectionné et analysé les huit études de cohortes de suivi de nouveau-nés, publiées entre 2000 et novembre 2003. Les résultats montrent que sept fois sur huit l'exposition aux chats ou aux chiens est associée, au moins dans un sous-groupe, à un risque réduit d'au moins un indicateur d'allergie, notamment quand il n'existe pas de prédisposition familiale. En raison de certaines limites méthodologiques, ce rôle protecteur ne peut toutefois être affirmé, mais il existe suffisamment d'arguments pour garder le chat ou le chien à la naissance de l'enfant, quels que soient les antécédents parentaux.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

It is customary to recommend that newborn children should not be exposed to domestic animals. This recommendation is currently under discussion in light of recent epidemiological evidence suggesting a reduction of atopic sensitization in infants exposed to cats and dogs. In this brief review, we have analyzed the results of studies involving eight cohorts of newborn infants published between 2000 and November 2003. Seven of the eight studies found that exposure to cats or dogs is associated, at least in one subgroup, with a reduction of the risk of developing at least one indicator of allergy, in particular when there is no family history of allergy. Because of limits in the methodology of these studies, however, this protective effect cannot be confirmed, but there are, nevertheless, sufficient arguments for keeping the cat or the dog when an infant is born, whatever the family history.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Chat ; Chien ; Allergie ; Asthme ; Dermatite atopique ; Étude épidémiologique ; Cohorte

Keywords : Allergy ; Cat ; Dog ; Children ; Epidemiology

1. Introduction et position du problème

L'augmentation de prévalence de l'asthme et des maladies allergiques dans les pays industrialisés au cours des dernières décades représente un problème de santé publique qui mobilise nombre d'équipes de recherche dans différentes spécialités.

La sensibilisation atopique aux allergènes communs est un facteur de risque d'asthme démontré chez l'enfant et chez l'adulte [1–3], même si le caractère causal de l'association est discuté [4]. Mais, les relations entre l'exposition durant l'enfance et le risque de sensibilisation ultérieure sont moins claires. Les études sont fondées sur la théorie que la prédisposition à développer une maladie allergique est « activée » par une exposition précoce aux allergènes [5,6]. Les phénomènes d'interaction entre les facteurs génétiques et les facteurs d'exposition aux allergènes sont soumis à l'influence

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-charles.dalphin@ufc-chu.univ-fcomte.fr (J.-C. Dalphin).

d'autres facteurs d'environnement, telle que la fumée de cigarette par exemple [5,6]. Une meilleure compréhension de ces relations entre exposition, sensibilisation et maladie est un préalable nécessaire (mais peut-être pas suffisant) pour espérer réduire la fréquence des maladies allergiques.

Du fait du temps passé par les nouveau-nés et les enfants à la maison, une majorité des études s'est focalisée sur les allergènes intérieurs. Il apparaît logique de conseiller, chez les nouveaux-nés à risque, une réduction de l'exposition à ces antigènes, d'autant que des études interventionnelles récentes portant sur le contrôle des acariens domestiques et des blattes, semblent prometteuses [7,8]. La coutume est également de déconseiller l'exposition aux animaux domestiques aux sujets allergiques ou à risque d'allergies. Cette attitude mérite cependant d'être rediscutée, au moins en tant que mesure de prévention primaire. Il est en effet démontré que l'éviction antigénique est impossible dans les communautés où les chats et les chiens sont communs, une exposition modérée étant présente dans la majorité des lieux publics ou privés [9–11]. Mais surtout, plusieurs études épidémiologiques récentes suggèrent que l'exposition très précoce, au cours des premiers mois de la vie, aux chats et/ou chiens pourrait conférer une protection ultérieure vis-à-vis de la sensibilisation à ces animaux et/ou de l'apparition d'un asthme et d'une maladie allergique [12,13].

Ainsi actuellement, la question se pose : tuer ou acheter le chat ou le chien ? Dans cet article, sur la base d'études épidémiologiques récentes, pertinentes, et pour l'essentiel prospectives, nous souhaitons mettre en exergue les arguments scientifiques qui, au minimum, devraient laisser la vie sauve au chat et au chien.

