

ESSAI DE STANDARDISATION DES TESTS CUTANÉS

Étude corrélative entre le test par multipuncture, la détermination du seuil de réaction intradermique et le RAST avec les pneumallergènes

W. T. KNIKER *

Le thème principal de cette réunion est consacré à l'amélioration de la qualité des antigènes destinés au diagnostic et au traitement des maladies allergiques. Cet effort est d'autant plus louable que les extraits de pneumallergènes disponibles sur le marché sont encore actuellement constitués de mélanges bruts contenant des antigènes inconnus en quantité et en nombre. Une standardisation du contenu antigénique en termes de qualité, puissance et durée de stabilité, constitue un objectif souhaitable et même nécessaire pour un traitement rationnel des maladies allergiques.

L'absence d'uniformité et de standardisation des techniques diagnostiques utilisées pour mettre en évidence la sensibilité réaginique constitue un autre obstacle important à la qualité des soins. Il existe tant dans les centres hospitaliers qu'en pratique courante, une étonnante variété d'approches de ce problème aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Certaines techniques ne sont pas d'usage courant, soit que leur exécution est fastidieuse et exige trop de temps, soit parce qu'elles nécessitent l'intervention de moyens sophistiqués de laboratoire ; c'est le cas des tests de provocation, de la libération d'histamine ou de la dégranulation du basophile. La plupart des études diagnostiques de sensibilisation spécifique sont réalisées *in vivo* par les tests cutanés et *in vitro* par le dosage des réagines du sérum, c'est-à-dire par le RAST.

Lors des tests cutanés, des quantités variables d'antigènes sont introduites dans la peau par grattage ou piqure à l'aide de différents types d'instruments pointus ou par inoculation intracutanée d'un volume donné, à l'aide d'une seringue et d'une aiguille [3]. Les réactifs peuvent être constitués d'un seul antigène individualisé ou d'un mélange arbitraire d'antigènes ; leur concentration peut être comprise entre 1/10 et 1/100 en poids/volume pour les tests épicutanés et entre 1/200 et 1/10 000 pour les tests intradermiques. L'interprétation des réactions immédiates est fonction d'un certain nombre de variables : délai de lecture après inoculation (10 à 30 minutes), type de réponse

inflammatoire mesurée (papule, érythème, ou les deux), système d'évaluation employé (taille de la réaction considérée isolément, ou par rapport au témoin négatif constitué par le diluant, ou par rapport aux témoins de contrôle négatif et positif).

L'introduction intradermique d'une série de dilutions permet d'obtenir une mesure du degré de sensibilisation réaginique à un antigène donné en identifiant la première dilution quantifiable de la série qui détermine une papule plus grande que le contrôle négatif et que les solutions moins concentrées [12, 14]. Les résultats de ces déterminations du seuil de réaction cutané sont généralement parallèles à ceux fournis par le transfert cutané passif (P-K), le RAST et les tests de provocation respiratoire par des doses croissantes d'antigènes.

La méthode du RAST commercialisée par le laboratoire Pharmacia Diagnostic est une technique radio-immunologique directe qui mesure la quantité d'IgE sériques spécifiquement dirigés contre un antigène particulier [11]. Dans la procédure habituelle, les résultats ne sont pas exprimés en quantité de protéines-anticorps, mais en unités arbitraires calculées en comparant le nombre de cpm (coups/minute) d'Iode 125 trouvé dans l'essai pour un antigène donné à celui enregistré dans un système de référence prédéterminé. Le résultat s'exprime en appréciant le nombre de cpm obtenu avec l'antigène par rapport à celui obtenu avec le contrôle négatif ou bruit de fond. Le système Phadebas de Pharmacia comporte une très large zone « négative » qui détermine une grande spécificité mais une faible sensibilité. D'autres auteurs ont modifié la méthode du RAST et son système d'évaluation pour obtenir une sensibilité acceptable sans sacrifier la spécificité [1, 11].

Pour tenter de mettre un peu d'ordre dans ce chaos diagnostique, nous avons comparé systématiquement quatre méthodes d'étude de la sensibilisation réaginique à l'égard de 342 antigènes chez 97 sujets. Cette

* Pr W. T. KNIKER, Department of Pediatrics, University of Texas, Medical School of San Antonio, 7703 Floyd Curl Drive, SAN ANTONIO, TEXAS 78229 (USA).

KNIKER W. T. — Etude corrélative entre le test par multipuncture, la détermination du seuil de réaction intradermique et le RAST avec les pneumallergènes. *Rev. franç. Allergol.*, 1980, 20 (n° 4-5), 177-184.

