

Effets d'un nouvel acaricide sur les symptômes des asthmatiques allergiques aux acariens et influence sur l'environnement domestique

Etude préliminaire

G. PAULI *, A. DIETEMANN *, C. HOYET *, F. ECKERT *, J.C. BESSOT *

RÉSUMÉ

12 patients présentant un asthme allergique aux acariens ont été inclus dans une étude clinique ouverte pour évaluer l'efficacité d'un nouvel acaricide (Acarosan) sur leurs symptômes ainsi que sur les taux de guanine des échantillons de poussière prélevés avant et au cours de ce traitement. L'acaricide étudié comprend du benzoate de benzyle associé soit à des copolymères d'acrylate, soit à des adsorbants. Il a été appliqué une seule fois sous forme de mousse pour la literie et de poudre pour les sols. Le suivi des patients avant et pendant l'étude a été effectué par des scores cliniques, médicamenteux et fonctionnels. Une évaluation des taux de guanine a été pratiquée dans les échantillons de poussière de matelas par l'Acarex-test avant l'entrée dans l'étude, puis de façon itérative tous les trois mois environ. Dans tous les cas, les taux de guanine initiaux étaient de classe +++ ($\geq 1\%$). Après traitement acaricide, les taux de guanine ont diminué à des degrés variables chez 10 patients, se négativant dans 2 cas. Ils sont restés inchangés dans 2 cas. L'évolution des activités allergéniques des poussières, étudiées par RAST directs dans 4 cas, confirme une baisse de la teneur en allergènes d'acariens dès le premier mois avec augmentation ou réascension chez 2 patients au 8^e et au 9^e mois. L'étude des scores cliniques montre une amélioration franche chez 7 malades sur 12, 6 patients ont un score médicamenteux qui devient nul.

SUMMARY

Effects of a new acaricidal preparation on the symptoms of asthmatic patients allergic to acarids, and influence on the domestic environment. A preliminary study. — 12 asthmatic patients, allergic to acarids, were included in an open clinical study in order to evaluate the efficacy of a new acaricidal preparation (Acarosan) on their symptoms as well as the guanin levels of dust samples taken before and during this treatment. The acaricidal preparation under study consists of benzyl benzoate associated either with acrylate copolymers, or adsorbents. It was applied once, in foam-form for the bedding and in powder-form for the floors. The patients were followed before and during the study, by clinical, medicinal and functional scores. The guanin levels were evaluated in dust samples from mattresses using the Acarex-test before inclusion in the study, then repeated approximately every third month. In all cases, the initial guanin levels were class +++ (1%). After the acaricidal treatment, the guanin levels decreased to variable values in 10 patients, becoming negative in 2 cases. They remained unchanged in 2 cases. The progression of the allergenic activities of dusts, determined by direct RAST in 4 cases, confirms a decreased content in acarid allergens as early as the first month with increase or rise in 2 patients at 8 and 9 months. Study of the clinical scores shows a definite improvement in 7 out of 12 patients, with 6 patients with a zero-level medicinal score.

Les acariens sont responsables de la majorité des asthmes allergiques. Il a pu être démontré que l'éviction obtenue en altitude [20, 23, 24] et dans des chambres dépourvues d'acariens [19] entraînait une réduction importante des symptômes chez les patients allergiques aux acariens. Les mesures classiques de dépoussiérage sont en pratique d'application difficile et d'efficacité médiocre [6, 12, 22]. Il est donc logique d'avoir re-

cours à des traitements acaricides et d'essayer d'apprécier leur efficacité à la fois sur le plan clinique et sur le plan de l'éradication des acariens et de leurs allergènes. Cette étude portant sur un nombre restreint de malades a pour originalité d'avoir tenté d'évaluer conjointement l'efficacité d'un acaricide sur ces deux facteurs pendant une durée minimale de six mois.

* Service de Pneumologie II, Pavillon Laënnec, CHRU, B.P. 426, 67091 STRASBOURG CEDEX.

Tirés à part : Dr G. Pauli, adresse ci-dessus.

Reçu le 9 avril 1989. Accepté le 9 août 1989.

