

## Intérêts et limites des mesures d'exposition des allergènes

F. de BLAY

### RÉSUMÉ

Grâce au développement de méthodes immunochimiques qui ont permis la mesure des allergènes dans la poussière et dans l'air, de nombreuses publications ont montré l'existence d'une relation entre l'exposition allergénique, l'acquisition d'une sensibilisation et le développement d'une hyperréactivité bronchique non spécifique chez des sujets génétiquement prédisposés. Cependant, des travaux épidémiologiques plus récents ont confirmé l'existence d'une relation entre l'exposition allergénique et l'apparition d'une sensibilisation, mais ont également souligné que l'exposition allergénique ne serait qu'un facteur d'aggravation de l'hyperréactivité bronchique non spécifique pré-existante. Ainsi, la mesure des allergènes dans l'environnement intérieur est nécessaire pour contrôler l'efficacité de la réduction de l'exposition allergénique, que ce soit dans la prévention primaire ou dans la prévention secondaire des maladies allergiques, pour définir des postes de travail à risque en pathologie professionnelle, et pour permettre une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'asthme allergique.

### SUMMARY

#### **Value and limitations of allergen exposure measurements.**

– As a result of the development of immunochemical methods allowing the measurement of allergens in dust and air, a number of papers have demonstrated the existence of a relationship between allergen exposure, acquisition of hypersensitivity and the development of nonspecific bronchial hyperreactivity in genetically predisposed subjects. However, more recent epidemiological studies have confirmed the existence of a relationship between allergen exposure and the development of hypersensitivity, but have also emphasized that allergen exposure is not the only factor involved in deterioration of pre-existing nonspecific bronchial hyperreactivity. Measurement of allergens in the interior environment is therefore necessary to verify the efficacy of reduction of allergen exposure, in the context of either primary prevention or secondary prevention, to define occupations at risk of occupational disease and to allow a better understanding of the pathophysiological mechanisms of allergic asthma.

Devant l'augmentation de la fréquence des maladies liées à l'allergie qui semble être un fait reconnu par la plupart des études [7, 2], un certain nombre de chercheurs ont émis l'hypothèse que cette recrudescence était la conséquence d'une plus grande exposition aux allergènes de l'environnement intérieur [34]. Parallèlement, le

développement de méthodes immunochimiques a rendu possible la mesure des allergènes dans la poussière puis dans l'air [5]. Ainsi, au cours des années 80 de nombreuses publications ont fait état des relations entre l'exposition allergénique, l'apparition d'une sensibilisation, d'une hyperréactivité bronchique et d'un asthme chez

Pavillon Laennec, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Tirés à part : F. de Blay.

De BLAY F. – Intérêts et limites des mesures d'exposition des allergènes. *Rev. fr. Allergol.*, 1995, 35 (6), 541-545.

des sujets génétiquement prédisposés [33]. Cependant, des travaux épidémiologiques plus récents semblent montrer qu'il existe une relation entre l'exposition allergénique et l'apparition d'une sensibilisation mais le développement de la maladie asthmatique serait la conséquence du terrain atopique modulé par l'exposition à l'allergène [3]. Ainsi, évoquer les intérêts et les limites des mesures d'exposition allergénique conduit à souligner les avantages et les difficultés de réalisation pratique de ces méthodes mais aussi à réfléchir sur l'intérêt des mesures de l'exposition allergénique dans la prévention des maladies allergiques et dans la prise en charge des patients asthmatiques sensibilisés à un pneumallergène.

