

ROLE ANTIGÉNIQUE DES ACARIENS DANS LA POUSSIÈRE DE MAISON

J. VIALATTE et D. BRUNET (*)

RÉSUMÉ

Depuis la découverte de Kern en 1921 et de Cooke en 1922, les propriétés allergéniques de la poussière de maison ont suscité de nombreux travaux. Berrens et Young ont étudié la complexité moléculaire de la poussière de maison. Voorhorst et Spieksma, à Leyde, ont mis en évidence ses composants biologiques constitués essentiellement par les acariens du genre *Dermatophagoides*. L'acarologue belge Fain a identifié l'espèce *Dermatophagoides pteronyssinus* (déjà décrite à la fin du siècle dernier par Trouessart, en France), et en précise la morphologie, le cycle biologique, le mode de vie, l'habitat et la répartition géographique.

Parmi les quinze espèces de *Dermatophagoides* identifiées, deux sont cosmopolites et ont été retrouvées dans le monde entier (*Dermatophagoides pteronyssinus*, et *Dermatophagoides farinae* ou *culinae*), en particulier dans l'habitat humain, car les squames humaines constituent l'aliment principal des acariens ; la literie en est la « niche écologique privilégiée » par le microclimat idéal qui y règne.

Les applications cliniques de ces recherches ont permis de vérifier le parallélisme existant entre la périodicité du développement des *Dermatophagoides* et les rechutes saisonnières de l'asthme.

Les nombreuses publications faites en Europe, aux Etats-Unis, au Canada et au Japon ont confirmé le rôle antigénique joué par les acariens dans la poussière de maison et dans les différents syndromes respiratoires allergiques. Mais les premières tentatives de désensibilisation avec les extraits de *Dermatophagoides* sont encore trop récentes pour conclure définitivement.

SUMMARY

The antigenic function of the Acaridae in house dust. — Since these were discovered by Kern in 1921 and Cooke 1922, the allergenic properties of house dust have given rise to a considerable amount of research. Berrens and Young have made a study of the molecular complexity of house dust. Voorhorst and Spieksma of Leyden have shown it to be basically composed of Acaridae of the genus *Dermatophagoides*. The Belgian expert Fain has identified the species *Dermatophagoides pteronyssinus* (previously described at the close of the last century by the Frenchman Trouessart) and has given details of its morphology, biological cycle, way of life, habitat and geographical distribution.

Of the 15 *Dermatophagoides* species identified, 2 are cosmopolitan and have been found throughout the world (*Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* and *culinae*), particularly in human habitations since human squamae constitute the principal food of the Acaridae, bedding is its « ecologically privileged home » because of the ideal microclimate which is found there.

Clinical application of this research has enabled the connection between the periodicity of the *Dermatophagoides* development and the seasonal recurrences of asthma to be verified.

Numerous publications in Europe, in the United States, in Canada and in Japan have confirmed the antigenic function of the Acaridae in house dust and in the various allergic respiratory syndromes. But the first attempts at desensitization with extracts of *Dermatophagoides* are still too recent for any definite conclusion to be drawn.

MOTS CLES MEDLARS : Poussière - Acariens - Antigènes.

INDEX TERMS : Dust - Mites - Antigens.

La mise en évidence de débris d'acariens dans la poussière de maison et la démonstration de leurs propriétés antigéniques ont pu faire penser qu'ils représentaient l'élément allergénique essentiel des différents extraits. Nous avons estimé intéressant de reprendre l'histoire de ces acariens et de rapporter les premiers résultats publiés.

HISTORIQUE

Il y a plus de 50 ans, KERN en 1921 [17], COOKE en 1922 [10] et STORM VAN LEEUWEN en 1924 [26] attribuaient un rôle allergénique important à la poussière de maison qui était bientôt reconnue comme l'une des causes principales de l'asthme bronchique et de la rhinite aperiodique.

(*) Centre de Recherche sur les maladies allergiques de l'enfant, Hôpital Necker - Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75730 PARIS CEDEX 15.

