

Revue générale

Quelle valeur clinique accorder aux résultats chiffrés des dosages d'IgE spécifiques ?

Are quantitative results of serum specific IgE assays clinically meaningful?

H. Malandain *

Laboratoire de biochimie centre hospitalier Chubert, 56000 Vannes, France

Reçu le 1 juillet 2002; accepté le 17 septembre 2002

Résumé

Les explorations *in vitro* en allergie ont recours principalement aux dosages des IgE « spécifiques » (IgE-S). Ces tests sont souvent dénommés Rast et leurs résultats exprimés à la fois en unités semi-quantitatives, les classes, et en valeurs chiffrées, les kU/l. Ce double système a-t-il obscurci la valeur et donc l'utilité clinique des résultats chiffrés des tests *in vitro* ? Les dosages sanguins sont-ils en soi suffisants pour poser un diagnostic d'allergie ou pour prédire une future allergie ? Les courbes de risque récemment proposées et fondées sur des études de populations peuvent-elles améliorer l'efficacité des tests *in vitro* de ce point de vue ? Cet article analyse ces questions sur la base d'arguments théoriques et expérimentaux. Il en ressort que les résultats chiffrés des dosages d'IgE-S ne traduisent pas fidèlement l'expression clinique du patient et ne doivent donc être interprétés qu'avec le reste du dossier du patient. Les courbes de risque ne sont pas une meilleure solution car elles ajoutent à ces limitations des IgE-S un autre problème : ces courbes sont fortement dépendantes des caractéristiques des cohortes de sujets qui ont servi à les calculer (âge, environnement, etc...). Aussi, l'intérêt de ces courbes pour un patient donné est très limité en pratique quotidienne.

© 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

In vitro allergy testing is based mainly on the measurement of so-called specific IgEs in serum, commonly referred to as RASTs. Their results are expressed both in semi-quantitative and quantitative units, i.e. classes and kU/l, respectively. Does this double system obscure and therefore limit the clinical utility of quantitative RAST results? Are the results of these blood tests sufficient to establish a diagnosis of allergy or to predict the development of a future allergy in a given patient? And, in this respect, can population-based risk curves, as recently suggested, improve the efficiency of *in vitro* allergy testing? This article discusses these questions on theoretical grounds as well as on a review of experimental data. It is concluded that quantitative RAST results must not be interpreted independently of clinical information because they do not correlate with the patient's clinical reactions and therefore must be interpreted together with the rest of the patient's record. Risk curves are not the answer because they add another problem to the limitation of quantitative RAST results, i.e., they are strongly dependent on the characteristics of the population from which they were derived (e.g., age, allergic environment, etc.). Therefore, these curves are of limited value for a given patient seen in daily practice.

© 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés: IgE spécifiques; Interprétation des résultats; Courbes de risque; Allergie; Diagnostic

Keywords: Specific IgE; Allergy; Risk curves; Diagnosis

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : henri.malandain@ch-bretagne-atlantique.fr (H. Malandain).

Depuis son introduction en 1974, la technique du Rast (*Radio Allergo Sorbent Test*) a connu plusieurs variantes industrielles marquées, notamment, par l'abandon progressif de la détection par traceur radioactif. La dénomination Rast a cependant subsisté et ce terme est couramment employé à présent pour désigner collectivement les dosages des IgE « spécifiques » dans le sérum (IgE-S).

Les résultats du Rast ont d'abord été exprimés sous une forme semi-quantitative, la réponse du patient étant comparée à différentes dilutions d'un sérum positif pour le pollen de bouleau : selon cette réponse, le patient était classé entre 0 et 4. Par la suite, avec l'adoption d'un principe d'étalonnage mieux standardisé (établi par rapport à un étalon OMS d'IgE totales), l'idée est venue d'adjoindre au compte-rendu le résultat chiffré observé au cours du dosage. Dès lors, les IgE-S ont été exprimées à la fois en classes et en PRU/ml (puis en kU/l).

Il peut paraître surprenant, à l'heure de la génétique moléculaire et des nanodosages, d'utiliser encore une grandeur aussi sommaire que des classes de résultats. D'autant que l'automatisation des techniques de laboratoire a sensiblement amélioré la précision des dosages d'IgE-S. Mais a-t-on besoin de différencier 3,6 kU/l de 4 kU/l, voire 4 kU/l de 17 kU/l (tous résultats de classe 3) si, cliniquement, cela revient au même ? Un résultat en kU/l peut-il, mieux qu'une classe, affirmer un diagnostic d'allergie ? Un résultat en kU/l qui s'élève ou diminue chez un patient signe-t-il une évolution clinique ? Prouve-t-il une modification de la charge allergénique ? ou l'apparition d'une tolérance alimentaire ? Peut-on s'appuyer sur un résultat chiffré d'IgE-S pour prédire une sensibilisation ou une allergie future ?

Cette revue se propose de répondre à ces questions sur la base d'arguments théoriques et expérimentaux. Notamment, la validité d'un nouveau critère quantitatif récemment proposé par certains auteurs sera discutée : cette probabilité d'allergie, déduite de courbes donnant un taux de risque pour chaque valeur de kU/l (Fig. 1), permettrait, selon ces auteurs, de diagnostiquer, suivre, etc. une allergie de façon plus fiable que le seul résultat exprimé en kU/l [1-3].