### ASPECT PRATIQUE DES MESURES DES ALLERGÈNES DE L'ENVIRONNEMENT INTÉRIEUR

#### Les acariens

Dans la plupart des travaux épidémiologiques ou d'éviction des allergènes, l'exposition allergénique vis-à-vis des acariens était mesurée dans la poussière [34, 6]. L'avantage d'une telle technique est sa facilité de réalisation. En effet, une aspiration de poussière avec un appareil pendant un temps identique (2 minutes/m<sup>2</sup>) semblait permettre une certaine fiabilité. Rapidement, un certain nombre d'auteurs ont souligné les difficultés d'interprétation de résultats exprimés en ng ou µg d'allergènes par gramme de poussière, et ont montré qu'il était plus précis d'exprimer les taux d'allergènes par m<sup>2</sup> [17]. Ainsi, il a été décidé lors de la dernière réunion à propos des allergènes de l'environnement intérieur, de continuer à exprimer les taux d'allergènes par gramme de poussière dans les études épidémiologiques, et de les exprimer par m<sup>2</sup> dans les études où des mesures d'éviction des allergènes étaient étudiées [45]. Il a également été souligné que l'utilisation de filtres insérés dans le tuyaux d'aspiration semblait préférable aux sacs à poussière traditionnels [15]. Depuis les travaux de Tovey et coll. [46] il était connu que le matelas était le réservoir le plus riche en allergènes d'acariens. Récemment, nous avons pu montrer que la moyenne géométrique de Der p 1 et de Der f 1 dans la poussière du sommier était statistiquement supérieure à celle retrouvée dans le matelas 38.4 et 92.6 µg/g,  $n = 54$ ,  $p < 10^{-5}$  [30]. En ce qui concerne les méthodes d'analyse, les tests immunochimiques utilisant des anticorps monoclonaux sont très largement utilisés par de nombreuses équipes. Cependant, il s'agit d'une méthode difficile à mettre en œuvre puisqu'il faut

d'abord réaliser un extrait de poussière puis quantifier les taux d'allergènes. En revanche, d'autres tests, très utiles en pratique courante, peuvent être réalisés au domicile du patient comme l'Acarex-test [28] et sont bien corrélés aux concentrations en allergènes majeurs [21]. D'autres « tests de l'environnement domestique » ou « home tests » sont en cours de développement. Il faut souligner en ce qui concerne l'Acarex-test, la difficulté d'interprétation de classe (+) [36] puisque cette classe correspond à un taux moyen de 5,7 µg/g avec un écart allant de 0,03 à 25 µg/g de Der p 1 + Der f 1. Plus récemment, plusieurs équipes ont tenté de mesurer les concentrations des allergènes des acariens dans l'air, ce qui correspond plus à l'exposition réelle des patients. Malheureusement, deux équipes seulement ont pu détecter à des taux très faibles la présence d'allergènes d'acariens en l'absence de vigoureuse perturbation [38, 35], et leurs résultats n'ont pas été confirmés par d'autres [46, 8]. L'utilisation de boîte de Petri pour le recueil des allergènes des acariens sur une période de 15 jours apparaît comme une méthode prometteuse [47, 11]. Cependant, la mesure des concentrations des allergènes retrouvés dans les boîtes de Petri ne peut être obtenue qu'aux dépens d'une augmentation artificielle de la sensibilité du test [47]. C'est pourquoi, il conviendra d'apprécier la reproductibilité d'une telle méthode.

#### Les allergènes du chat

Contrairement aux acariens, les taux les plus élevés de Fel d 1 ne sont pas retrouvés dans le matelas mais dans la moquette ou les meubles capitonnés [24]. En raison du caractère ubiquitaire de l'allergène du chat, de sa résistance (température, action du pH), il a été possible de détecter Fel d 1 dans les écoles à des taux faibles [26]. Récemment, Dornelas de Andrade et coll. [14] ont retrouvé également des taux très faibles (0,1 à 4,5 µg/g) de Fel d 1 dans la poussière de sols de crèches. Les taux de Fel d 1 étaient corrélés à la présence de chats à la maison. Actuellement, aucun seuil de risque de sensibilisation vis-à-vis de l'allergène du chat a été proposé. Gelber et coll. [18] ont proposé 8 µg/g de Fel d 1 comme seuil de développement des symptômes chez des sujets sensibilisés. L'allergène majeur du chat (Fel d 1) est un modèle expérimental intéressant pour la mesure des allergènes dans l'air. En effet, il a été montré qu'il était possible de mesurer des allergènes du chat dans l'air, en l'absence de perturbation, dans des maisons qui en abritaient [24, 9]. Il est donc possible d'essayer d'estimer les doses d'allergènes du chat dans l'environnement naturel susceptibles d'induire des réactions bronchiques et de les comparer à celles qui sont responsables d'un bronchospasme lors d'un test de provocation bron-