Pendant de nombreuses années les chercheurs ont étudié la composition de la poussière de maison : celle-ci est très complexe et comprend des substances très diverses : squames humaines et animales, moisissures, bactéries, débris d'insectes, kapok, coton, miettes de pain moisis, parcelles de bois, charbon, fleurs ou feuilles desséchées, etc.

La confection et le titrage des extraits de poussière de maison ont suscité de nombreux travaux parmi lesquels ceux de BERRENS et YOUNG [4] font autorité. Dès 1960 on sait que la poussière de maison est une substance faite de 95 p. cent de polysaccharides et de 5 p. cent de polypeptides : son poids moléculaire est compris entre 100 000 et 200 000.

BERRENS [5] a isolé 7 fractions A-B-C-D-E-F-G, ayant des propriétés allergéniques et immunologiques différentes. La fraction E est la plus importante, la plus riche en polysaccharides et constitue le véritable allergène spécifique de la poussière de maison ; elle serait d'origine végétale. La fraction D est très intéressante ; elle est liée à la présence de squames humaines et on a pu y mettre en évidence la présence de gammaglobulines.

Antérieurement à ces travaux, DEKKER [12], en étudiant, en 1928, la composition chimique de la poussière de maison, avait remarqué en Allemagne l'importance des « mites » inhalées par les asthmatiques. Il identifiait ces « mites » comme étant du genre *Tyrophagus casei*, *Glyciphagus domesticus*, *Acarus siro*, mais il n'arrivait pas à prouver leur rôle allergénique.

Il faut attendre 1962 pour que VOORHORST [27], aux Pays-Bas, reprenne ces travaux en mettant l'accent sur l'importance des acariens qu'il considère comme responsables des propriétés allergéniques de la poussière de maison. A l'Institut allergologique de Leiden en Hollande, VOORHORST et SPIEKMA [25] isolent en 1964 une espèce particulière d'acariens du genre *Dermatophagoides* qui existe dans toutes les poussières de maison. Ils démontrent que l'asthme bronchique est lié à l'inhalation de ces *Dermatophagoides*, ainsi qu'à leurs produits d'excrétion ou de sécrétion. Puis, en 1966, FAIN [14], de l'Institut Prince Léopold (Anvers) identifie ce *Dermatophagoides* comme étant le *Dermatophagoides pteronyssinus*. En fait, ce genre de *Dermatophagoides* avait été individualisé dès 1864 en Russie par BOGDANOV sur des échantillons de squames humaines prélevées à Moscou sur la peau de divers galeux porteurs de *Sarcoptes scabiei* et, en 1894 et 1897, les acarologues TROUËSSART et BERLESE [3] avaient décrit l'espèce *Mealia pteronyssinus* qui n'est autre que *Dermatophagoides pteronyssinus*.

CLASSIFICATION ZOOLOGIQUE

A la suite des travaux de FAIN en 1967 [15] et de CUNNINGTON en 1968 [11], le genre *Dermato-*

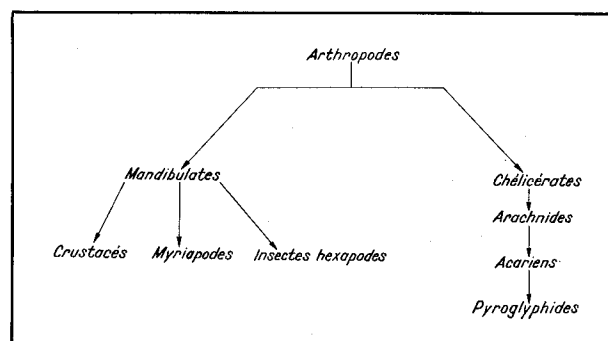


FIG. 1

phagoides est classé dans la famille des *Pyroglyphidæ*, issus des *Acaridæ*, eux-mêmes issus de la classe des *Arachnidæ* provenant des *Chélicérates*, sous-embranchement des *Arthropodes* (fig. 1).