étude est poursuivie depuis un an et demi, en collaboration avec J. Murphree, J. McBryde et L. Lee (Division d'Immuno-allergie, Département de Pédiatrie, Centre des Sciences de la Santé, Université du Texas, San Antonio) et R. Fadal et S. Lucas (Fondation d'allergie du Texas, Waco, Texas). Certains des résultats rapportés ici ont déjà été présentés [5, 10]. Nos conclusions constituent une base claire pour comparer les résultats des différentes techniques et pour mieux identifier les réponses qui présentent une forte probabilité d'être nettement significatives.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Les 12 pneumallergènes utilisés dans cette étude ont été fournis par Meridian Biomedical, Inc., Denver Colorado. Ce sont :

— 6 extraits de pollens saisonniers à la concentration de 1/20 en p/v dans le diluant glycéro-salin à 50 p. cent : *Ulmus americana*, *Juniperus sabinoides*, *Cynodon dactylon*, *Lolium perenne*, *Franseria acanthicarpa* et *Ambrosia elatior* ;

— 5 extraits d'antigènes per-annuels à la concentration de 1/10 en p/v : squames de chat et de chien, *Cladosporium*, *Alternaria*, poussière de maison ;

— 1 extrait d'antigène per-annuel au 1/100 en p/v : *Dermatophagoides farinae*.

Les essais en multipuncture ont été réalisés avec la solution mère glycéro-saline et des dilutions obtenues à l'aide du diluant glycéro-salin phénolé. Pour tous les tests intradermiques, les dilutions ont été préparées à l'aide du soluté salin phénolé.

L'objectif principal de cette étude était d'établir la corrélation existant entre les résultats des 4 tests de sensibilisation atopique lorsqu'ils étaient exécutés, parallèlement, avec le même antigène, chez des sujets sélectionnés :

1. Les tests épi-cutanés ont été réalisés à l'aide de l'appareil Multi-Test des laboratoires Lincoln (Decatur, Illinois, USA). Cet applicateur plastique, à usage unique, a 8 têtes portant chacune 9 pointes et permet l'application simultanée en multipuncture de 8 réactifs. Généralement l'une des têtes, chargée de diluant glycéro-salin, constitue le contrôle négatif induisant une papule de 0 à 5 mm en 15 minutes, tandis qu'une autre tête, chargée d'une solution convenablement diluée d'histamine déterminant une papule de 6 à 10 mm, constitue le contrôle positif [9]. Tout en partageant les avantages du scratch et du prick pratiqués avec un appareillage manuel (simplicité d'emploi, utilisation d'antigènes non dilués, rapidité) le Multi-Test présente l'intérêt supplémentaire de donner des résultats, tout à fait reproductibles, comparables à ceux des tests intradermiques [6, 9]. Des études préliminaires ont effectivement montré que les réactions immédiates aux pneumallergènes mesurées par le

Multi-Test étaient comparables à celles produites par les intradermo-réactions au 1/1 000 ou au 1/1 500 en p/v [9].

2. Les intradermo-réactions ont été réalisées en injectant 0,01 ml à 0,02 ml d'un antigène dilué au 1/1 000 en p/v en solution saline phénolée déterminant une papule immédiate d'approximativement 4 mm. Il est injecté concurremment un contrôle négatif (diluant salin phénolé) et un contrôle positif constitué d'une dilution appropriée d'histamine produisant une papule deux à trois fois plus grande que celle du contrôle négatif [9].

3. La recherche du seuil de sensibilité à l'aide d'une échelle de dilutions (Serial Dilution Endpoint Titration, SDET), est un essai biologique utilisé pour quantifier le niveau de sensibilisation réaginique à un antigène donné. Une série de dilutions d'antigènes, par exemple décimale, dans un diluant tamponné aqueux est injectée par voie intradermique en des points voisins. La dilution qui produit la première augmentation de taille de la papule d'une série de réponses de plus en plus étendues, est appelée seuil. Habituellement, le SDET * présente une bonne corrélation avec le taux d'IgE sériques spécifiques du même antigène tel qu'il est mesuré par le RAST ou le PK [12, 14]. La corrélation est meilleure pour les fortes sensibilisations que pour les faibles. Rinkel et Hansel ont étendu l'usage du SDET * à la pratique courante en utilisant la détermination du seuil non seulement pour le diagnostic mais également pour le choix de la concentration de départ des différents antigènes utilisés en immunothérapie. Le système Rinkel utilisé dans notre étude comporte des dilutions, de raison 5, de la solution mère au 1/20 en p/v c'est-à-dire : première dilution au 1/100, deuxième au 1/500, troisième au 1/2 500, etc. [14, 15]. La plupart des praticiens n'utilisent pas d'injection de contrôle lors de la mesure de la sensibilité réaginique.

4. Le RAST modifié comporte quelques variantes du système Phadebas tant au niveau de la méthode radio-immunologique qu'à celui du système d'expression des résultats.

Le système Phadebas a été ajusté pour comporter une zone relativement large de résultats négatifs, qui met à l'abri pratiquement de tout résultat faussement positif. De nombreux chercheurs n'ont pas apprécié ce trop grand nombre de résultats faussement négatifs trouvés chez des sujets cliniquement sensibles et ils ont modifié le système du RAST en le rendant plus sensible ou en réduisant la zone des résultats négatifs ou douteux. Dans le cas de cette étude, nous avons utilisé le système du RAST modifié proposé par Fadal et Nalebuff [3, 11] et les sérums ont été analysés dans le laboratoire du Dr Fadal à Waco, Texas. Dans

* Echelle de dilutions.