2. Argumentaire épidémiologique

2.1. Données épidémiologiques générales

Jusqu'à la fin des années 1990, on considérait sans équivoque que le fait de posséder dès le plus jeune âge un animal domestique était un facteur de risque de sensibilisation atopique et probablement d'asthme. Les études épidémiologiques, la plupart du temps transversales, ne permettaient pas de démentir cette affirmation, malgré des résultats parfois contradictoires et le fait que généralement la relation observée entre exposition et sensibilisation était lâche [14,15]. Une des premières études prospectives, ayant défini cette problématique dans les objectifs principaux, qui prit en compte les biais de sélection en excluant de l'analyse les enfants privés de chat pour raison d'allergie familiale, fut publiée en 1999 par Hesselmar et al. [16]. Les résultats montrèrent que les enfants exposés aux animaux domestiques au cours de la première année de vie avaient une fréquence réduite de rhinite allergique à 7–9 ans, d'asthme à 12–13 ans et de tests cutanés positifs au chat à 12–13 ans. À la suite de cet article, une méta-analyse fut publiée par Apelberg et al. en 2001 [14]. Les auteurs ont sélectionné

toutes les études publiées entre 1966 et 1999 permettant d'évaluer la relation entre la présence d'animaux domestiques (au cours des 2 premières années de vie, ou dans le passé, ou avant la survenue des symptômes) et l'existence d'asthme ou de sifflements. Il y avait 20 études transversales, six études de cohorte et six études cas-contrôles. Cinq études ont été réalisées en Grande-Bretagne, quatre aux États-Unis et quatre en Suède. L'analyse a montré que l'exposition aux animaux domestiques était associée à une augmentation du risque d'asthme et de sifflements chez les enfants de plus de six ans (respectivement odds ratio (OR) à 1,11 (0,98–1,25) et 1,19 (1,05–1,35)) et à une diminution du risque de sifflements chez les enfants de moins de six ans (OR à 0,80 (0,59–1,08)). Les auteurs estiment que le risque réduit chez les enfants les plus jeunes est compatible avec un effet protecteur, mais peut aussi être expliqué par des biais de sélection. Il faut noter que les études menées chez ces enfants les plus jeunes sont les études prospectives et celles où l'exposition a été évaluée au cours des deux premières années de vie. Ce sont donc celles où le risque de biais (de mémoire, de sélection) faussant les résultats est le moins élevé.

Les revues générales les plus récemment publiées [13–15,17] insistent sur la nécessité de raisonner à partir des résultats des études de cohortes. Aussi, nous avons choisi d'exposer dans le chapitre suivant un résumé des résultats des sept cohortes publiées postérieurement à la méta-analyse d'Apelberg et al. [14].

2.2. Les études de cohortes récentes

Nous avons sélectionné les huit études issues des sept cohortes postérieures à la méta-analyse sus-citée, publiées entre 2000 et novembre 2003, et donnant des arguments pour discuter de façon pertinente de la relation entre l'exposition **précoce** au chat ou au chien (du 2^e mois à la 2^e année de vie) et l'occurrence d'une sensibilisation atopique et/ou de manifestations cliniques d'atopie.

2.2.1. Étude Lau et al. (Allemagne) [4]

Dans cette cohorte de nouveau-nés, enrôlés en 1990 dans cinq villes allemandes, les auteurs ont analysé l'influence de l'exposition aux allergènes d'acariens et de chat sur le développement d'un asthme et d'une hyperréactivité bronchique à l'âge de sept ans. Neuf cent trente-neuf enfants sur 1314 ont pu être suivis. Les mesures d'allergènes intérieurs ont été faites à l'âge de six mois, 18 mois et trois ans. À l'âge de sept ans, 10 % des enfants avaient des sifflements et 6 % étaient considérés asthmatiques. La sensibilisation aux allergènes était associée avec l'asthme, les sifflements et l'hyperréactivité bronchique, mais aucune relation entre l'exposition précoce aux allergènes de chat et la prévalence des indicateurs d'asthme n'a été observée. Les auteurs concluent au fait que leurs données ne supportent pas l'hypothèse selon laquelle l'exposition aux allergènes environnementaux est cause d'asthme chez l'enfant. Il faut signaler qu'il s'agit d'une cohorte non représentative, puisque « enrichie » de sujets

allergiques : les critères d'inclusion exigeaient un taux d'IgE sériques à la naissance élevé et/ou au moins deux atopiques dans la famille du 1^{er} degré.