DERMATOPHAGOIDES

Morphologie

Dermatophagoides a surtout été étudié par l'acarologue belge FAIN. Désignés par les Anglo-saxons sous le terme général de « mites », les *Dermatophagoides* mesurent 300 à 400 μ de long sur 200 à 250 μ de large ; ils ont à l'état adulte quatre paires de pattes et sont pourvus d'appendices buccaux. Le corps est ovalaire et court par rapport aux pattes longues et fines à cinq articles, plus fortes et plus longues chez le mâle (fig. 2 et 3).

Leur cycle biologique est particulier. L'accouplement qui a lieu une ou deux fois durant la vie adulte, est suivi de la production par la femelle de 20 à 40 œufs ; l'éclosion de chacun de ces œufs se fait au 6^e jour après la ponte et donne lieu à la formation d'une larve hexapode, qui après une mue évoluera vers une nymphe octopode ; celle-ci devient adulte après une dernière mue et sera capable de se reproduire. L'évolution de l'œuf à l'adulte dure 25 jours. L'adulte vit en moyenne 2 à 3 mois et demi.

Mode de vie. Habitat. Répartition géographique

Les *Dermatophagoides* sont très nombreux ; on en a identifié plus de 15 espèces dont les plus importantes sont : *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* ou *culinae*, *Euroglyphus longior*, *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae* et *Glyciphagus domesticus*.

L'aliment principal de ces acariens est la substance cornée humaine mais aussi les déchets cornés d'origine animale. Chaque être humain perd chaque jour entre 70 et 140 milligrammes de squames, permettant le développement de milliers de *Dermatophagoides*. Les colonies peuvent survivre plusieurs mois en se nourrissant non seulement de squames humaines mais aussi de poussières de maison qui sont en fait un « pool » de substances végétales.

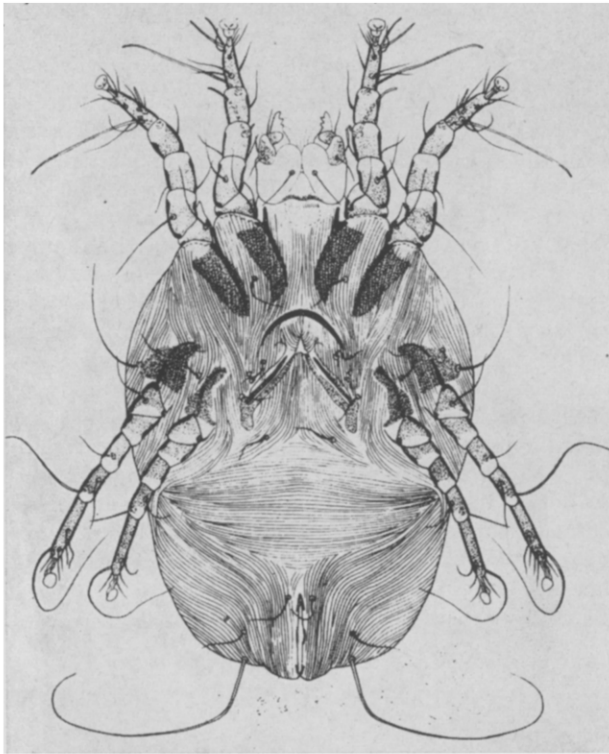


FIG. 2. — *Dermatophagoides pteronyssinus* (Trouessart).
Femelle en vue ventrale.