TABLEAU I

Acarosan mousse	Acarosan poudre
— Benzoate de benzyle 2,6 g	— Benzoate de benzyle 5,0 g
— Co-polymère d'acrylate 3,1 g	— Fibres de cellulose 40,5 g
— Substances tensio-actives* 1,02 g	— Chlorure de sodium 1,8 g
— n-Dodecanol 0,04 g	— Hydrocarbure paraffinique 8,1 g
— Agent conservateur 0,0115 g	— Silicate de sodium et d'aluminium 4,0 g
— Gaz propulseur 13,0 g	— Dioxyde de silicium 1,0 g
— Eau q.s.p. 100 g	— Agents conservateurs 0,00053 g
	— Eau q.s.p. 100 g

* Na-laurylsulfate 0,39; sulfonate d'oléfine 0,46; savon (Na) 0,26.

MATERIEL ET METHODES

Acaricide

L'acaricide employé (Acarosan, Werner et Mertz, RFA) comprend une substance acaricide (le benzoate de benzyle) associée à des copolymères d'acrylate ou à des adsorbants. L'acaricide est utilisé sous forme de poudre ou de mousse délivrée en spray. La composition des deux formes est indiquée dans le tableau I. L'originalité de ce produit est liée à ses propriétés spéciales qui permettent d'englober ou d'adsorber les excréments des acariens et de les éliminer plus aisément; le produit actif solidifié peut également être ingéré par les acariens. L'efficacité de cet acaricide a été établie en laboratoire: le délai d'activité maximal est de 24 heures pour la mousse, de 72 heures pour la poudre, la réduction de la population d'acariens atteignant plus de 95 p. cent [21]. L'efficacité des produits a été également contrôlée sur des biotopes semi-naturels, ainsi que dans les niches écologiques habituelles des acariens (litterie, fauteuils, canapés, tapis...) [2, 4, 10]. Les travaux effectués sur des biotopes semi-naturels ont montré que dans différents tapis contenant entre 20 000 et 90 000 acariens par m², l'extermination des acariens était au minimum de 95 p. cent quatre semaines après l'application du produit sous forme de mousse ou de poudre. La détermination des concentrations les plus efficaces du benzoate de benzyle, agent acaricide des deux produits utilisés, a été déterminée au cours d'expérimentations préliminaires [2]; elle est de 2,6 p. cent pour la mousse qui est un agent mouillant permettant facilement l'imprégnation des substrats textiles et elle est de 5 p. cent pour la poudre qui doit pénétrer dans des tapis plus épais.

Dans notre étude, les produits n'ont été appliqués qu'une seule fois dans toutes les pièces de séjour de l'appartement ou de la maison sur les substrats textiles, à raison de 62 g de poudre par

m² pour les sols et de 300 ml de mousse en spray pour un matelas d'une personne.

Etude des poussières de l'environnement

Elle a été pratiquée au moment de l'entrée dans l'étude; un deuxième prélèvement a été effectué entre un et trois mois, un troisième entre trois et six mois, un quatrième entre six et neuf mois, et un cinquième chez 7 patients après neuf mois. Ces prélèvements ont été effectués au niveau du matelas, niche écologique préférentielle des acariens, dans des conditions d'aspiration standardisées (2 min par m²).

Dans tous les cas, une évaluation semi-quantitative du contenu en guanine des échantillons de poussière a été effectuée par l'Acarex-test [5, 17]. Des travaux antérieurs ont montré que le taux de guanine est corrélé avec le contenu en allergènes des acariens d'un échantillon de poussière domestique donné [13, 16]. Dans 4 cas, les échantillons de poussière recueillis aux différents temps étaient suffisamment importants pour préparer des extraits directs de poussière domestique (1 mg/ml). Ces extraits ont été couplés à des disques d'immuno-adsorbants (10 ml pour 10 disques). Des RAST directs ont été effectués avec ces disques d'extraits de poussière en utilisant 50 µl d'un pool de sérum provenant de 8 patients monosensibilisés à *Dermatophagoides pteronyssinus*, ce pool donnant un RAST de classe IV avec un disque *Dermatophagoides pteronyssinus* des laboratoires Pharmacia.