2.2.2. Étude de Nafstad et al. (Norvège) [18]

Les auteurs ont évalué l'association entre l'exposition précoce aux animaux domestiques et les manifestations cliniques d'allergie entre la naissance et l'âge de quatre ans, dans une cohorte de 2531 nouveau-nés à Oslo. Les résultats, prenant en compte dans l'analyse statistique les possibles facteurs de confusion, ont montré une relation inverse entre l'exposition aux animaux domestiques et l'asthme à l'âge de quatre ans (OR à 0,7 (0,5–1,1)), la rhinite allergique à l'âge de quatre ans (OR à 0,6 (0,4–1)) et l'eczéma atopique avant l'âge de six mois (OR à 0,7 (0,5–0,9)). Les auteurs concluent à un possible facteur protecteur de l'exposition, même si un biais de sélection ne peut être exclu.

2.2.3. Étude de Remes et al. (Tucson, État-Unis) [19]

Le but de cette étude prospective était de déterminer si l'exposition aux animaux domestiques au cours des premières années de la vie diminuait le risque ultérieur de sifflements fréquents et/ou de sensibilisation atopique (mesurée à 6 ans et 11 ans par des tests cutanés et le taux d'IgE totales). Mille deux cent quarante-six nouveau-nés ont été suivis jusqu'à l'âge de 13 ans. La possession d'un animal domestique n'était pas liée au statut allergique des parents. Vingt-deux pourcents des enfants ont développé des sifflements fréquents au cours de la période de suivi. Une relation inverse, significative, entre l'exposition au chien dans l'enfance et l'apparition de sifflements a été observée : l'incidence cumulée des sifflements fréquents était de 17 % chez les enfants exposés contre 24,6 % chez les enfants non exposés. Cette association inverse n'était significative que chez les enfants dont les parents n'étaient pas asthmatiques, suggérant peut-être que les parents allergiques protègent l'environnement de leur nouveau-né du risque allergénique.

2.2.4. Étude de Zirngibl et al. (Allemagne) [20]

Le but de l'étude était d'évaluer l'association entre la présence d'animaux domestiques au cours des premiers mois de la vie et la survenue d'une dermatite atopique dans une cohorte de nouveau-nés suivis jusqu'à l'âge de deux ans. Une partie de la cohorte, destinée à l'évaluation de mesures d'intervention nutritionnelle, était enrichie d'enfants de parents atopiques. Les résultats ont montré une association inverse entre le fait de posséder un quelconque animal domestique et le développement d'une dermatite atopique à l'âge de un et deux ans. L'effet « protecteur » était significatif pour le chien : OR à 0,62 (0,39–0,98) à un an et 0,63 (0,40–0,98) à deux ans. Le jeune âge des enfants de cette cohorte n'a pas permis d'analyser d'autres indicateurs d'allergie que la dermatite atopique.

2.2.5. Étude d'Ownby et al. (Détroit, État-Unis) [21]

Les auteurs ont évalué la relation entre l'exposition au chat et au chien au cours de la 1^{re} année de vie et la survenue

d'une sensibilisation atopique à l'âge de 6–7 ans (tests cutanés et RAST vis-à-vis d'une batterie de pneumallergènes usuels) dans une cohorte de 835 nouveau-nés, dont 474 ont bénéficié de la totalité du suivi et des explorations. La prévalence de l'atopie à l'âge de 6–7 ans était de 33,6 % chez les enfants non-exposés, 34,3 % chez ceux exposés à un chien ou un chat, et 15,4 % chez ceux exposés à au moins deux chats ou chiens ($p < 0,005$). Après ajustement sur les facteurs de confusion classiques, sur le taux d'IgE totales à la naissance, la concentration d'allergènes d'acariens à l'âge de deux ans dans le lit et la présence actuelle d'un chat ou d'un chien, l'exposition à au moins deux chats ou chiens au cours de la 1^{re} année de la vie était significativement associée à un faible risque d'atopie : OR à 0,23 (0,09–0,60). C'est une des études prospectives dans lesquelles les possibles facteurs de confusion ont été les mieux pris en compte d'une part, et où d'autre part, une relation de type dose-effet a été entrevue.