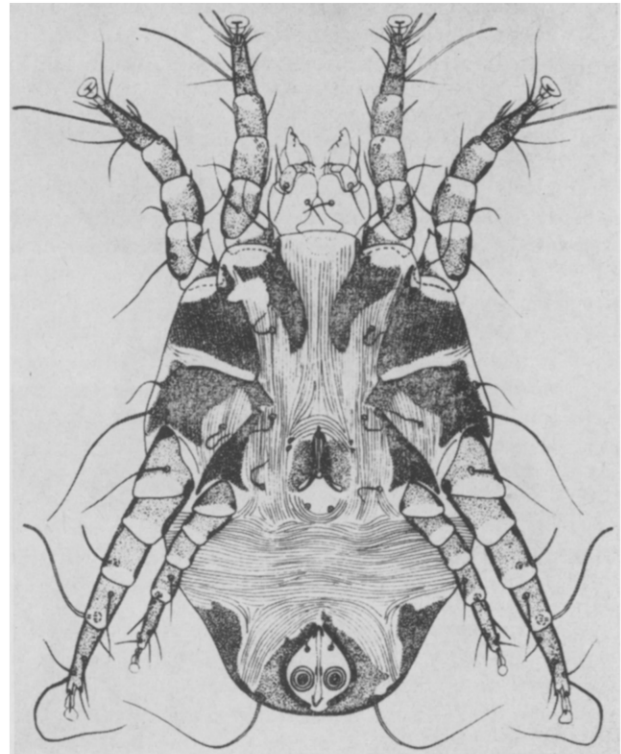


FIG. 3. — *Dermatophagoides pteronyssinus* (Trouessart).
Mâle en vue ventrale.

Comme l'a montré CUNNINGTON [11], la niche écologique des *Dermatophagoides* est le matelas. Les échantillons de poussières obtenues après brossage de la surface des matelas contiennent beaucoup plus de *Dermatophagoides* que ceux provenant des autres pièces de l'habitat. La température de 25 degrés centigrades est la plus favorable mais « l'environnement idéal » est réalisé pendant la nuit dans la literie : 37 degrés pendant 6 à 10 heures.

Les climats tempérés et humides sont très propices à la multiplication des *Dermatophagoides* dont l'abondance est moindre dans les climats secs et froids. Au-dessus de 1 000 mètres, la densité des *Dermatophagoides* est nettement diminuée, comme l'ont prouvé les travaux de BERRENS et YOUNG [6], ainsi que ceux des allergologues suisses ayant comparé la composition des poussières issues de Bâle et de Davos.

Dans l'habitat existent quatre sources de *Dermatophagoides* :

- le sol (fissures) ;
- le matelas et les oreillers de plumes (des réactions croisées existent d'ailleurs entre les poussières de maison, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* et les extraits de plumes) ;
- l'ameublement ;
- les tissus et les vêtements.

Ces acariens sont particulièrement abondants dans les vieilles maisons humides et les vieux matelas. VOORHORST, SPIEKMA et VAREKAMP [29] ont mis en évidence la périodicité du développement des *Dermatophagoides*, parallèle aux rechutes saisonnières de l'asthme au début de l'automne avec un maximum en octobre, novembre et décembre et une régression pendant le reste de l'hiver.

Les *Dermatophagoides* sont cosmopolites : ils ont été retrouvés (surtout *Dermatophagoides pteronyssinus*) dans tous les pays où ils ont été systématiquement recherchés (Hémisphère Nord, Sud, Asie, Afrique, Australie, etc.). On a pu dresser la carte de la répartition mondiale de ces acariens et retrouver cinq catégories d'habitats :

— les habitats humains où huit espèces ont été constamment identifiées dans les sols, les matelas, l'ameublement, quelles que soient la latitude et la longitude ;

— les nids d'oiseaux ;

— les gîtes de mammifères ;

— les entrepôts (surtout de céréales) qui sont infestés par quatre espèces de *Dermatophagoides* retrouvées dans le monde entier ;

— les aliments pour bétail et animaux qui sont de loin le milieu de culture idéal pour la prolifération des *Dermatophagoides* et, tout particulièrement, les aliments pour chiens et chats.

Dermatophagoides farinae est la seule espèce retrouvée dans les cinq habitats, et à la fois sur la peau des hommes, des oiseaux et des mammifères.

AUTRES ARTHROPODES

D'autres insectes ont une communauté antigénique démontrée avec les acariens et la poussière de maison. Ils sont au nombre de neuf : charançon du blé, dermestre du lard, bruche du haricot, vrillette du pain, ver de la farine, moustique, mouche domestique, blatte germanique, teigne de la farine. Tous sont des arthropodes issus du sous-embranchement des Mandibulates (de même que les acariens sont issus du sous-embranchement des Chélicérates, voir fig. 1).