chique. Nous avons pu montrer que les doses de Fel d 1 responsables de bronchospasme étaient significativement supérieures (médiane : 318 ng,  $n = 11$ ) à celles induisant une réaction bronchique à domicile (médiane : 1,3 ng,  $n = 11$  ;  $p < 0,002$ ) [12]. Deux études ont retrouvé des résultats similaires puisqu'elles ont démontré que les taux de Fel d 1 responsables d'une réaction bronchique lors d'un test de provocation bronchique spécifique étaient supérieurs à ceux provoquant un bronchospasme dans une pièce expérimentale abritant un ou des chats [48, 23]. Un autre intérêt de la mesure des concentrations aériennes de l'allergène du chat est d'apprécier l'efficacité de certaines méthodes de réduction de l'exposition allergénique comme les purificateurs d'air et les aspirateurs. Grâce à l'allergène du chat il sera peut-être possible de définir une norme de qualité de ces appareils. Il sera également intéressant de mesurer les concentrations aériennes de Fel d 1 parallèlement à l'évaluation clinique des mesures d'éviction de l'allergène du chat. Ainsi, nous avons pu obtenir grâce à l'utilisation de différentes méthodes d'éviction de l'allergène du chat pendant trois mois, une réduction significative des concentrations aériennes de Fel d 1 de 19,1 ng/m<sup>3</sup> à 6,3 ng/m<sup>3</sup>, associée à une amélioration des scores cliniques et médicamenteux de patients asthmatiques allergiques au chat [41]. Un écueil important dans la mesure des allergènes dans l'air est l'absence de standardisation des différents échantillonneurs utilisés. C'est pourquoi il conviendrait de standardiser les méthodes de prélèvement aérien en proposant l'utilisation d'un échantillonneur statique mesurant les pics d'exposition et le diamètre des particules qui portent l'allergène, et un échantillonneur portable qui mesurera l'exposition moyenne sur plusieurs heures. Il deviendra alors possible de définir des seuils de risque qui pourront devenir des normes. Actuellement, en France il existe une norme concernant les méthodes de mesure des allergènes dans l'air [27]. En ce qui concerne les allergènes des acariens et du chat, peu de travaux ont essayé de déterminer s'il existe une corrélation entre l'exposition allergénique aérienne et celle de la poussière sédimentée. Nous avons pu montrer récemment qu'il existait une corrélation entre les taux de Der p 1 mesurés dans les boîtes de Petri et ceux mesurés dans la poussière du matelas ( $r = 0,6$ ,  $p = 10^{-5}$ ), de même pour Fel d 1 il existe une corrélation entre les concentrations aériennes et les taux dans la poussière ( $r = 0,49$ ,  $p = 3 \times 10^{-4}$ ) [11].

## Les allergènes des blattes

La sensibilisation aux allergènes des blattes est moins fréquente en France [1] qu'en Asie et aux États-Unis. Cependant, la mesure de l'exposition allergénique vis-à-vis des blattes dans des habita-

tions à loyer modéré de Strasbourg, a permis de montrer qu'elle était équivalente à celle retrouvée dans certaines villes des États-Unis [13]. Ainsi, la mesure de l'exposition allergénique devrait nous inciter à rechercher de façon systématique une sensibilisation vis-à-vis des blattes devant tout asthme perannuel. Comme pour les acariens, il n'existe pas de méthode permettant de mesurer les concentrations aériennes des allergènes des blattes en l'absence de vigoureuse perturbation [13].

## Les moisissures

Seules des méthodes de comptage ou de caractérisation de certaines moisissures ont été réalisées. Il existe une seule étude où l'utilisation d'anticorps monoclonaux a permis une quantification des allergènes d'*Aspergillus* dans les maisons, à la fois dans la poussière et dans l'air [44]. De nombreux travaux seront nécessaires pour la mise au point de méthodes d'analyse des prélèvements d'exposition allergénique.

## Allergènes professionnels

Un des principaux intérêts de la mesure des allergènes en milieu professionnel est d'apprécier l'importance de l'exposition allergénique pour un poste de travail donné. Ainsi, pour les allergènes de rats, le nettoyage de la cage par les techniciens apparaît être un des postes les plus exposés, 23,1 µg/m<sup>3</sup> pour Gordon et coll. et 21 ng/m<sup>3</sup> pour Eggleston et coll. En revanche le sacrifice de l'animal n'entraîne pas une exposition importante : 1,6 µg/m<sup>3</sup> et 3,1 ng/m<sup>3</sup> [19, 16]. De même, pour l'asthme à la farine, les sujets les plus exposés sont ceux qui assurent l'entretien (976,6 µg/m<sup>3</sup>). En revanche, les personnes qui travaillent à l'emballage sont moins exposés (248,3 µg/m<sup>3</sup>).

## Les allergènes extérieurs

### Les pollens

Grâce à la mesure des allergènes dans l'air, un progrès dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des asthmes polliniques a été réalisé. Il a été en effet montré que les allergènes des pollens de bouleau, des graminées et d'ambrosie étaient portés en partie par des particules de moins de 5 µm susceptibles de pénétrer dans le poumon profond [39, 42, 37]. De même, ces mesures ont souligné les limites des comptes polliniques [37] particulièrement lors des jours de pluie pendant la saison pollinique.