2.2.6. Étude de Celedon et al. (Boston, État-Unis) [22]

Les auteurs ont évalué la relation entre l'exposition aux allergènes de chat et de chien, mesurée à l'âge de 2–3 mois, et le taux d'IgE totales à l'âge de deux ans et la survenue de sifflements entre 0–5 ans dans une cohorte de 448 enfants, dont au moins un des deux parents avait des antécédents d'asthme. Les résultats ont montré que, chez les enfants dont la mère n'avait pas d'antécédent d'asthme, l'exposition à un chat et à un taux de Fel d 1 $> 8 \mu\text{g/g}$ était associée avec un risque décri de sifflements : OR à 0,6 (0,4–0,9), qui restait stable entre un et cinq ans. Cette association inverse était observée de la même façon pour le taux d'IgE totales à deux ans. En revanche, chez les enfants dont la mère était asthmatique, le risque de sifflements était associé avec l'exposition au chat de façon statistiquement significative à partir de l'âge de trois ans : OR à 2,4 (1,3–4,5).

2.2.7. Étude de Litonjua et al. (Boston, État-Unis) [23]

Cette étude repose sur une partie de la cohorte précédente. Deux cent vingt-six enfants de moins de cinq ans ont été suivis pendant quatre ans. Au moins un des deux parents devait avoir des antécédents d'asthme ou de maladie allergique et avoir une allergie à la poussière de maison, ou aux acariens, aux blattes, aux pollens, aux animaux, ou aux moisissures. L'objectif principal était d'évaluer la relation entre d'une part la concentration en endotoxines dans la poussière de maison, la concentration en allergènes et la présence d'un chien dans la maison, et d'autre part l'existence de sifflements sur une période de quatre ans. Les résultats ont montré que la concentration en endotoxines et en allergènes de blattes était associée à un risque accru de sifflements, et que la présence d'un chien et une concentration en Fel d 1 $> 1 \mu\text{g/g}$ étaient associées à une réduction du risque de sifflements, avec des OR significatifs, respectivement à 0,40 et 0,62.

2.2.8. Étude Almqvist et al. (Suède) [24]

L'objectif était d'élucider les relations entre l'exposition précoce au chat et au chien et l'existence d'un asthme et

d'une sensibilisation atopique (Phadiatop[®] et RAST spécifiques) à l'âge de deux et quatre ans dans une cohorte de nouveau-nés. Cette cohorte comportait 4089 enfants, dont 512 ayant bénéficié de mesures domestiques des allergènes de chat et de chien. L'exposition au chat augmentait le risque de sensibilisation au chat (OR à 1,44 (1,03–2,01)), tandis que l'exposition au chien n'avait pas d'effet sur la sensibilisation au chien. La possession d'un chien ou d'un chat était associée à un risque réduit de sensibilisation aux autres allergènes, respectivement OR à 0,36 (0,15–0,83) et 0,63 (0,37–1,07). L'exposition au chien était associée à une diminution du risque d'asthme, mais les résultats n'étaient pas significatifs pour le chat. Globalement, l'effet « protecteur » était plus net dans les familles sans hérédité d'allergie.

2.3. Synthèse et discussion

Ces huit études issues de sept cohortes apportent des arguments qui supportent le possible rôle protecteur de l'exposition précoce aux animaux domestiques sur le risque ultérieur d'allergie : sept fois sur huit l'exposition au chat ou au chien est associée, au moins dans un sous-groupe, à un risque plus faible d'au moins un indicateur d'allergie (asthme, sifflements, dermatite atopique, sensibilisation atopique). L'association est généralement plus forte, de façon significative, en l'absence d'hérédité allergique familiale [19,22,23]. Dans une seule étude, le risque allergique est significativement augmenté chez les possesseurs de chat, uniquement quand la mère a des antécédents d'asthme [22].

Il n'est cependant pas possible d'affirmer qu'une telle exposition protège des maladies allergiques. Ces études souffrent de limites méthodologiques et, malgré leur caractère prospectif, ne peuvent s'affranchir de biais de sélection et d'interprétation. Il n'est pas question ici de faire l'inventaire de ces biais et limites, récemment dressé par Apter à propos de quatre de ces cohortes [13]. On doit cependant mentionner trois éléments de discussion.