CORRÉLATIONS AVEC LES PROBLÈMES CLINIQUES

C'est avec un certain scepticisme que les allergologues ont accueilli ces nouveaux constituants de la poussière de maison, d'autant plus que la mise en évidence des *Dermatophagoides* ainsi que les conditions de prélèvement et de cultures ont été très difficiles à réaliser et qu'il a fallu plusieurs années pour obtenir des extraits utilisables. Ce sont d'abord les allergologues hollandais VOORHORST, SPIEKMA et VAREKAMP qui ont publié en 1964, 1965 et 1969 [28, 29] leurs résultats concernant le parallélisme entre les tests cutanés aux poussières de maison et aux *Dermatophagoides* chez 80 p. cent des asthmatiques.

En 1968, les Anglais MAUNSELL, WRAIGHT et CUNNINGTON [18] ont mis en évidence un parallélisme de positivité des tests cutanés à la poussière de maison et à *Dermatophagoides* : chez 100 asthmatiques sensibilisés à la poussière de maison, ils ont trouvé 94 tests positifs à *Dermatophagoides*. Ils ont, d'emblée, insisté sur les relations possibles entre le « microclimat » créé par le matelas et la recrudescence nocturne des crises. PEPYS, en 1968 [24], a vérifié, à Londres, l'importance des *Dermatophagoides* chez les malades habitant dans les maisons humides le long de la Tamise. En 1969, MORRISON SMITH [20] trouve chez 302 enfants asthmatiques 257 tests positifs à *Dermatophagoides farinae*, 296 à *Glyciphagus domesticus*, 232 à *Acarus siro* et 165 à l'extrait standard de poussière de maison. En 1968, 1969 et 1970 le Japonais MIYAMOTO [19] met en évidence l'importance des *Dermatophagoides* chez les asthmatiques sensibilisés à la poussière de maison, non seulement par les tests cutanés, mais aussi par des tests de provocation par inhalation, ainsi que par des tests de Prausnitz-Küstner. Il prouve l'antigénicité croisée entre *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*. En 1970, WHARTON [30], aux USA, confirme les travaux des allergolo-

gues européens ; une sensibilisation à *Dermatophagoides farinae* est retrouvée chez 85 p. cent des malades sensibilisés à la poussière de maison.

En France, les premières publications sont faites en 1970-1971, à Marseille, par Jacques CHARPIN [9]. Sur 412 malades sensibilisés à la poussière de maison, 65 ont des tests positifs à *Dermatophagoides farinae*. En Alsace, l'équipe de Strasbourg avec M^{me} ARAUJO-FONTAINE, WAGNER, MOREAU, BASSET et M^{lle} PAULI [1, 22], a mis en évidence la similitude antigénique entre la poussière de maison et les *Dermatophagoides* par la méthode d'immunodiffusion sur gélose. Ils prouvent le pouvoir allergénique de *Dermatophagoides pteronyssinus* en réalisant un bronchospasme par des tests d'inhalation et des épreuves ventilatoires. A Grenoble, G. BRUTTMANN [7, 8] a procédé à une large enquête sur 500 malades atteints d'allergie respiratoire et a trouvé 42 p. cent de tests cutanés positifs aux extraits d'insectes domestiques pour 32 p. cent à l'extrait standard de poussière de maison.

COMMENTAIRES

La découverte des acariens du type *Dermatophagoides* dans la poussière de maison permet d'expliquer toutes les particularités de l'allergie respiratoire à cet allergène :

- une similitude quasi cosmopolite dans la composition de la poussière de maison, permettant de désensibiliser des enfants parisiens avec une poussière de maison préparée à New York ;
- la périodicité saisonnière automno-hivernale des crises d'asthme, parallèle au cycle des *Dermatophagoides* ;
- la recrudescence nocturne des crises provoquée par ce qu'on a pu appeler le « microclimat » de la literie favorable au développement des acariens ;
- la fréquence des crises dans les vieilles maisons de campagne où l'humidité de l'habitat et de la literie est un milieu de culture idéal pour les *Dermatophagoides* ;
- la disparition des crises à la montagne ou dans un climat sec et aéré, peu favorable à la prolifération des acariens ;
- la rareté des crises à l'hôpital, milieu indemne de tout *Dermatophagoides* dans la literie, du fait de la stérilisation.