TABLEAU I
ÉCHELLE D'ÉVALUATION DU RAST MODIFIÉ
SELON NALEBUFF ET FADAL

CLASSE	INTERPRÉTATION	COMPTES RADIOACTIFS
0	IgE spécifiques non détectables	280-720
1	Sensibilité douteuse ou faible	720-1 600
2	Sensibilité	1 600-3 600
3	progressivement	3 600-8 000
4	croissante	8 000-18 000
5		18 000-40 000
6		40 000 et au-dessus

* La limite de non spécificité est d'environ 500 ± 220 cpm.

leur système d'évaluation des résultats, la zone douteuse ou classe 1 comporte les nombres de coups/mi-nute environ 1,5 à 3 fois plus élevés que le bruit de fond donné par le témoin négatif (c'est-à-dire 720 à 1 600), et les scores positifs sont : classe 2 (1 600 à 3 600), classe 3 (3 600 à 8 000), classe 4 (8 000 à 18 000), classe 5 (18 000 à 40 000) tandis que la classe 6 comporte les antigènes qui déterminent un cpm supérieur à 40 000 (tableau I). A la différence du système Phadebas, les classes du système Nalebuff-Fadal sont d'égale importance et elles ont été conçues pour correspondre approximativement à l'échelle progressive de sensibilité mesurée par la technique du seuil de sensibilité de Rinkel.

Les prélèvements de sang des sujets inclus dans l'étude sont réalisés immédiatement avant les tests cutanés. Le Multi-Test et l'intradermo-réaction sont comparés : le premier sur la face antérieure de l'avant-bras, le second sur la face latérale du bras. Les sujets sont testés avec les 6 mêmes antigènes au moyen des deux techniques. Les réponses sont lues au bout de 15 minutes et les scores sont notés d'après le code suivant : 3 + pour la réponse antigénique de même taille que le témoin positif à l'histamine, 4 + pour les réactions beaucoup plus larges ou pseudopodiques, et 1 ou 2 + pour des réactions moins importantes [9]. Le même jour, un SDET de 2 des 6 antigènes est réalisé par la méthode de Rinkel par voie intradermique et avec le Multi-Test en utilisant les mêmes progressions mais en diluant les extraits dans le mélange glycéro-salin à 50 p. cent.

RESULTATS PRELIMINAIRES

Les résultats que nous avons obtenus à partir de ces deux séries d'essais sont actuellement soumis à l'analyse statistique à l'aide d'un ordinateur. Cependant, des résultats préliminaires bien qu'incomplets

TABLEAU II
CORRÉLATION ENTRE LE TEST CUTANÉ UNIQUE,
LE SEUIL PAR DILUTION EN SÉRIE ET LE RAST
POUR DES ANTIGÈNES ISOLÉS, A SAN ANTONIO*

SCORE MULTI- TEST	RAST		SEUIL		
	CPM	CLASSE	MULTI- TEST	INTRA- DERMIQUE	
0	748	0	3?	=	3
0	3,217	2	2	=	2
±	883	1	2?	<	4
1	605	0	1	=	1
1	487	0	0		3
1	883	1	0		2
1-2	482	0	3	<	6
1-2	431	0	0		4
1-2	530	0	0		2
2-3	763	1	2?	=	2
2-3	897	1	0		4
3	8,160	4	5	=	5
3	773	1	4	<	5
3	18,460	5	4	=	4
3-4	6,089	3	5	=	5
3-4	17,072	4	4	=	4
4	660	0	5	>	4
4	1,535	1	4	=	4
4	1,125	1	5	>	4
4	2,534	2	5	<	6
4	2,452	2	5	<	6
4	3,853	3	4	<	6
4	5,619	3	5	<	6
4	7,762	3	4	=	4
4	12,813	4	5	<	6
4	17,806	4	5	<	6
4	19,244	5	5	<	6
4	14,990	4	4	<	5
4	23,959	5	6	=	6
4	25,149	5	5	=	5

* 15 adultes atopiques testés chacun avec 2 des 6 antigènes suivants : Juniperus sabinoides, Ambrosia elatior, Franseria acanthicarpa, Ulmus, Cynodon dactylon, Lolium perenne.

peuvent déjà être présentés. Pour les antigènes saisonniers et les antigènes perennuels, les résultats ont déjà été définitivement établis et leur corrélation n'est pas possible pour les antigènes faibles.