Le premier concerne la mesure de l'état « allergique ». Trois fois sur sept l'effet « protecteur » s'applique aux sifflements [19,22,23]. Or, il est maintenant bien démontré que les sifflements de la petite enfance prédisent peu la survenue d'une maladie asthmatique ultérieure [25].

Deuxièmement, ces études ne prennent pas suffisamment en compte le risque de biais de sélection selon lequel les familles à hérédité allergique protégeraient l'environnement de leur nouveau-né des animaux domestiques. Le fait que l'éventuel effet protecteur soit plus net dans les familles sans hérédité allergique n'est cependant pas en faveur d'un tel biais. Dans une seule des huit études [23], les auteurs ont explicitement abordé le problème en excluant de l'analyse les enfants qui s'étaient séparés de leur animal domestique au cours de la période de suivi, sans que cela modifie la force de l'association. Les données de la littérature évaluant la relation entre hérédité familiale allergique et contact des nourrissons avec les allergènes sont discordantes. Dans une étude prospective récente, Wijga et al. concluent que l'environne-

ment allergénique et l'alimentation des nouveaux-nés est très significativement dépendante de l'existence ou non d'une allergie parentale [26]. À l'inverse, dans quatre des études de cohorte décrites plus haut, la présence d'animaux domestiques n'était pas statistiquement liée à l'hérédité allergique. Une étude française transversale récente suggère que les adolescents allergiques ont aussi souvent des animaux domestiques que les non-allergiques [27].

Troisièmement, malgré le caractère prospectif de ces études, les facteurs relatifs à l'exposition ne sont pas suffisamment bien mesurés. Ceci car, lors de la mise en place de ces cohortes, la question principale n'était probablement pas celle qui nous intéresse dans cet article.

Ainsi, en l'état actuel des choses, seule la randomisation de l'animal domestique, dans des familles avec et sans hérédité allergique, au cours d'un large « essai thérapeutique » intéressant plusieurs zones à concentration différente de chats et de chiens permettrait de clore le débat. En attendant une telle procédure, qui ne verra probablement pas le jour pour des raisons éthiques, à défaut de recommander la possession d'un animal domestique, il nous semble exister *suffisamment d'arguments scientifiques pour ne pas se séparer du chat ou du chien à la naissance de l'enfant, quels que soient les antécédents parentaux*.

3. Hypothèses explicatives

La « plausibilité biologique » au sens large est un critère de causalité important et la discussion des éventuelles hypothèses explicatives fait partie du débat sur le possible rôle protecteur des animaux domestiques.

La première explication est liée à l'hypothèse de l'hygiène développée par Strachan en 1989 [28]. Plusieurs études ont montré de façon reproductible une prévalence réduite de rhinite allergique et d'asthme chez les enfants ayant plusieurs frères et sœurs [29,30], notamment plus âgés, allant régulièrement et précocement en crèche [29,31,32], ou étant nés dans des fermes de production laitière [33,34]. Tous ces facteurs peuvent témoigner d'une exposition plus fréquente ou plus élevée à des substances d'origine infectieuse. Il est admis que ces substances au cours de la maturation précoce du système immunitaire facilitent la bascule du profil Th2 vers un profil Th1 dominant ou Th1/Th2 équilibré, comme celui des sujets non atopiques [35,36]. Certaines infections spécifiques telles que l'hépatite A, la rougeole ou des infestations parasitaires favorisent possiblement ce profil Th1 [37,38]. Ce pourrait être le cas également des infections à *Toxoplasma gondii*, dont le chat représente justement un mode de transmission privilégié [39,40]. L'exposition aux endotoxines fournit également un lien séduisant entre animal domestique et maturation lymphocytaire. Ces substances bloquent la production d'IgE spécifiques chez l'animal d'expérience [41], et, chez l'enfant à haut risque d'asthme, sont susceptibles d'induire une réponse Th1 associée à une fré-

quence décrite de sensibilisation aux allergènes de la poussière de maison [42]. Or, les concentrations en endotoxines sont positivement corrélées à la présence d'animaux domestiques dans les maisons, et sont, en outre, plus élevées dans les habitats fermiers de production laitière [43–45]. Ces substances seraient-elles le trait d'union entre chat, chien et vache ? Une étude récente, toutefois, s'inscrit plutôt à l'encontre de cette hypothèse en suggérant des effets indépendants de l'exposition aux animaux et aux endotoxines, vis-à-vis du risque allergique [23].