UTILISATION THÉRAPEUTIQUE DES ACARIENS

Peu de résultats ont encore été publiés. En 1972, MORRISON-SMITH [21], en Angleterre, a désensibilisé 30 enfants atteints d'allergie respiratoire, en « dou-

ble aveugle », en utilisant soit la poussière de maison, soit un extrait de *Dermatophagoides pteronyssinus* et a obtenu 50 p. cent de succès chez les enfants désensibilisés à la poussière de maison, contre 25 p. cent seulement chez ceux désensibilisés avec *Dermatophagoides* (les échantillons de poussière de chaque habitat avaient révélé 3 039 à 8 762 *Dermatophagoides* par gramme de poussière). En 1973, M.F. D'SOUZA, PEPYS et coll. [13], à Londres, ont désensibilisé, avec des extraits de *Dermatophagoides pteronyssinus*, 96 malades atteints d'asthme continu à la poussière de maison. Les résultats ont été contrôlés non seulement sur le plan clinique et allergologique mais aussi sur le plan immunologique. Selon les auteurs, ces critères objectifs ont confirmé les résultats très positifs obtenus avec les extraits de *Dermatophagoides pteronyssinus* chez les malades sensibilisés à la poussière de maison.

Parallèlement, E. S. K. ASSEM et Monica K. McALLEN [2] ont étudié *in vivo* et *in vitro* les résultats de la désensibilisation spécifique avec un extrait de *Dermatophagoides pteronyssinus* chez 15 malades atteints d'asthme sévère à la poussière de maison.

A l'Hôpital des Enfants-Malades, nous pratiquons des tests cutanés avec les extraits de *Dermatophagoides* lorsque la désensibilisation à la poussière de maison n'a pas donné les résultats escomptés, et surtout lorsque les conditions d'environnement sont propices à la prolifération des *Dermatophagoides*. Nous n'avons jusqu'ici jamais trouvé de réaction syndromique évidente avec les seuls tests à *Dermatophagoides*. Actuellement, la préparation des extraits nécessaires à la désensibilisation avec ces acariens est encore au stade expérimental, ce qui explique la rareté de leur utilisation. C'est pourquoi, dans certains cas, nous désensibilisons nos malades avec des extraits de « poussières enrichies en acariens » ; mais nos résultats sont trop peu nombreux pour en tirer des conclusions valables.

Signalons que l'extrait aqueux de poussière de l'Institut Pasteur a été préparé selon un procédé de « purification limitée », ce qui conserve à l'extrait toute son activité antigénique biologique en rapport avec les différentes sortes d'acariens et d'insectes domestiques.

PROPHYLAXIE

Jusqu'à ces dernières années, peu de mesures efficaces avaient été proposées. On savait que toutes les

espèces de *Dermatophagoides* étaient détruites aussi bien à basse température (— 17°) qu'à des températures élevées, de l'ordre de 45° à 60°.

Les travaux récents de Margaret HUGHES et Kate MAUNSELL [16] ont montré l'importance du degré hygrométrique de l'habitat. Plus l'atmosphère est sèche, plus la densité des *Dermatophagoides* diminue. De même, le brossage régulier des matelas et de l'alèse du sommier, chaque mois dès la fin du printemps et de l'été, est capital pour détruire les larves de *Dermatophagoides*, l'usage de l'aspirateur étant recommandé pour achever ce nettoyage efficace. Ces auteurs ont montré que les literies des maisons de campagne, occupées de façon transitoire et où règne un degré hygrométrique élevé, étaient infestées de *Dermatophagoides*, ce qui expliquait la recrudescence des crises.