Le tableau II rapporte les résultats concernant 15 sujets présumés atopiques testés avec des antigènes saisonniers (pollen) à San Antonio. Les résultats d'un groupe similaire de 15 sujets testés à Waco sont comparables. Le tableau I comporte 11 observations dans lesquelles le score du Multi-Test indiquait que les sujets n'étaient probablement pas allergiques (en-dessous de 3 +) et présentait une bonne corrélation (91 p. cent) avec le RAST modifié (cpm en-dessous de 1 000, soit deux fois les cpm du contrôle négatif). La plupart des seuils de sensibilité en Multi-Test étaient illisibles. Dans l'échelle de dilutions intradermiques (SDET) 64 p. cent des réponses se situaient entre la première

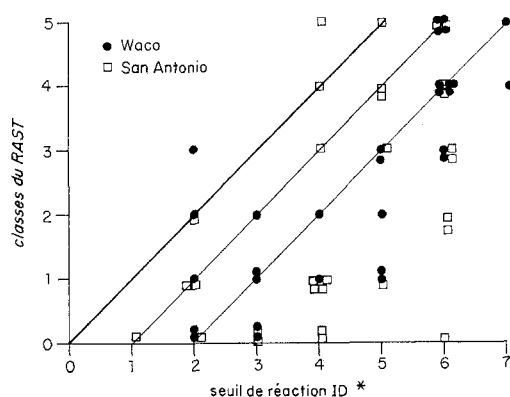


FIG. 1. — Corrélation du seuil ID et du RAST pour 60 antigènes testés chez 30 adultes atopiques.

* Dilution (poids/volume) de l'antigène : 1 = 1/100, 2 = 1/500, 3 = 1/2 500, etc.

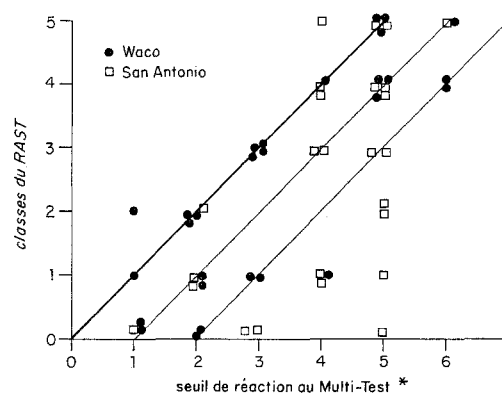


FIG. 2. — Corrélation du seuil par Multi-Test et du RAST pour 53 antigènes testés chez 30 adultes atopiques.

* Dilution (poids/volume) de l'antigène : 1 = 1/100, 2 = 1/500, 3 = 1/2 500, etc.

et la troisième dilutions (score faiblement positif) alors que 36 p. cent étaient positifs à la quatrième dilution ou au-delà (réaction relativement très positive).

Le tableau II présente les résultats de 19 scores Multi-Test compris entre 3 et 4 + pour les antigènes saisonniers, c'est-à-dire dans la zone « présumée allergique ». À deux exceptions près, tous les résultats du RAST (89 p. cent) se situaient au-dessus de 1 000 coups/minute, avec des scores compris entre la classe 1 (douteux) et la classe 5 (très positif). Dans tous les cas, les sujets testés aussi bien avec le Multi-Test qu'en intradermo-réaction, présentaient une dilution seuil située entre la 4^e et la 6^e dilution, c'est-à-dire le 1/12 500 au 1/312 500 (les allergènes étant standardisés en p/v). Le seuil de l'intradermo-réaction avait tendance à être plus bas que celui du Multi-Test, ce qui n'est pas étonnant si l'on considère que le prick-test est moins sensible que l'intradermo-réaction.

Les corrélations des seuils cutanés avec les résultats des RAST chez 30 sujets testés avec 2 des antigènes saisonniers sont présentées dans les figures 1 et 2. Il est clair que la concordance des IgE sériques avec le score cutané est assez bonne pour les niveaux élevés de sensibilité atopique, alors qu'elle l'est beaucoup moins pour les faibles niveaux de sensibilité. Comparés aux classes du RAST, les seuils de sensibilité sont au moins 25 fois plus bas (équivalents à 2 classes) dans 17 p. cent des cas en Multi-Test et dans 34 p. cent en intradermo-réaction.

19 sujets ont été testés avec les 6 antigènes per-annuels cités ci-dessus et trois ont été sélectionnés pour détermination ultérieure du seuil de sensibilité et du RAST. La corrélation des tests aux 57 antigènes est présentée dans le tableau III. Pour 45 cas, le test cutané avec le Multi-Test était compris entre 0-2 + (probablement non allergique) en corrélation dans 87 p. cent des cas avec les intradermo-réactions au 1/1 000. 42 RAST (soit 82 p. cent) étaient négatifs ou douteux avec des scores inférieurs à 1 000 cpm.

Les résultats des déterminations de seuil ont varié beaucoup plus largement avec 39 (87 p. cent) entre les dilutions 1 et 3.

Avec le Multi-Test, 12 des 57 déterminations ont donné des résultats compris entre 3 et 4 +, correspondant à une réponse probablement allergique. L'intradermo-réaction au 1/1 000 était concordante dans 75 p. cent des cas ; il a été trouvé une concordance globale de 84 p. cent pour les 57 tests. Les résultats du RAST en nombre de coups/minute étaient supérieurs au double du contrôle négatif dans 75 p. cent des cas et, pour la moitié des sujets le seuil de sensibilité en SDET se situait au niveau des 3 premières dilutions, tandis que pour l'autre moitié, il correspondait à la 4^e (1/12 500) ou à des dilutions plus fortes. Pour les deux groupes d'étude (tableau III), les résultats du seuil en Multi-Test apparurent nettement plus proches des scores du RAST modifié que ceux obtenus par voie intradermique.