L'hypothèse de « l'immunotolérance » proposée récemment fournit d'autres arguments. Elle suggère que l'exposition à des hautes doses d'allergènes de chat est associée à une diminution du risque de sensibilisation spécifique de type IgE, mais, en revanche à une augmentation de la production d'IgG, notamment d'IgG4 [46]. Cette réponse immunologique modifiée pourrait être le mécanisme de tolérance aux allergènes du chat. Cette hypothèse n'exclut pas le rôle des endotoxines. Il est en effet possible que l'exposition aux LPS, dans certaines conditions [41], favorise une telle réponse modifiée chez l'animal d'expérience. Il n'y a pour l'instant pas de support identique pour expliquer l'éventuelle protection conférée par le chien.

Une autre possibilité pourrait relever d'un mode de vie particulier auquel est associée, ou dont fait partie, la possession d'animal domestique, qu'il faudrait si possible relier au milieu agricole. On peut imaginer qu'une *certaine forme de ruralité*, survivance d'un mode de vie traditionnel tel qu'il était à l'époque où les allergies étaient beaucoup moins fréquentes, serait l'explication, recouvrant de multiples facteurs : nutritionnels, socioéconomiques, thérapeutiques, allergéniques, liés à l'hygiène...

4. Conclusion

Les relations entre exposition, sensibilisation atopique et manifestations cliniques d'allergie sont complexes. La sensibilisation est associée à la survenue des manifestations cliniques d'allergies, mais la causalité n'est pas démontrée. Les liens entre sensibilisation et exposition sont encore plus discutés et dépendent probablement du type d'allergènes et de la période d'exposition par rapport aux phénomènes de maturation du système immunitaire. Il existe ainsi des arguments épidémiologiques, reposant sur le suivi de cohortes de nouveau-nés, qui suggèrent que l'exposition précoce aux animaux domestiques exerce un effet protecteur sur le risque ultérieur de développer une maladie allergique. La démonstration est toutefois loin d'être achevée, mais, en l'état actuel de nos connaissances, à défaut de recommander la possession d'un animal domestique, il apparaît raisonnable de ne pas tuer le chien ou le chat à la naissance de l'enfant, quels que soient les antécédents parentaux.

Références

- [1] Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. In: gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. Clin Exp Allergy 1993;23:941–8.
- [2] Litonjua AA, Sparrow D, Weiss ST, O'Connor GT, Long AA, Ohman Jr JL. Sensitization to cat allergen is associated with asthma in older men and predicts new-onset airway hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:23–7.
- [3] Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TA. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude: tickling the dragon's breath. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1388–92.
- [4] Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, Von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. The Lancet 2000;356:1392–7.
- [5] Von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2000;105:9–19.
- [6] Steerenberg PA, Van JGC, Vanderbriel RJ, Vos JG, Van Bree L, Van Loveren H. Environmental and lifestyle factors may act in concert to increase the prevalence of respiratory allergy including asthma. Clin Exp Allergy 1999;29:1304–8.
- [7] Eggleston PA, Wood RA, Rand C, Nixon WJ, Chen PH, Lukk P. Removal of cockroach allergen from inner-city homes. J Allergy Clin Immunol 1999;104:842–6.
- [8] Carter MC, Perzanowski MS, Raymond A, Platts-Mills TAE. Home intervention in the treatment of asthma among inner-city children. J Allergy Clin Immunol 2001;108:732–7.
- [9] Custovic A, Green R, Taggart SCO, Smith A, Pickering CAC, Chapman MD. Domestic allergens in public places II. Dog (can f 1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air of public buildings. Clin Exp Allergy 1996;26:1246–52.
- [10] Almqvist C, Larsson PH, Egmar AC, Hedren M, Malmberg P, Wickman M. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. J Allergy Clin Immunol 1999;103:1012–7.
- [11] Tovey E, Marks G. Methods and effectiveness of environmental control. J Allergy Clin Immunol 1999;103:179–91.
- [12] Lau S, Wahn U. Pets-good or bad for individuals with atopic predisposition? J Allergy Clin Immunol 2003;112:263–4.
- [13] Apter AJ. Early exposure to allergen: Is this the cat's meow, or are we barking up the wrong tree? J Allergy Clin Immunol 2003;111:938–46.
- [14] Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJK. Systematic review: Exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. J Allergy Clin Immunol 2001;107:455–60.
- [15] Simpson A, Custovic A. Early pet exposure: friend of foe? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:7–14.
- [16] Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Bjorksten B. Doe's early exposure to cat or dog protect against later allergy development? Clin Exp Allergy 1999;29:611–7.
- [17] Johnson CC, Ownby DR, Zoratti EM, Hensley Alford SH, Williams LK, Joseph CL. Environmental epidemiology of pediatric asthma and allergy. Epidemiol Rev 2002;24:154–75.
- [18] Nafstad P, Magnus P, Gaarder PI, Jaakkola JJ. Exposure to pets and atopy-related diseases in the first four years of life. Allergy 2001;56:307–12.
- [19] Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. J Allergy Clin Immunol 2001;108:509–15.
- [20] Zirngibl A, Franke K, Gehring U, Von Berg A, Berdel D, Bauer CP, et al. Exposure to pets and atopic dermatitis during the first two years of life. A cohort study. Pediatr Allergy Immunol 2002;13:394–401.