Pour CHARPIN, PENAUD et coll. [23], c'est la désinfection de la literie et de la chambre qui est la plus intéressante. En milieu hospitalier, les literies passées à l'étuve et ayant subi la désinfection, sont presque indemnes de toute espèce de *Dermatophagoides* (d'où l'absence de crise à l'hôpital). Pour les auteurs, ce sont les brumisations de la solution « Paragerm forte ambiance », utilisée pour assainir les locaux hospitaliers, qui ont cet effet acaricide. Le Paragerm n'est pas toxique pour l'homme, contrairement aux autres substances très efficaces, du type Gamma BHC. Le « Paragerm forte ambiance » peut s'utiliser à doses extrêmement faibles de l'ordre de 0,6 ml par m², pour lutter efficacement contre les acariens pyroglyphides des poussières domestiques.

CONCLUSIONS

L'allergène poussière de maison reste l'allergène majeur, responsable des affections respiratoires allergiques de l'enfant et de l'adulte. La complexité de sa constitution n'est pas une nouveauté, et la découverte de ses composants biologiques ne peut en aucun cas résumer toutes ses propriétés antigéniques.

Sur le plan pratique, le choix de l'extrait à utiliser pour la désensibilisation spécifique, en fonction de la présence ou non de *Dermatophagoides*, reste difficile à codifier. L'idéal serait de vérifier la composition de la poussière de chaque habitat en précisant la densité en *Dermatophagoides*. Il faut souhaiter que dans un proche avenir, des techniques soient plus accessibles, nous permettant un diagnostic plus précis et une action plus efficace.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ARAUJO-FONTAINE A., WAGNER M., MOREAU G., BASSET A. — Élevage des acariens de la poussière domestique et recherche des anticorps précipitants anti-poussière et anti-acariens, par immunodiffusion en gélose. *Rev. franç. Allergol.*, 1972, 12, 231-238.
- [2] ASSEM E. S. K., MCALLEN M. K. — Changes in challenge tests following hyposensitization with mite extract. *Clin. Allergy*, 1973, 3, 161-175.
- [3] BERLESE A. — Acari myriapode et Scorpionides nucusque. In : *Italia reperta patavii*. I. *Crystostigmata*, p. 104, 1897.
- [4] BERRENS L., YOUNG E. — Purification and properties of house dust allergen. *Int. Arch. Allergy*, 1961, 19, 341-359.
- [5] BERRENS L. — Studies with purified house dust allergen and observations on the nature of its polypeptide constituent. *Clin. chim. Acta*, 1963, 8, 457.
- [6] BERRENS L., YOUNG E., ZUIDEMA P. — A comparative chemical and clinical investigation of house dust extracts from alpine and lowland regions. *Acta allerg. (Kbh.)*, 1971, 26, 200-212.
- [7] BRUTMANN G., FABRE A., PIN J. — Les acariens de la poussière domestique. *Grenoble Méd. Chir.*, 1971, 9, 743-754.
- [8] BRUTMANN G., LASCAUD D. — Allergie à la poussière domestique et Acariens. *Allergie Immunol.*, 1972, 2, 119-134.
- [9] CHARPIN J., PENAUD A., NOURRIT J., AUTRAN P., RAZZOUK H. — Allergie aux poussières domestiques et Dermatophagoides. *Rev. franç. Allergol.*, 1971, 11, 315-328.
- [10] COOKE R. A. — Studies in specific hypersensitiveness. New etiologic factors in bronchial asthma. *J. Immunol.*, 1922, 7, 147.
- [11] CUNNINGTON A. M., GREGORY P. H. — Mites in bedroom air. *Nature*, 1968, 127, 1271-1272.