1. La présence d'IgE-S est-elle synonyme d'allergie ?

Très logiquement, sitôt connu le rôle des IgE dans l'allergie immédiate, l'idée de dépister un état allergique par la mesure des IgE-S a abouti au concept du Rast : à l'aide des mêmes extraits que ceux utilisés pour les tests cutanés, un dosage sérique permettrait de quantifier les IgE-S circulantes et d'en déduire une attitude clinique. Qui plus est, le format numérique du résultat en kU/l devrait autoriser des comparaisons dans le temps, à l'image d'autres dosages comme une créatinine ou une TSH.

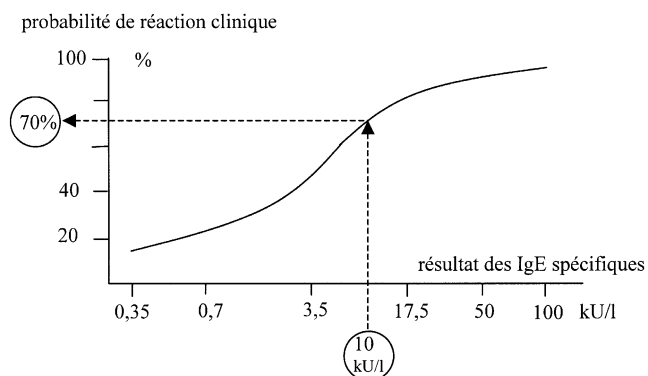


Fig. 1. Principe d'une courbe de risque.

La courbe est construite à partir de données recueillies dans une population de sujets réagissant ou non au produit allergisant. Par la suite, la probabilité d'une réaction clinique au contact de ce produit, chez un patient donné, est déduite de la courbe : ici, un résultat d'IgE spécifiques à 10 kU/l donne un risque moyen de 70 %.

NB : les limites de confiance de part et d'autre de la courbe n'ont pas été représentées pour cet exemple théorique.

Pourtant, en pratique quotidienne, cette proportionnalité entre les kU/l et la clinique ne s'est pas avérée aussi nette. Et cela a été confirmé par de nombreux travaux. Par exemple, il a été trouvé que :

- les IgE-S ne différenciaient pas les sujets avec réaction locale de ceux ayant des réactions sévères au contact d'aliments [4-7] ou après piqure par un hyménoptère [8] ;
- la sévérité de la dermatite atopique était indépendante du taux des IgE-S [9] ou, si une corrélation était établie au niveau d'une cohorte de patients, elle était trop faible pour avoir un intérêt au niveau individuel [10] ;
- dans de nombreux cas les IgE-S ne prédisaient pas le résultat d'un test de provocation orale [11-16], ou nasale [17] et ce même en utilisant un allergène recombinant [17] ;
- les résultats cliniques d'une immunothérapie n'étaient pas toujours reliés aux modifications des taux d'IgE-S [18-20] ou seulement très tardivement [21].

Sur un plan plus simplement immunologique, les IgE-S n'étaient pas constamment parallèles aux résultats des tests cutanés, même quand des allergènes purifiés étaient utilisés [22]. Notamment, elles n'étaient pas corrélées avec le seuil cutané, c'est-à-dire la dose la plus faible pour un test cutané positif [23]. Par exemple, un même seuil cutané pour *D. pteronyssinus* pouvait correspondre aussi bien à 1 kU/l qu'à 100 kU/l d'IgE-S [22].

Connaissant le rôle central des IgE dans la réaction allergique, pourquoi les dosages d'IgE-S ne sont-ils pas un reflet fidèle de la situation clinique du patient ? Plusieurs raisons permettent de comprendre ce décalage, ainsi qu'il sera vu ci-après. Mais on peut aussi s'interroger sur l'usage

inapproprié de certaines expressions courantes en biologie médicale, voire en allergologie : l'« allergène », les IgE « spécifiques », l'allergie « croisée », etc. : n'a-t-on pas avalisé par ce vocabulaire l'idée qu'un dosage d'IgE-S révélait la liaison entre des protéines identiques (= un seul allergène) et des IgE qui étaient spécifiques de ces protéines ? Et que, du coup, il n'y avait pas de raison qu'un tel dosage sérique ne reproduise pas ce qui se passait in vivo ?

1.1. Le sérum

Tout d'abord, les IgE-S sériques ne sont représentatives des IgE-S tissulaires ni quantitativement, ni qualitativement :

- quantitativement : le pool sérique des IgE est infime, comparé à celui des IgE fixées aux mastocytes, etc. Le turn-over des IgE dans le sérum est aussi très différent [24]. On peut s'attendre à des décalages entre clinique et IgE-S au décours d'un accident allergique (par exemple, piqure d'hyménoptère, anaphylaxie à un curarisant) ;
- qualitativement : les IgE sont libres dans le sérum et donc dans le test in vitro ; alors qu'au niveau cellulaire la dégranulation nécessite la coopération de 2 IgE contiguës pour se lier à 2 épitopes contigus de l'allergène. Sachant que sur un même allergène les chances de trouver 2 épitopes contigus identiques sont quasiment nulles, on voit que la dégranulation impose le recrutement de 2 IgE de spécificités différentes, ce qui complique fortement les chances de réaction in vivo par comparaison à la liberté des IgE dans le test in vitro. On peut donc s'attendre à des résultats positifs in vitro sans équivalent sur le plan clinique. La Fig. 2 donne un aperçu de ce décalage : les tests cutanés sont plus proches de la clinique que les dosages d'IgE-S.