Patients

Les patients inclus dans l'étude étaient au nombre de 12 (10 hommes et 2 femmes) d'âge moyen 37,4 ± 17 ans. Tous ces malades présentaient un asthme perannuel associé dans 6 cas à une rhinite. Les caractéristiques sémiologiques étaient indiscutables chez la moitié des patients (disparition complète des symptômes en altitude, survenue de crises dans certains domiciles seulement, sensibilité clinique à la poussière). L'ancienneté de l'asthme était variable: inférieure à 5 ans dans 2 cas, entre 5 et 10 ans dans 6 cas, entre 10 et 15 ans dans 2 cas et supérieure à 15 ans dans 2 cas. La gravité de l'asthme a été appréciée selon la fréquence des crises et les prises médicamenteuses. 5 patients qui prenaient des corticoïdes de manière discontinue ont été considérés comme porteurs d'un asthme sévère. La sensibilisation aux acariens est attestée par les tests cutanés (le test au 1/100 000 d'un extrait de Dpt purifié de l'Institut Pasteur est constamment positif) et par des RAST qui sont dans 10 cas sur 12 de classe supérieure ou égale à 3 (tableau II).

Les patients ont en outre été sélectionnés sur

TABLEAU II. — Caractéristiques des 12 asthmatiques allergiques à Dermatophagoides pteronyssinus

Malades	Sexe	Age	Gravité * de l'asthme	Intradermo- réaction (1/100 000 extrait de Dpt ; diamètre moyen de la papule)	Classes des RAST
1	M	15	++	17	4
2	F	17	++	19	4
3	M	45	+	14	3
4	F	41	+++	19	4
5	M	10	+++	16	4
6	M	58	+++	16	2
7	M	38	+++	35	4
8	M	23	+	19	4
9	M	59	+++	11	4
10	M	42	++	13	2
11	M	46	++	16	3
12	M	55	++	9	4

* Asthme : peu grave = + ; gravité modérée = ++ ; sévère = +++.

l'analyse d'un échantillon de poussière prélevé à leur domicile, ayant montré une forte concentration en guanine, supérieure ou égale à 1 p. cent.

Le suivi des patients avant et pendant l'étude a consisté à enregistrer des scores cliniques, médicamenteux et fonctionnels. Chaque patient a rempli un journal un mois avant d'entrer dans l'étude et au minimum un mois chaque trimestre au cours du suivi ultérieur après application de l'acaricide. Une valeur semi-quantitative a été attribuée aux symptômes de 0 à 3 selon la cotation suivante :

- 0 : aucun symptôme,
- 1 : toux ou dyspnée sibilante légère,
- 2 : toux et dyspnée de moyenne intensité,
- 3 : toux ou dyspnée continue sévère.

Les médicaments administrés et leur posologie ont permis une quantification de 0 à 4 selon des critères que nous avons déjà appliqués antérieurement [15]. Le débit de pointe matinal et vespéral a été enregistré par un débit-mètre de pointe (Mini Wright).

Etude statistique

La comparaison des scores cliniques, médicamenteux et fonctionnels (DEP moyen mensuel) avant et après traitement a été effectuée par le test t de Wilcoxon pour séries appariées.

RESULTATS

Evolution des taux de guanine dans les prélèvements itératifs des poussières des domiciles (tableau III)

7 malades ont eu des prélèvements des poussières de matelas pendant une période supérieure à neuf mois après l'application unique du produit acaricide. Dans 6 cas sur 7, la chute de la concentration en guanine est indiscutable et est contrôlée sur au moins trois prélèvements séquentiels espacés de deux à trois mois ; un seul patient chez lequel l'application du produit avait cependant été effectuée avec une démonstration au domicile, garde toujours dans son matelas une concentration élevée de guanine.

Dans les 5 autres cas (étude $\leq$ à 9 mois), les prélèvements recueillis sont moins nombreux : pour 2 patients les contrôles après le troisième mois ont été jugés non représentatifs, ces deux patients ayant changé leur literie au troisième mois. Dans les 2 cas, on notait encore une forte concentration de guanine dans les prélèvements de poussière du matelas.

TABLEAU III. — Evolution du taux de guanine dans les échantillons de poussière prélevés après le traitement acaricide.

Patients	Avant traitement	1 à 3 mois	3 à 6 mois	6 à 9 mois	9 à 12 mois	12 à 16 mois
1	+++	+++	+++	+++		+++
2	+++	+	NF	+		
3	+++	+	++	+	+	
4	+++	+/+++	++	++		
5	+++	++	+	+	+	
6	+++	++/+++	Changement de literie			
7	+++	0	+	+		
8	+++	+	NF	+		+
9	+++	0	0	0	+	
10	+++	+++	+	++	++	
11	+++	+++	Changement de literie			
12	+++	NF	+	+	+	

Contenu en guanine : 0 à 0,06 p. cent = 0 ; 0,06 à 0,25 p. cent = + ; 0,25 à 1 p. cent = ++ ; supérieur à 1 p. cent = +++ ; classes de l'Acarex-test.