- [21] Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at six to seven years of age. *Jama* 2002;288:963–72.
- [22] Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first five years of life. *Lancet* 2002;360:781–2.
- [23] Litonjua AA, Milton DK, Celedon JC, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. A longitudinal analysis of wheezing in young children: the independent effects of early life exposure to house dust endotoxin, allergens, and pets.
- [24] Almqvist C, Egmar AC, Hedlin G, Lundqvist M, Nordvall SL, Pershagen G, et al. Direct and indirect exposure to pets – risk of sensitization and asthma at four years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1190–7.
- [25] Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holdberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;352:133–8.
- [26] Wijga A, Smit HA, Brunekreef B, Gerritsen J, Kerkhof M, Koopma LP, et al. Are children at high familial risk of developing allergy born into a low risk environment? The PIAMA birth cohort study. Prevention and incidence of asthma and mite allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:576–81.
- [27] Prodanovic H, Raherison C, Vernejoux JM, Tunon De Lara JM, Taytard A. La prévalence de l'asthme et de la rhinite est-elle différente selon la présence d'un animal domestique ? *Rev Mal Respir* 2002;19: 735–40.
- [28] Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989;299: 1259–60.
- [29] Pekkanen J, Remes S, Kajosaari M, Husman T, Soininen L. Infections in early childhood and risk of atopic disease. *Acta Paediatr* 1999;88: 710–4.
- [30] Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994;12: 692–5.
- [31] Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999;353:450–4.
- [32] Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538–43.
- [33] Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129–33.
- [34] Braun-Fahrlander C. Do only European cattle protect from allergies? *Allergy* 2002;57:1094–6.
- [35] Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999;354(SII):S1112–5.
- [36] Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:30–7.
- [37] Van den Biggelaar AH, Van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000;356:1723–7.
- [38] Braback L. Do infections protect against atopic diseases? *Acta Paediatr* 1999;88:705–8.
- [39] Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:381–7.
- [40] Radon K, Dressel H, Windstetter D, Reichert J, Schmid M, Nowak D. *Toxoplasma gondii* infection, atopy and autoimmune disease. *Eur J Med Res* 2003;8:147–53.
- [41] Tulic MK, Wale JL, Holt PG, Sly PD. Modification of the inflammatory response to allergen challenge after exposure to bacterial lipopolysaccharide. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22:604–12.
- [42] Gereda JE, Leung DYM, Thatayatikom, et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000;355: 1681–3.
- [43] Von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S, et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1230–4.
- [44] Heinrich J, Gehring U, Douwes J, Koch A, Fahlbusch B, Bischof W, et al. Pets and vermin are associated with high endotoxin levels in house dust. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1839–45.
- [45] Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869–77.
- [46] Platts-Mills TA, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitization, asthma and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752–6.