- [12] DEKKER H. — Asthma und Milben. *Münch. med. Wschr.*, 1928, 75, 515. Cité par DEAMER W. C. — Asthma and mites. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1971, 48, 251-252.
- [13] D'SOUZA M. F., PEPYS J., WELLS I. D., TAI E., PALMES F., OVERELL B. G., CRATH T. M. C., MEGSON M. — Hyposensitization with Dermatophagoides pteronyssinus in house dust allergy : a controlled study of clinical and immunological effects. *Clin. Allergy*, 1973, 3, 177-193.
- [14] FAIN A. — Nouvelle description de Dermatophagoides pteronyssinus (TROUSSERT, 1897). Importance de cet acarien en pathologie humaine (Psoroptidae sarcoptiformes). *Acarologia*, 1966, 8, 302-327.
- [15] FAIN A. — Le genre Dermatophagoides (BOGDANOV, 1864). Son importance dans les allergies respiratoires et cutanées chez l'homme (Psoroptidae sarcoptiformes). *Acarologia*, 1967, 9, 179-225.
- [16] HUGHES M. A., MAUNSELL K. — A study of a population of house dust mite in its natural environment. *Clin. Allergy*, 1973, 3, 127-131.
- [17] KERN A. — Dust sensibilization in bronchial asthma. *Med. Clin. N. Amer.*, 1921, 5, 751.
- [18] MAUNSELL L., WRAIGHT D. G., CUNNINGTON A. M. — Mites and house dust allergy in bronchial asthma. *Lancet*, 1968, 7555, 1267-1270.
- [19] MIYAMOTO T., OSHIMA S., MIZUNO K., SASA M., ISHIZAKI T. — Cross antigenicity among six species of dust mites and dust antigen. *J. Allergy*, 1969, 44, 228-238.
- [20] MORRISON SMITH J., DISNEY M., WILLIAM S. J., GOELS Z. — Clinical significance of skin reactions to mite extracts in children with asthma. *Brit. med. J.*, 1969, 2, 723-726.
- [21] MORRISON SMITH J., PIZARRO Y. — Hyposensitization with extracts of Dermatophagoides pteronyssinus and house dust. *Clin. Allergy*, 1972, 2, 281-283.
- [22] PAULI G., BESSOT J. C., GUIARD G., ROEGEL E., OUDET P. — Importance clinique des acariens chez les asthmatiques allergiques à la poussière domestique. Résultat des tests de provocation ventilatoire. *Rev. franç. Allergol.*, 1972, 12, 141-153.
- [23] PENAUD A., NOURRIT J., AUTRAN P., TIMON-DAVID P., JACQUET-FRANCHILLON M., CHARPIN J. — Réflexions sur les moyens de lutte contre les acariens pyroglyphides des poussières domestiques. *Marseille méd.*, 1973, 110, 377-380.
- [24] PEPYS J., CHAN M., HARGREAVE F. E. — Mites and house dust allergy. *Lancet*, 1968, 7555, 1270-1273.
- [25] SPIESKMA F. Th. M., VOORHORST R. — Comparison of skin reactions to extracts of house dust mites, and human skin scales. *Acta allerg. (Kbh.)*, 1969, 24, 124-126.
- [26] STORM VAN LEEUWEN W. — Experimentelle allergische Krankheiten (asthma bronchiale, rhinitis vasomotoriale). *Z. Immun.-Forsch.*, 1924, 40, 552.
- [27] VOORHORST R. — *Basic facts of allergy*. Leiden, Stenfert Kroese, 1962.
- [28] VOORHORST R., SPIESKMA-BOEZEMAN M. I. A., SPIESKMA F. Th. M. — Is a mite (Dermatophagoides pteronyssinus) the producer of the house dust allergen ? *Allergie u. Asthma*, 1964, 10, 329-334.
- [29] VOORHORST R., SPIESKMA F. Th. M., VAREKAMP H., LEUPEN M. J., LYKLEMA A. W. — The house dust mite (Dermatophagoides pteronyssinus) and the allergens it produces. Identity with the house dust allergen. *J. Allergy*, 1967, 49, 325-339.
- [30] WHARTON G. E. — Mites and commercial extracts of house dust. *Science*, 1970, 167, 1382-1383.