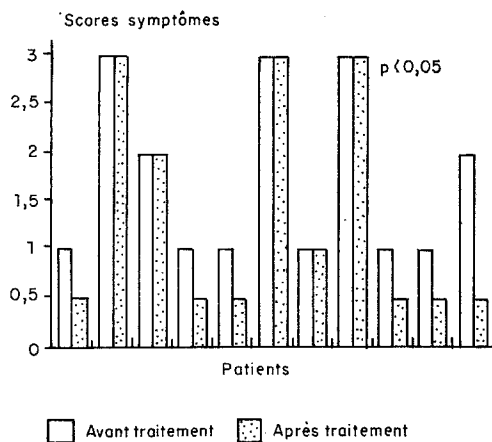


Fig. 1. — Scores des symptômes avant et après traitement acaricide.

Evolution de la teneur en allergènes d'acariens des extraits de poussière

Initialement, les quatre extraits de poussières étudiés avaient une bonne teneur en allergènes d'acariens : les valeurs des RAST obtenus en faisant réagir les disques d'immuno-adsorbants préparés à partir des quatre extraits de poussière avec le pool de sérums de malades monosensibilisés étaient toutes de classe III (supérieures à 4 PRU). L'évolution des activités allergéniques montre une baisse dès le premier prélèvement (celui-ci étant effectué entre le premier et le troisième mois). Dans deux prélèvements, on note cependant une réascension de l'activité allergénique au 8^e et au 9^e mois respectivement.

Evolution des scores cliniques, médicamenteux et fonctionnels

11 patients sur 12 ont rempli correctement les journaux de pré-inclusion ainsi que les journaux mensuels effectués de manière répétée au minimum tous les trois mois. Une évaluation correcte des enregistrements des débits de pointe n'a pu être effectuée que chez 8 malades sur 12. L'évolution clinique d'un enfant de 10 ans n'a été appréciée que sur les données obtenues lors de consultations médicales et par les observations des parents. L'évolution clinique a été particulièrement favorable dans ce cas, avec une disparition totale des crises et un abandon complet des prises médicamenteuses antérieures (bêta-2-mimétiques quotidiens et corticothérapie orale épisodique).

Evolution des scores cliniques

La figure 1 montre que les 3 patients ayant le score de pré-inclusion le plus élevé ne sont pas améliorés après application de l'acaricide à leur domicile. Un seul patient ayant un score relativement élevé est franchement amélioré. En re-

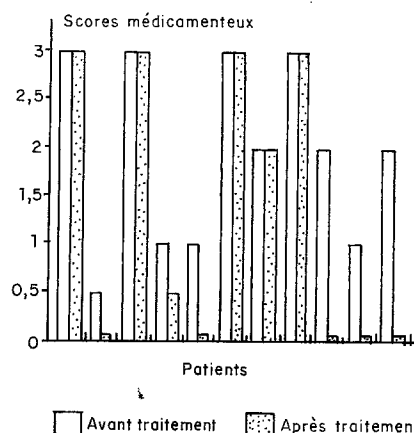


Fig. 2. — Scores médicamenteux avant et après traitement acaricide

vanche, 5 patients ayant des symptômes modérés ne présentent quasiment plus de symptômes après un délai de surveillance de 9 à 12 mois.

Evolution du score médicamenteux (fig. 2)

Les 4 patients qui ont le score médicamenteux le plus élevé pendant la période de pré-inclusion, traitement majeur comportant des corticoïdes inhalés fortement dosés, n'ont pas pu abandonner ce traitement ultérieurement. 5 patients ont pu arrêter toute thérapeutique ; au total, en incluant l'enfant qui n'a pas rempli de journal, 6 patients ont un score médicamenteux qui devient nul au cours de la surveillance après application de l'acaricide.

Evolution des scores fonctionnels

Les modifications du score fonctionnel, appréciées par la moyenne du meilleur débit de pointe du matin et du soir, ne sont pas significatives. En effet, dans la majorité des cas les valeurs de départ des débits de pointe étaient peu altérées, ce qui s'explique car les patients étaient pour la plupart sous traitement médicamenteux.