1.2. L'« allergène »

Un allergène n'est pas le produit complexe testé, comme le poil de chat, mais une molécule précise (par exemple, Fel d 1). Tant dans le test in vitro qu'en clinique, la réaction observée est la somme des réactions entre les IgE et les multiples sortes d'allergènes présents dans le produit.

1.3. Les IgE « spécifiques »

Les IgE ne sont pas spécifiques : une IgE initialement prévue pour un épitope peut se lier (avec une affinité plus ou moins grande) à d'autres épitopes, c'est-à-dire à d'autres allergènes, y compris dans un produit différent. Cela produit une réaction « croisée ».

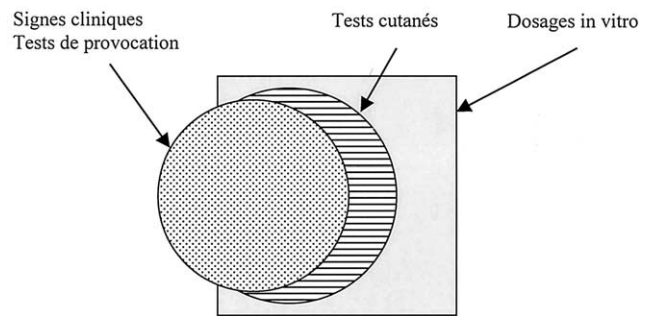


Fig. 2. Représentation schématique de la pertinence des tests cutanés et des dosages in vitro d'IgE-S (exprimés en kU/l).

Une partie des tests cutanés positifs peut rester sans expression clinique. Les dosages in vitro explorent une liaison entre allergènes et IgE qui est différente de celle mise en jeu in vivo : ils sont plus facilement affectés par des réactions croisées que les tests cutanés.

Les écarts schématisés ici sont plus souvent rencontrés avec les trophallergènes qu'avec les pneumallergènes.

1.4. Les réactions « croisées » (RC)

Faire réagir ensemble la multitude des molécules allergéniques du test in vitro avec la diversité des IgE présentes dans le sérum conduit, sans grande surprise, à la survenue de RC. Bien sûr, rien n'empêche qu'une réaction similaire ait lieu in vivo. Mais l'obligation d'une liaison de deux IgE simultanément au niveau cellulaire réduit considérablement les chances d'une RC in vivo (test cutané, clinique). Le phénomène des RC est donc beaucoup plus fréquent au cours des dosages sériques. En témoignent les quelque 250 publications qui ont décrit des RC entre 1996 et 2001, même si ces travaux ont par ailleurs permis de mieux comprendre la notion de familles moléculaires et son implication dans les allergies « croisées » [25].

À ces RC dues à la présence de molécules appartenant à une même famille moléculaire dans deux produits différents, s'ajoutent les problèmes dus aux CCD. Les CCD (Carbohydrate Cross-reactive Determinants) sont des chaînes glucidiques portées par des glycoprotéines. Les CCD sont immunogènes et les allergènes sont fréquemment des glycoprotéines : les RC dues aux CCD sont donc fréquentes [26]. Or, in vivo, ces CCD sont considérés sans conséquence clinique [27] : les CCD sont donc susceptibles de générer de nombreux faux positifs, ainsi qu'il a été suggéré dans le cas du latex [28] et des venins d'hyménoptères [29]. Il serait souhaitable de corriger les tests in vitro vis-à-vis de cette interférence [30].

Au total, le choix de tests sériques n'est pas favorable pour traduire fidèlement la situation clinique du patient allergique et peut aussi conduire à un jugement erroné quand, en fait, le patient n'est pas allergique. Bien sûr, au niveau d'un groupe de sujets, la tendance est meilleure et globalement, les IgE-S vont se rapprocher des tests cutanés et de la clinique (Fig. 2). Mais cette adéquation est très variable d'un produit allergisant à un autre : elle est relati-

Tableau 1

Caractéristiques et exigences des tests en allergologie selon la nature et le mode d'interprétation des résultats

		Interprétation : la référence du test est fondée sur :	
		le patient	une population de sujets
Le résultat est qualitatif		Utilisation : diagnostic, suivi Type de résultat : <i>présence/absence, positif/négatif</i> Exemples : signes cliniques, tests de provocation, tests cutanés (comparés à la réponse du témoin), tests cellulaires in vitro, immunoempreintes	conditions à remplir : population homogène (âge, sensibilisations associées, expression clinique, environnement allergénique, etc...), patient comparable avec la population sur ces points Utilisation : diagnostic Type de résultat : <i>au dessus/en dessous d'un seuil</i> Exemples : tests in vitro (ex. : seuil à 0,7 kU/l), tests cutanés avec seuil prédéfini, association des deux
Le résultat est quantitatif (résultat chiffré)	conditions à remplir : significativité du résultat connue (VPP, VPN, limites de confiance à 95 %). En cas de suivi : variation minimale significative entre 2 résultats connue, pour un pronostic : évolution monofactorielle et liée au résultat initial du test	Utilisation : suivi Type de résultat : <i>variation par rapport au résultat précédent</i> Exemples : tests in vitro, tests fonctionnels	Utilisation : diagnostic, pronostic Type de résultat : <i>niveau chiffré de risque</i> Exemples : courbes de risque établies sur la base de tests in vitro et/ou in vivo

vement bonne pour les pollens, les acariens, le chat, le latex ; et moins pertinente dans nombre de tests in vitro destinés à des aliments, notamment végétaux.