Récemment, nous avons appliqué ces techniques sur 48 sujets adultes, 6 semaines après la fin de la saison du cèdre des montagnes (*Juniper sabinoides*). Le pollen de cèdre peut déterminer des rhinites allergiques sévères chez des sujets qui ne souffrent par ailleurs d'aucune autre allergie ; c'est le seul pollen présent dans l'atmosphère entre fin décembre et fin février. Des résultats préliminaires sont présentés dans le tableau IV. Les scores correspondant au groupe des tests considérés « présumés significatifs d'allergie » ont été arbitrairement fixés à 2 + au moins pour les deux tests cutanés, à plus de deux fois le nombre de coups/minute produit par le témoin négatif pour le RAST modifié et à un seuil de sensibilité à la dilution 4 (1/12 500 ou plus) pour l'échelle intradermique. 19 sujets présentaient une maladie allergique confirmée par un ensemble de critères cliniques et biologiques ; les 4 tests ont montré une très forte corrélation avec le RAST modifié comprise entre 89 p. cent de « positif » pour le Multi-Test et 100 p. cent de « positif » pour l'intradermo-réaction au

TABLEAU III
CORRÉLATION DU MULTI-TEST, DU SEUIL, PAR ID ET DU RAST POUR 57 TESTS,
A DES ANTIGÈNES PERANNUELS CHEZ 19 ADULTES ATOPIQUES

MULTI-TEST	ID 1/1 000 p/v	VALEUR QUANTITATIVE - NOMBRE DE TESTS						Test
		0	1	2	3	4	5	
0-2+	Résultats	33	9	2	—	1	—	RAST
Cliniquement significatif	discordants : (3 ou 4+)	28	10	7	—	—	—	Seuil par Multi-Test
45 tests	6/45 (13 %)	8	10	13	8	4	2	Seuil par ID
3-4+	Résultats	3	4	1	3	—	1	RAST
Cliniquement non significatif	discordants : (0-2+)	3	1	5	2	1	—	Seuil par Multi-Test
12 tests	3/12 (25 %)	—	—	1	5	2	4	Seuil par ID

Par rapport au Multi-Test, l'ID au 1/1 000 était discordant dans 16 % des cas. Pour 45 tests « négatifs » au Multi-Test, le RAST était positif (> 1 000 cpm) dans 18 % des cas.

Pour 12 tests positifs au Multi-Test, le RAST était « négatif » (< 1 000 cpm) dans 25 % des cas.

TABLEAU IV
CORRÉLATION ENTRE LES TESTS DE SENSIBILISATION AU CÈDRE
DES MONTAGNES ET L'EXISTENCE DE MALADIE CLINIQUE

ALLERGIE AU CÈDRE	TEST PAR MULTIPUNCTURE 1/20, 2+	TEST INTRA-CUTANÉ 1/1 000 p/v, 2+	RAST MODIFIÉ > 2 x CONTRÔLE NÉGATIF	SEUIL, PAR DILUTION EN SÉRIE 4 (1/12 500)
Histoire positive (19)	17 (89 %)	19 (100 %)	19 (100 %)	18 (95 %)
Histoire douteuse (7)	0 (0 %)	2 (29 %)	1 (14 %)	0 (0 %)
Histoire négative (22)	1 (5 %)	2 (9 %)	1 (5 %)	1 (5 %)

1/1 000. Dans un groupe de 22 sujets complètement asymptomatiques, il a été trouvé un seul résultat faussement positif (5 p. cent) ; un autre sujet n'a présenté de réaction positive que pour l'intradermo-réaction au 1/1 000. Pour 7 sujets dont l'histoire clinique était équivoque, seuls l'intradermo-réaction au 1/1 000 (29 p. cent) et le RAST (14 p. cent) étaient positifs.

DISCUSSIONS ET CONCLUSIONS

Depuis ses débuts, le domaine de l'allergie clinique a beaucoup souffert de l'absence d'antigènes standardisés et de techniques standardisées des méthodes diagnostiques. Il s'en est suivi de fréquents diagnostics

erronés d'allergie ou d'état atopique et, dans l'ensemble, un médiocre succès de l'immunothérapie.

Une partie du problème commence avec le concept fondamental de ce que recouvre réellement l'allergie ou la maladie atopique. Ainsi les Européens tendent à utiliser le mot « allergie » pour englober tous les syndromes d'hypersensibilité, à médiation immunologique, tandis que les Américains limitent habituellement cette définition aux situations faisant intervenir les mastocytes et souvent déclenchées par les IgE (ou les IgG₄). Dans notre propre clinique, nous utilisons les définitions énumérées dans le tableau V, tout en admettant qu'elles sont purement arbitraires et peuvent être rejetées par d'autres auteurs. Il serait très utile qu'un comité international, patronné par exemple par l'Organisation Mondiale de la Santé, propose

des définitions et classifications qui puissent être acceptées universellement.