Ce travail montre la nécessité de combiner l'étude de plusieurs paramètres pour apprécier l'évolution des asthmatiques pendant une longue période. L'établissement de journaux quotidiens est certes idéal mais très astreignant [15]. L'établissement d'un journal mensuel avant l'inclusion et sa répétition au minimum tous les trois mois est un moyen terme qui, couplé à une surveillance effectuée par le médecin, permet d'apprécier l'évolution de la maladie. Dans notre série de 12 patients, nous avons pu conclure qu'aucun malade ne s'était aggravé pendant la période de surveillance, que 5 patients avaient un état de gravité comparable à celui qu'ils avaient avant le traitement acaricide et que 7 patients étaient très nettement améliorés, 6 ayant abandonné toute thérapeutique.

Comparaison de l'évolution clinique des 12 patients et des modifications de leur environnement

La sélection des patients a été effectuée sur les données obtenues par l'étude de l'environnement à l'aide de l'Acarex-test. Dans tous les cas, le contenu de guanine avant l'entrée dans l'étude était supérieur ou égal à 1 mg pour 100 mg de poussière. Cette classe de l'Acarex-test peut inclure des concentrations de guanine nettement plus élevées, pouvant correspondre à la présence de grandes quantités d'acariens. L'absence de changement de classe ne correspond pas forcément à une absence de réduction de la quantité de résidus d'acariens ou à une absence de baisse en allergènes majeurs par gramme de poussière. Néanmoins, des études quantitatives de guanine et des études quantitatives d'allergènes majeurs n'ayant pas été réalisées dans ce protocole, nous devons retenir pour 2 patients une absence de modification de leur environnement : ces 2 malades ne se sont pas améliorés au cours du suivi réalisé.

Pour 2 patients, la diminution de concentration en guanine est plus franche, elle passe à la classe ++ (autour de 0,25 %) : l'un des patients est franchement amélioré, l'autre garde un état clinique stable. 6 patients ont une importante diminution de la concentration en guanine qui passe à la classe + (autour de 0,06 %) et sont franchement améliorés. 2 patients n'ont aucune amélioration, alors que le taux de guanine est négatif ou simplement de classe + aux contrôles successifs.

Enfin, il faut noter que les deux produits acaricides utilisés (application de mousse en spray et poudre) ont été parfaitement tolérés. Ce résultat pouvait être attendu car il a été démontré qu'aux doses utilisées ces produits n'étaient pas toxiques [21]. Le benzoate de benzyle, qui est la substance chimique efficace des produits utilisés, est contenu dans les médicaments scabicides et est utilisé en clinique depuis de très nombreuses années.

DISCUSSION

La plupart des travaux publiés concernant les acaricides font état du degré d'efficacité observé au laboratoire, ou sur des biotopes semi-naturels, ou dans les habitats au niveau des niches écologiques tels que les matelas, les fauteuils... Plusieurs produits acaricides entraînent une réduction de la population d'acariens supérieure à 80 p. cent, cette réduction est pratiquement de 100 p. cent pour le pirimiphos-méthyl [14], l'azote liquide [8] et les produits Acarosan [2, 10]. Les périodes de latence d'activité maximale varient de 24 heures (Acardust, Acarosan mousse, Artilin) à 192 heures (Paragerm A.K.) [21].

Des études moins nombreuses ont été effectuées sur les biotopes semi-naturels ou naturels (matelas essentiellement). Pour le Paragerm A.K. [18] et l'azote liquide [8], l'efficacité des produits a été évaluée en comparant le nombre d'acariens pour 100 mg de poussière du matelas avant et après traitement acaricide. Pour le pirimiphos-méthyl, la diminution du pourcentage de l'allergène majeur P₁ dans des prélèvements séquentiels a été déterminée [14]. Bischoff [1] a montré que des échantillons de poussière prélevés par aspiration ne ramenaient qu'une très faible fraction du nombre d'acariens réellement présents dans le substrat textile aspiré. Bischoff et coll. [4] ont montré l'efficacité des produits Acarosan sur des biotopes semi-naturels contenant 225 000 acariens pour 0,25 m² et dans les niches écologiques des habitations. La disparition du nombre d'acariens vivants a été étudiée sur de très longues périodes allant jusqu'à 10 mois et plus.