Il est donc indispensable de ne pas porter un diagnostic d'allergie au seul vu d'un résultat d'IgE-S in vitro. Les autres investigations cliniques (notamment les tests cutanés) doivent être confrontées à ce résultat. Sans le cadre clinique, on ne peut parler que de réactivité du sujet pour le produit testé : il peut s'agir aussi bien d'une RC que d'une réelle sensibilisation du sujet pour le produit (à savoir une réponse immunitaire du sujet vis-à-vis de ce produit).

2. Les courbes de risque d'allergie

Récemment, il a été suggéré que la construction de courbes de risque d'allergie (Fig. 1), établies sur de larges populations, pourraient apporter une correction aux difficultés rencontrées pour faire se superposer les résultats isolés d'IgE-S en kU/l et les paramètres cliniques [1-3]. Cette approche a notamment trouvé son origine dans les travaux de Sampson sur l'allergie alimentaire de l'enfant [9].

Pour l'instant, un nombre limité de courbes a été publié : elles concernent l'arachide, l'œuf, le lait de vache et le poisson d'une part [2] et le chat, le chien et *D. pteronyssinus* d'autre part [1]. Le projet, relayé par un industriel du diagnostic in vitro, est de construire autant de courbes que de produits allergisants. Pour ce faire, il pourrait être fait appel aussi bien aux cohortes étudiées dans un cadre de recherche qu'aux observations individuelles recueillies auprès des allergologues.

À terme, chaque courbe pourrait avoir une valeur universelle [2], à tel point qu'elle pourrait profiter aussi aux

médecins non spécialisés en allergologie [1]. Le résultat, déduit de la valeur en kU/l des IgE-S, consisterait en un point (ou des points successifs dans le temps) sur une courbe de risque, ce point donnant directement une probabilité de réaction clinique pour le produit testé.

Avant d'analyser l'intérêt de ces courbes de risque dans les diverses situations pour lesquelles elles ont été proposées, il convient de souligner les différences existant entre les tests utilisés en allergologie. En effet, les exigences pour assurer la validité de ces tests ne sont pas les mêmes :

- selon que l'on cherche à connaître un état à un instant donné (par exemple, au moment du diagnostic) ou une évolution au cours du temps (par exemple, suivi du patient) ;
- selon que la référence choisie pour le test est le patient lui-même ou bien une norme extérieure à lui (par exemple, issue d'une population) ;
- selon que le résultat du test est chiffré ou seulement qualitatif.

Le Tableau 1 montre quelques exemples de tests utilisés en allergologie, ainsi que les conditions requises pour que les résultats de ces tests puissent être interprétés valablement :

- si le résultat est comparé à une norme (seuil ou courbe) issue d'une population de sujets, cette population doit être homogène et le patient comparable à elle en âge, manifestations cliniques, environnement allergénique, etc. Par exemple si l'âge est important, il ne faut pas constituer la population de référence en recrutant des sujets d'âges variés ;
- si le résultat est chiffré, il faut que ce nombre ait un sens : par exemple, il serait utile de connaître quelle variation minimale entre deux résultats successifs doit

être constatée chez le même patient pour être considérée comme significative ;

- enfin, si le résultat est chiffré et, de plus, comparé à une population de référence, on voit que les conditions pour une interprétation valable du test sont plus difficiles car les exigences cumulées.

Ceci étant établi, il faut aussi que le test utilisé soit efficace : pour cela, le test doit être sensible (détecter le plus de vrais positifs) et spécifique (donner le moins de faux positifs).

Il est clair que selon la sensibilité choisie on obtiendra une plus ou moins bonne spécificité pour le test. Par exemple, dans une cohorte d'enfants étudiée par Sampson, un résultat d'IgE-S à 6 kU/l pour l'œuf avait une sensibilité de 72 % et une spécificité de 90 % pour prédire un résultat positif lors du test de provocation orale (TPO) à l'œuf [9]. Mais si le seuil décisionnel était placé à 2 kU/l, la sensibilité était améliorée (89 %) au prix d'une chute de la spécificité (73 %).

Un équilibre est donc à trouver entre sensibilité et spécificité. Tout dépend de l'objectif visé : détecter le plus de patients possibles ou être en mesure d'affirmer le diagnostic avec une quasi-certitude. Pour un usage individuel, on peut se référer à deux grandeurs chiffrées, les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN). Ces VPP et VPN représentent les chances de poser le bon diagnostic pour le patient pour une valeur donnée du résultat du test : plus la VPP est proche de 100 % et plus le test sera efficace pour affirmer le diagnostic ; et plus la VPN est proche de 100 %, plus le test permettra d'exclure le diagnostic. En pratique, les VPP et VPN sont calculées à partir des sensibilités et spécificités du test dans une population, ce calcul tenant compte aussi de la prévalence du trait recherché dans cette population. Par exemple, pour un résultat d'IgE-S à 0,35 kU/l pour l'œuf, la VPP était de 84 % dans une cohorte d'enfants étudiés par Sampson (prévalence de 72 % d'allergiques à l'œuf) mais serait seulement de 17 % si le même résultat de 0,35 kU/l était observé dans une population moins sélectionnée (prévalence de 10 %) [9].