## INTÉRÊT ET LIMITES DES MESURES D'EXPOSITION ALLERGÉNIQUE POUR APPRÉCIER LES RELATIONS EXPOSITION, SENSIBILISATION ET ACQUISITION D'UNE HYPERREACTIVITÉ BRONCHIQUE NON SPÉCIFIQUE

### Relation exposition allergénique et apparition d'une sensibilisation

Durant les dix dernières années, la mesure de l'exposition allergénique a permis de mettre en évidence une relation entre l'exposition allergénique et le développement d'une sensibilisation chez des sujets génétiquement prédisposés [22, 34]. Cependant, dans tous ces travaux l'exposition allergénique était mesurée dans la poussière. Deux publications issues du même groupe ont montré que la corrélation était meilleure avec la mesure des allergènes dans l'air [35, 50]. L'existence d'une relation exposition allergénique et développement d'une sensibilisation a été confirmée par des études où des enfants allergiques aux acariens ont été transférés en montagne à plus de 1 500 m dans des lieux sans allergènes d'acariens. Ainsi, une baisse des IgE spécifiques antiacariens, de l'histaminolibération des basophiles induite par les acariens est observée [32, 49]. Selon plusieurs études, le seuil de sensibilisation pour les acariens est de 2 µg/g de poussière. Aucun seuil dans l'air n'a été rapporté. En ce qui concerne les autres allergènes, des seuils de sensibilisation pour les allergènes des blattes ont été fixés à 2 U/g et à 10 µg/g pour Can f 1 (allergène majeur du chien).

### Relations entre exposition allergénique et acquisition d'un asthme

Les données obtenues récemment sont plus contradictoires. En effet, nous avons montré que les asthmatiques allergiques aux acariens n'étaient pas plus exposés à Der p 1 dans leur poussière que deux groupes témoins [29]. Ces données ont été confirmées [18, 4]. De plus, plusieurs travaux ont souligné l'influence de l'atopie dans le développement de l'hyperreactivité bronchique associée ou pas à des symptômes d'asthme à l'âge de 11 et 13 ans [31, 40]. Des résultats semblables ont été obtenus avec des enfants plus jeunes puisque

Martinez et coll. ont montré que les enfants qui présentaient des accès sibilants à l'âge de 6 ans sont ceux qui avaient des antécédents d'eczéma, de rhinite, de terrain atopique familial du côté maternel [25]. L'exposition allergénique serait un facteur de modulation de l'hyperreactivité bronchique non spécifique qui ne disparaîtrait que dans des cas très rares. La mesure des concentrations d'allergènes a permis de montrer a contrario que dans les lieux où l'exposition allergénique vis-à-vis des acariens n'existait pas, on pouvait observer une amélioration de l'hyperreactivité bronchique non spécifique. Ainsi, dans les études où des enfants et/ou des adultes allergiques aux acariens ont été placés dans des lieux sans allergènes d'acariens, il a été possible d'observer une réduction de l'hyperreactivité bronchique non spécifique [34]. Nous avons pu montrer parmi 22 patients asthmatiques allergiques aux acariens, que lors d'une exposition plus importante vis-à-vis de ces allergènes les patients présentaient une majoration de la symptomatologie asthmatique [10]. Seul le travail de Sporik et Platts-Mills [43] a montré de façon prospective le rôle de l'exposition allergénique dans la première année de la vie comme facteur causal de l'hyperreactivité bronchique non spécifique à l'âge de 11 ans. D'autres travaux seront nécessaires pour confirmer ces données.