Cependant, l'efficacité de ces différents traitements chimiques sur les manifestations asthmatiques a été peu étudiée ; rares en effet sont les études réunissant comptage d'acariens ou évaluation des allergènes ou d'un marqueur des acariens et surveillance clinique rigoureuse. En ce qui concerne le Paragerm A.K., Dutau et coll. [9] ont observé une amélioration du score clinique (déterminé par le nombre de crises pendant une période de 12 mois avant et après traitement acaricide) chez 28 enfants sur 34 chez lesquels au minimum trois applications du produit avaient été réalisées. Chez la moitié des enfants on notait une disparition des crises.

Les études concernant les produits Acarosan ont d'abord porté sur quelques cas isolés [4]. Plus récemment, une étude de Kersten et coll. [11] a évalué chez 44 patients l'évolution des symptômes cliniques et de la consommation médicamenteuse pendant une période de trois mois. La comparaison avec la période de préessai a montré que presque tous les patients ont pu alléger le traitement médicamenteux et que l'amélioration clinique était indiscutable chez 53 p. cent d'entre eux. Des analyses du contenu en guanine ont été effectuées dans cette étude et ont montré en moyenne une réduction du taux trois mois après le traitement acaricide, cette diminution étant moins nette au niveau du matelas.

Notre étude préliminaire, menée en ouvert sur des patients présentant une allergie respiratoire aux acariens, regroupe des asthmatiques dont la gravité de l'asthme est variable. L'étude de l'environnement montre que les taux de guanine restent élevés dans la poussière du matelas dans 2 cas. Ceci pourrait être dû à une mauvaise

application du produit, l'application de l'acaricide au domicile sur chaque substrat textile étant contraignante. Ceci met en exergue la nécessité de contrôler l'application de l'acaricide dans une étude future dont on voudrait garantir toute la rigueur. On peut également penser qu'un nouveau traitement acaricide, effectué trois à six mois après le premier, aurait entraîné une diminution plus importante des concentrations en guanine. Il est également possible que dans certains cas la quantité de fèces d'acariens était telle que, malgré des aspirations répétées du matelas, des fèces contenant de la guanine étaient toujours ramenées à la surface lors des nouvelles aspirations.

Les résultats cliniques observés montrent, chez 2 patients présentant un asthme nécessitant l'administration répétée de corticoides, une absence totale d'amélioration bien que le taux de guanine devienne négatif dans les poussières prélevées ; dans les deux cas, il s'agissait d'asthme ayant une longue durée d'évolution chez des patients ayant 38 et 59 ans. Parmi les patients franchement améliorés (7 sur 12), nous relevons une prédominance d'asthmes du sujet jeune et d'asthmes de gravité modérée.

Il est probable que l'acaricide étudié soit une voie thérapeutique intéressante mais principalement dans l'asthme du sujet jeune dont l'évolution n'est pas trop prolongée. Malgré le nombre restreint de patients inclus dans cette étude préliminaire, nous voyons déjà se profiler des échecs liés aux caractéristiques de la maladie asthmatique. L'existence d'une sensibilisation immunologique aux acariens chez un patient donné n'exclut pas en effet une maladie inflammatoire sévère aux lésions fixées et non réversibles. Cette situation rappelle celle des asthmes professionnels où plus de 50 p. cent des asthmatiques éloignés pendant plusieurs mois de leur environnement allergénique restent symptomatiques [7].

Néanmoins, cette restriction étant faite, il nous paraît logique d'essayer d'effectuer un assainissement allergénique total de l'habitat chez des patients asthmatiques pour lesquels une étude de l'environnement a montré la présence de guanine ou d'allergènes majeurs en grande quantité dans la poussière de leur habitat. Même si les symptômes sont peu importants, cet assainissement de l'habitat devrait être effectué en priorité et permettre un abandon progressif des diverses thérapeutiques.