Le besoin d'un tel accord est bien illustré par les divers diagnostics possibles des malades souffrant de rhinite chronique (cf. [8] et tableau VI). Ces malades sont classés par certains dans le groupe des

rhinites allergiques classiques impliquant une immuno-thérapie, tandis que d'autres posent le diagnostic de rhinite vasomotrice, ne répondant pas à l'immunothérapie. Nous trouvons la classification du Dr R. Jacobs (cf. tableau VI) très utile pour aider à distinguer les malades relevant de mécanismes pathogéniques différents et donc de types de traitement différents. Trois sous-catégories ont des manifestations nasales cliniquement similaires, déterminées par une voie commune de libération des médiateurs mastocytaires, et cependant ce n'est que dans la catégorie des rhinites allergiques liées aux IgE (rhinites atopiques) que les tests diagnostiques pour une sensibilisation réaginique sont réellement positifs, les IgE sériques significativement augmentées et l'immunothérapie efficace.

Les techniques *in vivo* et *in vitro* pour l'étude de la sensibilisation réaginique ne diffèrent pas d'autres méthodes diagnostiques de laboratoire en ce qui concerne la fidélité, la spécificité et la sensibilité (voir tableau VII). Les méthodes excessivement sensibles conduisent à des résultats faussement positifs et, à l'inverse, des tests peu sensibles s'accompagnent d'interprétations « faussement » négatives. Le clinicien doit idéalement ajuster la concentration des réactifs, les méthodes de tests, les techniques de contrôle, les

TABLERAU V
DÉFINITIONS PROPOSÉES COMME BASE DE DISCUSSION

TERME	DÉFINITION
ATOPIQUE (réaginique extrinsèque, immun)	Mécanisme utilisant les IgE pour la libération des médiateurs des mastocytes et des basophiles dans les maladies « allergiques ».
NON-ATOPIQUE (intrinsèque non immun)	Mécanismes n'utilisant pas les IgE pour la libération de médiateurs des mastocytes et des basophiles dans les états ressemblant plus ou moins à des maladies « allergiques ».
« MALADIE ALLERGIQUE »	État pathologique impliquant une libération de médiateurs à partir de mastocytes ou de basophiles anormaux déclenchée par des agents divers.

TABLERAU VI
CATÉGORIES DE RHINITES CHRONIQUES*

« RHINITES ALLERGIQUES - MÉCANISME MASTOCYTAIRE »					
PARAMÈTRES CLINIQUES	INTERVENTION d'IgE (ATOPIQUES)	RHINITE NON ATOPIQUE AVEC ÉOSINOPHILIE	« INTRINSÈQUE » AVEC ASTHME	RHINITE VASOMOTRICE	POLYPOSE IDIOPATHIQUE
Éternuements rhinorrhée, prurit	+++	++++	+++	±	±
Larmoiement	+++	+++	++	—	—
Congestion et rhinorrhée postérieure	++	±	+++	++++	++++
Éosinophilie nasale	positive	positive	positive	négative	positive
Éosinophilie sanguine	présente	normale	présente	normale	?
Augmentation des IgE spécifiques et totales	oui	non	non	non	non
Test au Mécholyl	positif (60 %)	négatif	positif	négatif	négatif
Age au début	enfance	tout âge	tout âge	adulte	adultes
Antécédents familiaux	positifs	négatifs	négatifs	négatifs	négatifs
Réponses aux :					
— stéroïdes locaux	+	+	+	—	±
— antihistaminiques	+	+	+	±	±
— vasoconstricteurs	+	+	+	+	+

* D'après Col Robert Jacobs et coll., WILFORD HALL, USAF Medical Center, San Antonio.

TABLEAU VII
REMARQUES CONCERNANT LES TESTS DE SENSIBILITÉ
ATOPIQUE (IgE) POUR UN ANTIGÈNE

1. Plus le test est sensible, plus grands sont les risques d'interprétation faussement positive.
2. Moins le test est sensible, plus sont grands les risques d'interprétation faussement négative.
3. L'utilisation de témoins positifs et négatifs ou de standards de référence augmente la fiabilité des méthodes.
4. Toute méthode de test, même à un point de sensibilité optimal donne un petit nombre de résultats faussement positifs ou faussement négatifs.
5. La positivité d'un test n'a aucun sens en l'absence d'une maladie clinique corrélative.