En conclusion, grâce au développement des mesures d'exposition allergénique, la place des allergènes dans la genèse de l'asthme semble se préciser. Plusieurs travaux concordants montrent qu'il existe bien une relation causale entre l'exposition allergénique et sensibilisation chez les enfants prédisposés génétiquement. C'est pourquoi, la prévention primaire des allergènes contrôlée par leur mesure dans l'environnement reste d'actualité et les résultats obtenus par Hide et coll. [20] encouragent à poursuivre des travaux dans cette direction. En ce qui concerne le rôle de l'exposition allergénique dans la genèse d'un asthme allergique, il apparaît que l'inhalation de pneumallergènes chez des sujets atopiques module la gravité de l'hyperreactivité bronchique pré-existante, et qu'il est donc nécessaire d'obtenir une exposition allergénique la plus réduite possible. D'un point de vue plus pratique, de nombreux travaux seront nécessaires pour déterminer si la mesure des allergènes dans l'air est un meilleur indicateur d'exposition allergénique que la mesure des allergènes dans la poussière.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Bidat E., Chevalier M.C., Croisier C. et coll. - L'apparition de la blatte dans la poussière de maison. *Rev. Fr. Allergol.*, 1993, 33, 22-29.
2. Burney P.G.J. - Asthma mortality in England and Wales: evidence for a further increase 1974-1984. *Lancet*, 1986, ii, 323-326.
3. Burrows B., Martinez F.D., Halonen M. et coll. - Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320, 271-277.
4. Call R.S., Smith T.F., Morris E. et coll. - Risk factors for asthma in inner city children. *J. Pediatr.*, 1992, 121, 862-866.