Le choix des critères pour établir un seuil d'interprétation est donc difficile. Plus le format du test est complexe et plus nombreuses sont les conditions à remplir pour que le test ait la fiabilité attendue : donner un résultat chiffré nécessite de savoir quand deux résultats sont significativement différents ; comparer le résultat chiffré d'un patient à ceux relevés préalablement dans une population nécessite, de surcroît, de maîtriser l'homogénéité entre tous ces sujets (Tableau 1).

Se pose donc la question de l'apport que représenterait un résultat de Rast exprimé en probabilité de risque plutôt qu'en kU/l comme actuellement : serait-on, par exemple, plus en droit de poser un diagnostic d'allergie sur la base

d'un résultat de risque, quand cela n'était pas possible avec les kU/l, comme il a été vu plus haut ?

Nous allons envisager successivement cette question sous l'angle du diagnostic, puis sous l'angle de la prédiction.

2.1. Diagnostic d'allergie

Pour le diagnostic, le principe de construire des courbes de risque universelles semble difficilement applicable. En effet, en plus de devoir être généralisées à quelque 350 produits allergisants différents, certaines de ces courbes posent déjà des problèmes par manque de sensibilité : c'est le cas pour le blé ou le soja [9]. Comme il a été exposé plus haut, l'influence de la sélection des sujets est un des obstacles majeurs à cette démarche. Par exemple :

- on peut relever dans les résultats de 2 études successives de Sampson qu'un risque de 90 % pour une réaction au contact de l'arachide correspondait à 9 kU/l dans la première étude [9] mais à près de 30 kU/l dans la seconde [2]. Bien que recrutés au sein d'un même service hospitalier, ces enfants différaient cliniquement, la première cohorte comportant beaucoup plus de cas de dermatite atopique ;
- Hill indique une sensibilité de 97 % pour des IgE-S anti-arachide à 6 kU/l [31] quand Sampson trouve 67 % seulement pour la même concentration d'IgE-S [9] ;
- pour le lait de vache, Garcia-Ara trouve une VPP de 90 % dès 2,5 kU/l [32] alors que 23 kU/l sont nécessaires pour les sujets de Sampson [9] ;
- Boyano-Martinez accorde, de même, une VPP de 94 % dès 0,35 kU/l pour l'œuf [33] mais dans l'étude de Sampson il faut 3,4 kU/l pour obtenir la même VPP [9] ;
- les courbes de risque pour le chat, le chien ou *D. pteronyssinus* établies par Ahlstedt [1] à partir des résultats de Paganelli [34] ne traduisent pas les fortes différences de prévalence de sensibilisation à ces allergènes entre les 6 régions européennes étudiées : pour *D. pteronyssinus*, cette prévalence allait de 13,7 % à 48,7 % selon la région. En établissant une courbe cumulative unique mêlant différentes cohortes, la pertinence d'un résultat d'IgE-S pour un patient donné s'en trouve affaiblie. D'ailleurs, dans cette étude [34], ainsi que dans d'autres [2,9], le degré de confiance des VPP et VPN calculées n'était pas présenté. Et il est probable que la représentation graphique de ces limites de confiance (CV95 %), sur les courbes de risque actuellement publiées, aurait souligné l'influence des disparités entre ces cohortes.

Il semble donc difficile d'utiliser les résultats d'IgE-S isolément pour établir un diagnostic, qu'ils soient kU/l ou, pire, en pourcentage de risque. Dans un travail récemment

publié sur l'allergie à l'arachide [35], la nécessité d'associer le résultat des tests cutanés à celui des IgE-S est clairement démontrée. Il n'est pas besoin de courbe et des valeurs seuils suffisent : des IgE-S à 57 kU/l ou plus ou un test cutané à 16 mm ou plus posent le diagnostic avec une probabilité proche de 100 % (de 92,5 à 100 % en incluant les limites de confiance) [35].

Enfin, il faut souligner la relative inutilité qu'il y aurait de toute manière à exprimer les résultats en termes de risque au niveau du diagnostic initial : on peut questionner en effet quelle valeur pourrait avoir un résultat situé dans la zone grise de ces courbes, celle qui s'étend du risque minimal (15-25 % pour 0,35 kU/l pour chat, chien ou *D. pteronyssinus* [1]) à un risque qui n'est pas encore maximal (par exemple, 70 %) ; c'est-à-dire pour la plus grande partie de la courbe. Par exemple, si des mesures concrètes sont attendues du patient, telle une éviction, il est probable qu'un diagnostic ferme d'allergie sera plus efficace que l'annonce d'un risque de 70 %.