TABLEAU IX
DÉTERMINATION DE LA SENSIBILITÉ RÉAGINIQUE (IgE)
A UN ANTIGÈNE : SEUIL DE RÉACTION
AVEC UNE SÉRIE DE DILUTIONS

INTERPRÉTATION	CATÉGORIES DE SEUIL	REMARQUES SUR LES RÉSULTATS
Probablement non atopique (non significatif)	1-4	Dans le système Rinkel-Hansel : dil. 1 = 1/100 p/v dil. 2 = 1/500 p/v dil. 3 = 1/2 500 p/v etc. avec des dilutions de raison 5
Probablement atopique (significatif)	2-7 ou plus	
Si atopique, corrélation avec le degré de sensibilité	bonne pour seuil > 3 ? faible pour seuil < 4 ?	

TABLEAU VIII
DÉTERMINATION DE LA SENSIBILITÉ RÉAGINIQUE (IgE)
A UN ANTIGÈNE : MÉTHODES TRADITIONNELLES

INTERPRÉTATION	PRICK OU MULTI-TEST OU ID (≥ 1/1 000 p/v)	REMARQUES SUR LES RÉSULTATS
Probablement non atopique (non significatif)	0-2+	Des contrôles négatifs (diluant) et positifs (ex. : histamine) sont essentiels pour l'appréciation
Probablement atopique (significatif)	3-4+	
Si atopique corrélation avec le degré de sensibilité	médiocre	

TABLEAU X
DÉTERMINATION DE LA SENSIBILITÉ RÉAGINIQUE (IgE)
A UN ANTIGÈNE D'APRÈS LE RAST MODIFIÉ

INTERPRÉTATION	CLASSE DE RAST	REMARQUES SUR LES RÉSULTATS
Probablement non atopique (non significatif)	0 ou 1 (< 1 000 cpm)*	Les classes du RAST modifié selon Nalebuff-Fadal basé sur le niveau des cpm sont équivalents aux classes dilutions-seuils du système Rinkel-Hansel
Probablement atopique (significatif)	1-5 (> 1 000 cpm)	
Si atopique, corrélation avec le degré de sensibilité.		Apparemment bonne d'après les résultats préliminaires.

* 1 000 cpm équivaut à deux fois le bruit de fond négatif.

résultats de référence et les systèmes d'évaluation pour atteindre une sensibilité optimale dans laquelle le test détermine à la fois le plus faible nombre de faux positifs et de faux négatifs. On doit toujours se rappeler qu'un résultat positif est sans intérêt en l'absence d'une histoire de maladie clinique corrélative.

Les tableaux VIII, IX et X résument nos résultats en ce qui concerne la fiabilité des méthodes diagnostiques de l'atopie. Ils ne tiennent pas compte de la commodité, du coût, de la sécurité et des indications d'emploi ; ce sont là des problèmes spécifiques qui n'entrent pas dans le cadre de cet article. Le tableau VIII concerne l'approche traditionnelle des tests par multipuncture (MT) et voie intradermique. On affirme couramment que l'intradermo-réaction est plus sensible que le prick avec une incidence beaucoup

plus grande de fausses réactions positives [2, 13]. Dans ce travail, comme dans une étude antérieure [9], nous avons trouvé ces deux techniques de tests cutanés tout à fait comparables quand l'antigène intradermique est dilué au 1/1 000 ou 1/1 500 en tampon aqueux et quand il est fait usage de témoins de contrôle positifs et négatifs.

La concentration du contrôle positif est ajustée pour produire une induration de deux à trois fois supérieure à celle produite par le diluant de contrôle négatif. Bien que le médiateur préformé, l'histamine, soit très employé, l'utilisation d'un agent de dégranulation des mastocytes comme la codéine paraît plus souhaitable. Des réactions positives de 3 à 4 + (soit une taille égale ou supérieure à celle du contrôle positif) sont considérées comme présentant

une bonne corrélation avec des sensibilisations atopiques cliniquement prouvées pour l'antigène testé ; nos propres résultats avec les malades allergiques au cèdre des montagnes paraissent confirmer ce point de vue. Il faut toutefois insister sur le fait que la réponse à 3 ou 4 + a une valeur diagnostique purement qualitative et ne permet pas de quantifier le degré de sensibilité atopique.

Bien que la technique du SDET soit considérée comme apte à estimer le degré de sensibilité atopique d'un sujet allergique, son utilité pour le diagnostic est très discutée. Il n'est généralement pas utilisé de témoin de contrôle et il n'y a pas d'accord sur la signification négative, douteuse ou nettement positive des résultats. Nos constatations avec les antigènes saisonniers et perannuels montrent clairement que des seuils compris entre la première et la troisième dilution (1/100 à 1/2 500) peuvent se rencontrer aussi bien chez des sujets « probablement atopiques » produisant des réactions de 3 + à 4 + avec d'autres tests cutanés et le RAST, que chez des « probablement non-atopiques » classés de 0 à 2 + pour les autres tests. Dans l'étude du cèdre des montagnes conduite juste après la fin de la stimulation pollinique saisonnière, un seuil à la 4^e dilution (1/12 500 ou davantage) était en parfaite corrélation avec la maladie clinique et des scores de 3 à 4 + pour les autres tests cutanés et les RAST positifs, tandis que les seuils inférieurs à la 4^e dilution étaient en bonne corrélation avec les résultats à 1 ou 2 + et les RAST négatifs. En pratique courante, il apparaît donc que le SDET n'a valeur « positive » que lorsque le seuil se situe à une dilution égale ou supérieure à 1/12 500 ; les seuils correspondant à une dilution inférieure se

situent dans la zone équivoque qui ne permet pas un diagnostic.