5. Chapman M.D. – Monoclonal antibodies as structural probes for mite, cat and cockroach allergens. In : A. Said El Shami, T. Merrett eds. *Advances in the Biosciences: Allergy and molecular biology*. Oxford : Pergamon Press, 281-295, 1989.
6. Charpin D., Birnbaum J., Haddi E. et coll. – « Altitude and allergy to house-dust mites ». *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, 143, 983-986.
7. Correman J., Ségala C., Henry C., Neukirch F. – Mortalité et maladie asthmatique. Tendances pour la France de 1970 à 1987. *Rev. Mal. Resp.*, 1992, 9, 495-501.
8. De Blay F., Heymann P., Chapman M.D., Platts-Mills T.A.E. – Airborne dust mite allergens : comparison of airborne concentrations and particle size distribution of Group II mite allergen with Group I and cat. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 919-926.
9. De Blay F., Chapman M.D., Platts-Mills T.A.E. – Environmental control with the cat in situ. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, 143, 1334-1339.
10. De Blay F., Pauli G., Velten M., Bessot J.C. – Influence of mite exposure on symptoms of mite sensitive asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 136-138.
11. De Blay F., Gries P., Ott M., Verot A., Pauli G. – Correlation between airborne and dust exposure to mite Group I allergens and cat allergen (Fel d 1). 3rd International Workshop on indoor allergens and asthma. Cuenca, June 30-July 2nd, 1995.
12. De Blay F., Kopferschmitt M.C., Gries et coll. – Comparison between Fel d I levels provoking respiratory symptoms at home and during bronchial challenge tests. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 262 (Abst.).
13. De Blay F., Sanchez J., Hedelin G. et coll. – Dust and airborne exposure to allergens derived from cockroach (*Blattella germanica*) in low cost public housing of Strasbourg (France) (soumis pour publication).
14. Dornelas de Andrade A., Charpin D., Birnbaum J. et coll. – Indoor allergen levels in day nurseries. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 1158-1163.
15. Dreborg S., Einarson R., Lau S. et coll. – Test sampling for determination of allergen content. *Allergy*, 1995, 50, 188-189.
16. Eggleston P., Nervill C., Ansari A. et coll. – Task-related variation in airborne concentrations of laboratory animal allergens: studies with Rat nI. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 347-350.
17. Fell P., Mitchell B., Brostoff J. – Wet vacuum cleaning and house dust mite allergen. *Lancet*, 1992, 340, 788-789.
18. Gelber L.E., Seltzer L., Bouzoukis J.K. et coll. – Sensitization and exposure to indoor allergens (dust mite, cat and cockroach) as risk factors for asthma among patients presenting to hospital. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 147, 573-578.
19. Gordon S., Tee R., Nieuwenhuijsen M. et coll. – A. Measurement of airborne rat urinary allergen in an epidemiological study. *Clin. Exp. Allergy*, 1994, 24, 1070-1077.
20. Hide D., Matthews S., Matthews L. et coll. – Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 842-846.
21. Hoyet C., Bessot J.C., Le Mao J., Quoix E., Pauli G. – Comparison between Der p I plus Der f I content determinations and guanine measurements in 239 house dust samples. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 678-680.
22. Lau S., Falkenhurst G., Weber et coll. – High mite allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 718-724.
23. Lewis J., Wentz P., Swanson M., Reed G. – Immunochemical assay of airborne cat allergen: value in assessing variability of allergen shedding and evaluating human bronchial response. *Aerobiologica*, 1990, 6, 193-196.
24. Luczynska C.M., Li Y., Chapman M.D., Platts-Mills T.A.E. – Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 141, 361-367.
25. Martinez F., Wright A., Taussig L. – Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 133-138.
26. Munir A.K.M., Einarsson R., Schou C., Dreborg S.K.G. – Allergens in school dust. I. The amount of the major cat (Fel d I) and dog (Can f I) allergens in dust from Swedish schools is high enough to probably cause perennial symptoms in most children with asthma who are sensitized to cat and dog. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91, 1067-1074.
27. NF AFNOR X 43 404: Qualité de l'air. Air de l'habitat domestique et des locaux collectifs. Prélèvement aérien et analyse des allergènes de l'environnement intérieur. 1993.
28. Pauli G., Hoyet C., Tenabene A. et coll. – Guanine and mite allergenicity in house dust. *Clin. Allergy*, 1988, 18, 383-392.
29. Pauli G., Quoix E., Hedelin G. et coll. – Mite allergen content in mattress dust of Dermatophagoïdes-allergic asthmatics/rhinitis and matched controls. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 606-611.
30. Pauli G., de Blay F., Ott M. et coll. – Relationships between the mite allergen levels in mattress bases and floor dusts : implication for avoidance measures. 3rd International Workshop on indoor allergens and asthma. Cuenca, June 30-July 2nd, 1995.
31. Peat J., Salome C., Woolcock A. – Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian school children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 85, 65-74.
32. Piacentini G., Martinati L., Fornari A. et coll. – « Antigen avoidance in a mountain environment: influence on basophil histamine release in children with asthma ». *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 644-650.
33. Platts-Mills T.A.E., Thomas W.R., Aalberse R.C. et coll. – Dust mite allergens and asthma : Report of a second international workshop. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 1046-1060.
34. Platts-Mills T., Sporik R., Chapman M., Heymann P. – The role of indoor allergens in asthma. *Allergy*, 1995, 50, suppl. 22, 5-12.
35. Price J., Pollock I., Little S. et coll. – Measurement of airborne mite antigen in homes of asthmatic children. *Lancet*, 1990, 336, 895-897.
36. Quoix E., Le Mao J., Hoyet C., Pauli G. – Prediction of mite allergen levels using guanine measurements in house dust samples. *Allergy*, 1993, 48, 306-309.
37. Rantio-Lehtimäki A., Viander M., Koivikko A. – Airborne birch pollen antigens in different particle sizes. *Clin. Exp. Allergy*, 1994, 24, 23-28.
38. Sakaguchi M., Inouye S., Yasueda H. et coll. – Measurements of allergens associated with dust mite allergy. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1989, 90, 190-193.
39. Salomon W.R., Burge H.A., Muilenberg M.L. – Allergen carriage by atmospheric aerosol, I: ragweed pollen determinants in smaller micronic fractions. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 72, 443-447.
40. Sears M., Burrows B., Herbison G. et coll. – Atopy in childhood. II. Relationship to airway responsiveness, hay fever and asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 949-956.
41. Soldatov D., De Blay F., Gries P., Charles P., Charpentier C., Ott M., Pauli G. – Effects of environmental control measures on patient status and airborne Fel d I levels with a cat in situ. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 263 (Abst.).
42. Sophioglou C., Singh M.B., Taylor P. et coll. – Mechanism of grass-pollen induced asthma. *Lancet*, 1992, 339, 569-572.
43. Sporik R., Holgate S.T., Platts-Mills T.A.E., Cogswell J.J. – Exposure to house dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 502-507.
44. Sporik R., Arruda K., Woodfolk J. et coll. – Environmental exposure to *Aspergillus fumigatus* allergen Asp f I. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 326-331.
45. Third International Workshop on indoor allergens and asthma. Cuenca, June 30-July 2nd, 1995.
46. Tovey E.R., Chapman M.D., Wells C.W., Platts-Mills T. – The distribution of dust mite allergen in the houses of patients with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1981, 124, 630-635.
47. Tovey E., Marks G., Matthews M. et coll. – Changes in mite allergen Der p 1 in house dust following spraying with a tannic acid/ascorbic acid solution. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22, 67-74.
48. Van Metre T., Marsh D., Adkinson F. et coll. – Dose of cat (*Felis domesticus*) allergen 1 (Fel d 1) that induces asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 78, 62-75.
49. Vervloet D., Penaud A., Razzouk H. et coll. – « Altitude and house dust mites ». *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, 69, 3, 290-296.
50. Warner J., Little S., Pollock I. et coll. – The influence of exposure to house dust mite, cat, pollen and fungal allergens in the home on primary sensitization in asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1991, 1, 79-86.