2.2. Pronostic d'allergie

La notion de risque semble a priori mieux adaptée au pronostic. Partant de la constatation qu'une allergie à l'œuf dans la petite enfance entraînait un risque plus élevé d'allergie aux acariens et/ou d'asthme dans l'enfance [36-38], il a été proposé de déterminer quantitativement ce risque à l'aide des mêmes courbes que celles pour le diagnostic [1]. Des résultats ont été présentés à l'appui de cette démarche [3] mais qui restent mitigés, les VPP allant de 36 % à 70 %. Cette quantification du risque est donc d'un intérêt relatif au niveau individuel. Cela est d'ailleurs inhérent au principe même de la méthode, pour deux raisons : non seulement, comme il a été dit plus haut, le sujet doit appartenir à la cohorte et la cohorte doit être homogène, mais cette homogénéité doit exister aussi bien initialement (environnement allergénique, antécédents atopiques, etc.) que tout au long de l'étude prospective (par exemple, alimentation, infections, etc.). Par exemple, les résultats de Sasai montrent qu'en moyenne les enfants positifs pour l'œuf (0,35 kU/l ou plus) à l'âge de 6 mois ont un risque plus élevé de sensibilisation aux acariens à l'âge de 5 ans [37] ; mais, l'effet de la charge allergénique en acariens au moment de l'inclusion de ces enfants est visible dans les résultats présentés et restreint la validité des conclusions de cette étude : comparés aux enfants positifs pour l'œuf à l'âge de 6 mois, les enfants négatifs pour l'œuf avaient en plus une prévalence très inférieure de sensibilisation pour les acariens à cet âge (42 % contre 100 %).

Dans une évolution aussi multifactorielle que l'histoire immunologique d'un patient, il est donc souvent bien délicat de distinguer ce qui a eu un effet réellement causal et qui aurait pu faire l'objet d'un pronostic chiffré. Il va de soi que

l'idée, avancée aussi [1], de se servir des mêmes courbes de risque pour évaluer la charge allergénique du patient (par exemple dans son habitat) semble vouée à l'échec pour les mêmes raisons.

2.3. Suivi du patient

Pouvoir objectiver sur une courbe les résultats thérapeutiques (éviction, immunothérapie) ou l'évolution naturelle de la maladie (apparition d'une tolérance) est, sans nul doute, intéressant pour faciliter l'adhésion du patient à sa prise en charge médicale. De plus, les défauts énoncés plus haut pourraient être minimisés car, ici, le patient est plutôt comparé à lui-même. Mais cela nécessite deux conditions : savoir ce que représente une variation significative du pourcentage de risque (donc des IgE-S en kU/l) d'un moment à un autre et être sûr que cette variation traduit bien un changement de l'état clinique du patient.

Pour qu'une variation des IgE-S soit significative chez un même patient il faut ajouter à l'incertitude de la méthode de mesure la variabilité physiologique des IgE-S dans le sérum d'un jour à l'autre : par exemple, en supposant que l'incertitude analytique soit de 5 % et la variabilité de 5 %, pour qu'un résultat soit significativement différent de 10 kU/l, il devra être inférieur à 9 kU/l ou supérieur à 11 kU/l. À ce jour, aucune étude ne s'étant attachée à quantifier la variabilité physiologique des IgE-S, il reste très délicat d'accorder sens à une modification des résultats d'IgE-S dans le temps (qu'est-ce qu'une forte variation ? passer de 0,35 à 0,7 kU/l ? descendre de 30 à 20 kU/l ?).

Sachant que les courbes de risque proposées ont elles-mêmes une imprécision liée à la diversité de leur(s) cohorte(s), on peut penser que la somme de ces incertitudes rend mathématiquement peu probable l'utilité de ces courbes pour le suivi des patients. Il aurait fallu que ces courbes présentent une rupture brusque entre un risque minimal et un risque maximal : ce n'est pas le cas [1-2] et la pente est même très faible, ce que masque en partie la représentation semi-logarithmique choisie (Fig. 1).

Par exemple, deux études ont été citées par Yunginger [3] en faveur des courbes de risque dans le suivi d'une éviction allergénique : Sensi [39] a mesuré l'effet de 3 mois à la montagne sur les taux d'IgE-S anti-acariens et a constaté une baisse de la médiane des IgE-S, mais celle-ci est limitée (117 kU/l avant, 89 après) ; Hamilton [40] a suivi l'effet des 15 mois de précautions concernant le contact avec le latex : la moyenne des IgE-S chute mais les écarts-type sont très larges (de $2,8 \pm 0,8$ à $2,1 \pm 0,9$ kU/l), ce qui rend délicat, comme dans l'étude de Sensi, une interprétation claire au niveau d'un patient donné. D'autres auteurs n'ont d'ailleurs pas constaté d'effet significatif d'une éviction du latex sur les IgE-S anti-latex [41].

Pour le suivi du patient, l'utilisation des courbes de risque n'apporte donc pas plus d'information que la comparaison des résultats en kU/l, telle que pratiquée jusqu'à présent.

Faute de connaître le degré de confiance d'un résultat en kU/l (ou en pourcentage de risque sur une courbe), il est peu rigoureux d'utiliser les résultats d'IgE-S isolément pour suivre une évolution clinique à un niveau individuel.