Bien que l'on considère depuis longtemps que le taux d'IgE sérique spécifique présente une bonne corrélation avec la maladie clinique, l'intérêt de son dosage routinier par les cliniciens reste discutable. Des modifications ont été apportées au système du RAST Phadebas, pour réduire le nombre excessif de résultats faussement négatifs par une révision de la technique et des échelles d'évaluation.

Nos résultats montrent que le système de Nalebuff-Fadal présente une bonne corrélation avec les tests cutanés. Des RAST négatifs se voient chez des sujets qui ont été trouvés atopiques dans les autres systèmes d'évaluation et des résultats positifs (classe 2-6) sont trouvés chez les sujets qui présentent des tests cutanés à 3-4 + et une maladie clinique confirmée. La zone « douteuse » appelée classe 1, compte aussi bien des sujets trouvés « positifs » que « négatifs » par d'autres méthodes. La suggestion de Nalebuff-Fadal d'après laquelle un nombre de coups/minute supérieur au double du bruit de fond négatif correspondrait à des sujets présentant une sensibilisation atopique a été confirmée par nos résultats. Comme prévu, la corrélation des scores [2, 12] en RAST et SDET n'a été très bonne que pour les niveaux élevés de sensibilisation. Les corrélations plus faibles trouvées pour les bas niveaux de sensibilisation pourraient s'expliquer en partie par [3] la réactivité propre de la peau jointe à l'interaction entre les IgE spécifiques fixées et les antigènes [14] et par l'intervention encore mal connue des IgG₄ ou d'autres facteurs spécifiques et non spécifiques.

RÉFÉRENCES

1. ADKINSON N. F. JR. — Editorial, The Radioallergosorbent Test : Uses and Abuses. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1980, 65, 1-4.
2. BERG T. L. O., JOHANSSON S. G. — Allergy diagnosis with the radioallergosorbent test. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1974, 54, 209-221.
3. FADAL R. G., NALEBUFF D. J. — Tools of the allergist : old and new. *Cont. Ed.*, 1979, 10, 37-61.
4. GLEICH G. J., ADOLPHSON C. R., YUNGINGER J. W. — The Mini-RAST : comparison with other varieties of the radioallergosorbent test for the measurement of immunoglobulin E antibodies. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1980, 65, 20-28.
5. KNIKER W. T. — Clinical science and common sense in the diagnosis and immunotherapy of respiratory allergy. *Cont. Ed. Fam. Phys.*, 1979, 10, 16-33.
6. KNIKER W. T., ANDERSON C. T., ROUMANTZEFF M. — The Multi-Test system : a standardized approach to evaluation of delayed hypersensitivity and cell-mediated immunity. *Ann. Allergy*, 1979, 43, 73-79.
7. KNIKER W. T., MURPHREE J. T., FADAL R. G., MCBRYDE J., LUCAS S. — Correlation of Multi-Test (MT), intradermal (ID) 1/1 000 W/V, serial dilution endpoints (ED) and RAST scores in diagnosis of Inhalant Allergy. Presented at the American College of Allergists, Miami, January 1980.
8. MULLARKEY M. F., HILL J. S., WEBB D. R. — Allergic and nonallergic rhinitis : their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1980, 65, 122-126.
9. MURPHREE J. T., KNIKER W. T. — Correlation of immediate skin test responses to antigens introduced by Multi-Test® and intracutaneous routes. *Ann. Allergy*, 1979, 43, 279-285.
10. MURPHREE J. T., KNIKER W. T., FADAL R. G., LEE L. K., MCBRYDE J., LUCAS S. — Correlation of Multi-Test (MT), intradermal (ID) 1/1 000 W/V, serial dilution endpoints (ED) and RAST scores in diagnosis of inhalant allergy. Submitted for presentation at XIth Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Vienna, Austria, October 1980.
11. NALEBUFF D. J., FADAL R. G. — The modified RAST assay : an aid in the diagnosis and management of allergic disorders. *Cont. Ed.*, 1979, 10, 65-76.
12. NORMAN P. S., LICHTENSTEIN I. M., ISHIZAKA K. — Diagnostic tests in ragweed hay fever. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1973, 52, 210-224.
13. REDDY P. M., NAGAYA H., PASCUAL H. C. — Reappraisal of intracutaneous tests in the diagnosis of reaginic allergy. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1978, 61, 36-41.
14. WILLOUGHBY J. W. — Diagnosis of allergy by serial dilution skin end-point titration. *Cont. Ed.*, 1979, 11, 21.
15. WILLOUGHBY J. W. — Serial dilution titration skin tests in inhalant allergy. *Otolaryngol. clin. North. Am.*, 1974, 7, 579-615.