REFERENCES

1. Bischoff E. — Méthodes actuelles de quantification des acariens dans l'habitat. *Rev. fr. Allergol.*, 1988, 28, 115-122.
2. Bischoff E., Fischer A., Wetter G. — Die Bekämpfung von Hausstaubmilben in Verbindung mit Reinigungsvorgängen auf wässriger Basis, 1. Teil : Grundlegende Befunde. *Allergologie*, 1986, 9, 171-176.
3. Bischoff E., Krause-Michel B., Nolte D. — Zur Bekämpfung der Hausstaubmilben in Haushalten von Patienten mit Milbenasthma, 1. Mitteilung. *Allergologie*, 1986, 9, 448-457.
4. Bischoff E., Liebenberg B., Wetter G. — Die Bekämpfung von Hausstaubmilben in Verbindung mit Reinigungsvorgängen auf wässriger Basis, 2. Teil : Anwendung bei naturalogenen Milbenbiotopen. *Allergologie*, 1986, 9, 287-292.
5. Bischoff E., Schirmacher W. — Farbnachweis für allergenhaltigen Hausstaub. *Allergologie*, 1984, 11, 446-449.
6. Burr M.L., Dean B.V., Merret T.G., Neale E., St Leger A.S., Verrier-Jones E.R. — Effects of anti-mites measures on children with mite-sensitive asthma : a controlled trial. *Thorax*, 1980, 35, 506-512.
7. Chan-Yeung M., Lam S., Koerner S. — Clinical features and natural history of occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *Am. J. Med.*, 1982, 72, 411-415.
8. Colloff M.J. — Use of liquid nitrogen in the control of house dust mite populations. *Clin. Allergy*, 1986, 16, 41-47.
9. Dutau C., Petrus M., Sans A., Sablayrolles B., Rochiccioli P. — Traitement écologique de l'allergie aux acariens par le Paragerm A.K. *Rev. méd. Toulouse*, 1979, 15, 457-460.
10. Elixman J.H., Bischoff E., Jorde W., Linskens H.F. — Einmalige Acarosan-Applikation zur Sanierung von Wohntextilien in Haushalten von Patienten mit Milbenallergie. *Allergologie*, 1988, 7, 274-279.
11. Kersten W., Stollewerk D., Musken H. — Klinische Studie zur Wirksamkeit der akariziden Substanz Acarosan bei Hausstaubmilbenallergikern. *Allergologie*, 1988, 9, 371-390.
12. Korsgaard J. — Preventive measures in mite asthma. A controlled trial. *Allergy*, 1983, 38, 93-102.
13. Le Mao J., Pauli G., Tekala F., Hoyet C., Bischoff E., David B. — Guanine content and *Dermatophagoides pteronyssinus* allergens in house dust samples. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1989, 83, 926-933.
14. Mitchell E.B., Wilkins S., McCallum Deighton J., Platts-Mills T.A.E. — Reduction of house dust mite allergen levels in the home : use of the acaricide, pirimiphos methyl. *Clin. Allergy*, 1985, 15, 235-240.
15. Pauli G., Bigot H., Pelletier A., Kopferschmitt-Kubler M.C., Roegel E. — A study of the criteria used for clinical evaluation of prophylactic treatment in bronchial asthma. *Eur. J. respir. Dis.*, 1985, 67, 369-377.
16. Pauli G., Hoyet C., Tenabene A., Le Mao J., Thierry R., Bessot J.C. — Guanine and mite allergenicity in house dust. *Clin. Allergy*, 1988, 18, 383-392.
17. Pauli G., Tenabene A., Bessot J.C., Hoyet C. — Intérêt du dosage de la guanine dans la poussière de maison pour la quantification des allergènes des acariens. *Rev. fr. Allergol.*, 1986, 26, 163-169.
18. Penaud A., Nourrit J., Timon-David P., Charpin J. — Results of a controlled trial of the acaricide Paragerm on *Dermatophagoides* spp. in dwelling houses. *Clin. Allergy*, 1977, 7, 49-53.
19. Platts-Mills T.A.E., Tovey E.R., Mitchell E.B., Moszoro H., Nock P., Wilkins S.R. — Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet*, 1982, 2, 675-678.
20. Ruffli M., Ruffli T., Schuppli R. — Etude comparative expérimentale et clinique de l'allergie aux mites. *Méd. Hyg. (Genève)*, 1969, 887, 1139.
21. Saint-Georges-Grèdelet D. (de), Kniest F.M., Schober G., Penaud A., van Bronswijk J.E.M.H. — Lutte chimique contre les acariens de la poussière de maison. Note préliminaire. *Rev. fr. Allergol.*, 1988, 28, 131-138.
22. Sarsfield J.K., Gowland G., Toy R., Norman A.L.E. — Mite sensitive asthma of childhood : trial of avoidance measures. *Arch. Dis., Child.*, 1974, 49, 716-721.
23. Spiekma F.Th.M., Zuidema P., Leupen M.J. — High altitude and house dust mites. *Br. med. J.*, 1971, 1, 82.
24. Vervloet D., Penaud A., Razzouk H., Senft M., Arnaud A., Boutin C., Charpin J. — Altitude and house dust mites. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1982, 69, 290-296.