3. Conclusion

Les résultats chiffrés des dosages d'IgE-S in vitro n'ont de valeur qu'associés au reste des renseignements cliniques. Les dosages d'IgE-S ne peuvent remplacer les tests cutanés, même s'ils peuvent apporter un complément d'information. Et leur interprétation est donc du domaine du médecin spécialisé en allergologie. Tester des mélanges de produits, par exemple plusieurs aliments, expose à un cumul des réactions croisées ou à une positivité sans signification clinique et n'évite pas, non plus, la nécessité de recourir au médecin spécialiste.

L'utilisation actuelle des résultats en kU/l par comparaison à un seuil d'interprétation est, le plus souvent, suffisante en pratique courante. Ce seuil de positivité est donné à 0,35 kU/l par les fabricants des tests in vitro mais n'a que rarement été vérifié par des techniques statistiques modernes comme l'établissement de courbes « ROC » (*receiver operating curves*) [42–44] : de fait, des valeurs inférieures [45] ou supérieures [46] à 0,35 kU/l ont été notées avec certaines techniques.

D'autres valeurs seuils pourraient être établies pour un besoin précis, par exemple dans les situations cliniques comportant un risque de réaction sévère, comme un test de provocation à l'arachide [35].

La notion de classes peut se discuter, mais elle a au moins le mérite de relativiser les choses. Ce qui n'est pas le cas des courbes de risque proposées récemment [1].

Avec l'arrivée des allergènes recombinants, les défauts relevés actuellement pour les IgE-S seront-ils corrigés ? Un prototype de « microchip à allergènes » a déjà été présenté [47]. Et il sera un jour possible de mesurer simultanément plusieurs centaines d'allergènes au cours d'un même essai. Ces allergènes étant purs et individualisés sur le support, la survenue de réactions croisées pourra-t-elle être prévenue ou, du moins, repérée ? Et la pertinence clinique des IgE-S améliorée ? Probablement pas. En effet, comment distinguer une IgE anti-Mal d 1 (pomme) d'une IgE anti-Bet v 1 (bouleau) ? Une réponse positive sur le spot Mal d 1 du microchip peut provenir aussi bien d'une sensibilisation du patient à la pomme (IgE anti-Mal d 1), que d'une réaction croisée avec le pollen de bouleau auquel le patient est sensibilisé (IgE anti-Bet v 1), ou encore de l'addition de ces

deux situations. Et, comme actuellement, on sera en droit de parler de « réactivité pour la pomme » mais pas plus à même d'affirmer que le patient est « sensibilisé à la pomme » s'il est par ailleurs allergique au bouleau.

Pour cet aspect de l'allergologie, comme pour la place des dosages d'IgE-S, c'est bien la clinique qui doit avoir le dernier mot : « le patient réagit-il quand il mange une pomme ? »

Références

- [1] Ahlstedt S. Understanding the usefulness of specific IgE blood tests in allergy. *Clin Exp Allergy* 2002;32:11–6.
- [2] Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891–6.
- [3] Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston PA, Homburger HA, Nelson HS, Ownby DR, et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1077–84.
- [4] Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Ortolan C, Ispano M, Monza M, et al. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:520–6.
- [5] Blanco C, Diaz-Perales A, Collada C, Sanchez-Monge R, Aragoncillo C, Castillo R, et al. Class I chitinases as potential panallergens involved in the latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:507–13.
- [6] Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, Ispano M, Fortunato D, Monza M, et al. Clinical role of a lipid transfer protein that acts as a new apple-specific allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1099–106.
- [7] Fernández-Rivas M, Van Ree R, Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:728–33.
- [8] Halmerbauer G, Hauk P, Forster J, Urbanek R, Kaufmehl K, Koller DY. In vivo histamine release during the first minutes after deliberate sting challenges correlates with the severity of allergic symptoms. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:53–7.
- [9] Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444–51.
- [10] Wolkerstorfer A, Wahn U, Kjellman NI, Diepgen TL, de Longueville M, Oranje AP. Natural course of sensitization to cow's milk and hen's egg in childhood atopic dermatitis: ETAC Study Group. *Clin Exp Allergy* 2002;32:70–3.
- [11] Lüttkopf D, Ballmer-Weber BK, Wüthrich B, Vieths S. Celery allergens in patients with positive double-blind placebo-controlled challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:390–9.
- [12] Ballmer-Weber BK, Hoffmann A, Wüthrich B, Lüttkopf D, Pompei C, Wangorsch A, et al. Influence of food processing on the allergenicity of celery: DBPCFC with celery spice and cooked celery in patients with celery allergy. *Allergy* 2002;57:228–35.
- [13] Pasini G, Simonato B, Curioni A, Vincenzi S, Cristaudo A, Santucci B, et al. IgE-mediated allergy to corn: a 50 kDa protein, belonging to the Reduced Soluble Proteins, is a major allergen. *Allergy* 2002;57:98–106.
- [14] Pastorello EA, Vieths S, Pravettoni V, Farioli L, Trambaioli C, Fortunato D, et al. Identification of hazelnut major allergens in sensitive patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:563–70.

- [15] Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:548–53.
- [16] Rancé F, Dutau G, Abbal M. Mustard allergy in children. *Allergy* 2000;55:496–500.
- [17] Niederberger V, Stubner P, Spitzauer S, Kraft D, Valenta R, Ehrenberger K, et al. Skin test results but not serology reflect immediate type respiratory sensitivity: a study performed with recombinant allergen molecules. *J Invest Dermatol* 2001;117: 848–51.
- [18] Ebner C, Siemann U, Bohle B, Willheim M, Wiedermann U, Schenk S, et al. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1007–15.
- [19] Jacobsen L, Nuchel Petersen B, Wihl JA, Lowenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. *Allergy* 1997;52:914–20.
- [20] Oehling AK, Sanz ML, Resano A. Importance of IgG4 determination in in vitro immunotherapy follow-up of inhalant allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:333–9.
- [21] Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Washio Y, Kato A, et al. Serologic study of the working mechanisms of immunotherapy for children with perennial allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:1337–46.
- [22] Witteman AM, Stapel SO, Perdok GJ, Sjamsoedin DH, Jansen HM, Aalberse RC, et al. The relationship between RAST and skin test results in patients with asthma or rhinitis: a quantitative study with purified major allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:16–25.
- [23] Purohit A, Laffer S, Niederberger V, Lieutier-Colas F, De Blay F et al. The discrepancy between quantitative IgE serology, skin test sensitivity and basophil releasability analysed with recombinant Bet v 1, the major birch pollen allergen. AAAAI 58th Annual Meeting, New York, 1–6 March 2002, Poster n°309.
- [24] Guérin B, Didierlaurent A, Derer M, Stadler B. Seuil de positivité - Interprétation des résultats du RAST. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1985;25:189–95.
- [25] Pauli G. Allergies croisées : implications présentes et futures. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1998;38:13–9.
- [26] Mari A, Iacovacci P, Afferni C, Barletta B, Tinghino R, Di Felice G, et al. Specific IgE to cross-reactive carbohydrate determinants strongly affects the in vitro diagnosis of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1005–11.
- [27] Aalberse RC. Clinical relevance of carbohydrate allergen epitopes. *Allergy* 1998;53(Suppl 45):54–7.
- [28] Yeang HY. Prevalence of latex may be vastly overestimated when determined by in vitro assays. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:628–32.
- [29] Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Wilson IBH, Altmann F, Wöhrl S, et al. Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honeybee and yellow jacket venom in patients with stinging-insect allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1045–52.
- [30] Thomas WR, Smith W. How good are carbohydrates as allergens ? *Clin Exp Allergy* 2002;32:658–61.
- [31] Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1031–5.
- [32] Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185–90.
- [33] Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Munoz FM, Garcia Sanchez G, Martin-Esteban M. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31: 1464–9.
- [34] Paganelli R, Ansotegui IJ, Sastre J, Lange CE, Roovers MH, de Groot H, et al. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease. Clinical evaluation of a new in vitro test system, UniCAP, in six European allergy clinics. *Allergy* 1998;53:763–8.
- [35] Rancé F, Abbal M, Lauwers-Cancès V. Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and specific IgE assays. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1027–33.
- [36] Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B, Kjellman NI, Nilsson L, Björkstén B. Appearance of atopic disease in relation to serum IgE antibodies in children followed up from birth for 4 to 15 years. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:757–63.
- [37] Sasai K, Furukawa S, Muto T, Baba M, Yabuta K, Fukuwatari Y. Early detection of specific IgE antibody against house dust mite in children at risk of allergic disease. *J Pediatr* 1996;128:834–40.
- [38] Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1173–9.
- [39] Sensi LG, Piacentini GL, Nobile E, Ghebreghabher M, Brunori M, Zamolla L, et al. Changes in nasal specific IgE to mites after periods of allergen exposure avoidance: a comparison with serum levels. *Clin Exp Allergy* 1994;24:331–41.
- [40] Hamilton RG, Brown RH. Natural history of latex allergy in sensitized healthcare workers (HCWs). *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S52.
- [41] Ylitalo L, Alenius H, Turjanmaa K, Palosuo T, Reunala T. Natural rubber latex allergy in children: a follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1611–7.
- [42] de Blay F, Zana H, Offner M, Verot A, Velten M, Pauli G. Receiver operating characteristic analysis: a useful method for a comparison of the clinical relevance of two in vitro IgE tests. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:255–63.
- [43] Dolen WK. Detection limits and receiver operating characteristic curve analysis in the evaluation of specific IgE assays. *Allergy Proc* 1994;15:319–22.
- [44] Corey JP, Mamikoglu B, Akbar I, Houser SM, Gungor A. ImmunoCAP and HY*TEC enzyme immunoassays in the detection of allergen-specific IgE compared with serial skin end-point titration by receiver operating characteristic analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:64–70.
- [45] Biagini RE, Krieg EF, Pinkerton LE, Hamilton RG. Receiver operating characteristics analyses of Food and Drug Administration-cleared serological assays for natural rubber latex-specific immunoglobulin E antibody. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:1145–9.
- [46] Plebani M, Borghesan F, Basso D, Faggian D. Receiver-operating characteristic (ROC) curves: a fundamental tool for improving the clinical usefulness of in vitro IgE tests. *Allergy* 1996;51:407–11.
- [47] Hiller R, Laffer S, Harwanegg C, Huber M, Schmidt WM, Twardosz A, et al. Microarrayed allergen molecules: diagnostic gatekeepers for allergy treatment. *FASEB J* 2002;16:414–6.