

Seuil de positivité - interprétation des résultats du RAST

B. GUERIN *, A. DIDIERLAURENT *, M. DERER **, B. STADLER ***

RÉSUMÉ

Le problème de l'existence d'un seuil cliniquement significatif des IgE spécifiques prend un relief particulier avec la diffusion de nouvelles techniques de dosages qui tendent à l'abaisser fortement, peut-être au dépens de la spécificité, et qui expriment abusivement les résultats en unités internationales. La confrontation des données théoriques relatives aux cellules porteuses de récepteurs à IgE avec le rapport des molécules d'anticorps libres dans le sérum et de celles fixées aux dites cellules conduit à discuter tout abaissement du seuil inférieur à l'unité. Il apparaît en fait que le choix de la technique est plus important que celui du seuil dans la mesure où la majorité des systèmes du commerce produisent des courbes non linéaires et ne tiennent pas compte du taux des IgE totales. Les études épidémiologiques confirment la difficulté de définir une valeur et conduisent à recommander une grande prudence.

SUMMARY

Positive threshold-evaluation of RAST results. — The problem of the existence of a clinically significant threshold of specific IgE, takes on a particular importance with the diffusion of new dosage techniques. They have a tendency to strongly lower that threshold, perhaps at the expense of its specificity and express abusively the results in international units. The confrontation of theoretical data in relation to cells carrying IgE receptors with a ratio of free antibodies in the serum and antibodies fixed to those cells, leads to discuss every lowering of the threshold below one unit. It seems, in fact that the choice of the technique is more important than the threshold's, as long as the majority of commercial systems produce non linear curves and do not take into account the ratio of total IgE. Epidemiological studies confirm the difficulty in defining a value and lead to advise great caution.

Depuis la découverte presque simultanée, en 1966, des IgE par Johansson en Suède et Ishizaka aux Etats-Unis [3] puis leur assimilation aux anciennes réagines, la mesure du taux de ces immunoglobulines a été associée très rapidement au diagnostic de l'allergie. Bien que Johansson ait démontré le premier [18] que les sujets indemnes de toute manifestation clinique pouvaient être bons répondeurs en IgE, la présence de ces anticorps, spécifiques d'une matière première allergénique, est rapidement devenue synonyme de la maladie.

Cette confusion regrettable, qui a été amplifiée par la mode et la banalisation du concept, pose très directement le problème de l'existence d'un seuil significatif des IgE spécifiques et plus généralement de l'interprétation de ces dosages semi-quantitatifs.

Après avoir rappelé l'historique du mode d'évaluation des résultats, nous discuterons donc d'un point de vue purement théorique puis en fonction de considérations pratiques et épidémiologiques, les présentes tendances à abaisser ce seuil au risque de perdre une grande partie de la spécificité et de l'intérêt clinique du dosage.

Le RAST a été proposé en 1967 par Wide [33] pour évaluer les IgE spécifiques circulantes d'un sujet en les extrayant du sérum par l'action d'un « allergosorbant » insoluble, suivant le principe de Sehon et Cyenes [27], puis en les révélant à l'aide d'un immun-sérum animal contenant des IgG anti-IgE humaine radiomarquées ; leur quantification devrait pouvoir s'obtenir, comme pour tout dosage, par la construction d'une courbe d'étalonnage qui doit répondre à des critères précis.

En fait, les modes d'expression des résultats du RAST n'ont pas cessé d'évoluer, comme en témoigne le tableau I.

* Laboratoire des Stallergènes, Joinville-le-Pont.

** Laboratoire Gerimmun, Fribourg.

*** Institut Für Klinische Immunologie, Berne.

Tirés à part : Dr B. Guérin, Laboratoire des Stallergènes, 160, quai Polangis, 94340 JOINVILLE-LE-PONT.

Reçu le 20 septembre 1985. Accepté le 16 novembre 1985.

TABLEAU I. — Expression des résultats du RAST. Historique.

Mode d'expression	Réf.	Commentaires
Mesure de la radioactivité fixée sur l'échantillon.	—	Comparaison impossible d'un essai à l'autre par suite de la décroissance isotopique.
Par le quotient signal / bruit de fond.	—	Variations irrégulières du bruit de fond au cours du temps. Importance excessive accordée au négatif par l'utilisation du quotient au lieu de la différence.
Par rapport à une courbe de référence établie en diluant une solution étalon d'IgE totales. Référence Pharmacia 1 ^{re} version.	[19]	Parallélisme avec les courbes de dilution des sérums en RAST mais bruits de fond différents entre PRIST et RAST ainsi que dans le temps.
Par rapport à 4 dilutions d'un sérum positif au bouleau. * Expression en 5 classes cotées de 0 à 4 correspondant au sérum pur, dit référence A, dilué au 5 ^e (B), au 25 ^e (C), au 50 ^e (D). Référence Pharmacia 2 ^e version.	[19]	Impossibilité de comparaison entre deux spécificités allergéniques différentes. Par exemple, les PRU bouleau ne sont pas équivalents aux PRU dactyle puisque la capacité de fixation des IgE varie suivant les allergènes immobilisés sur la phase solide.
** Expression en unités arbitraires, dites PRU. Référence Pharmacia 3 ^e version.		
D'après le pourcentage de la radioactivité fixée par un standard IgE unique. *** RAST modifié Fadal-Nalebuff.	[24]	Régression linéaire artificielle. Perte de spécificité en dépit d'une double incubation d'une nuit chacune pour favoriser la fixation des IgE et du couplage de chaque disque dans un tube neuf pour diminuer le bruit de fond.
Par rapport à une gamme d'étalonnage en IgE totales. Expression en UI/ml. FAST.	[28]	Expression en IgE abusive du fait, reconnu par les fabricants, des différences de capacité de fixation d'un allergène à l'autre (15). Sensibilité annoncée de 0,1 UI/ml.

* La référence B devrait produire en RAST la même quantité de radioactivité fixée que 10 UI d'IgE en PRIST ; cette calibration interne n'autorisant pas d'extrapolation au taux d'IgE spécifiques fixées sur les disques du RAST.

** La référence C est choisie pour donner en RAST la même quantité de radioactivité fixe qu'un standard d'IgE titré à 0,7 UI/ml en PRIST avec le même anticorps anti-IgE et par là même 0,7 PRU.

*** En bref, la quantification des RAST est établie en déterminant préalablement, dans un compteur gamma, le temps nécessaire pour obtenir 25 000 c.p.m. avec un disque de PRIST et un standard titré à 25 UI/ml. Les résultats sont finalement exprimés en pourcentage de ces 25 000 coups et il est admis que le test est négatif s'il est égal ou inférieur à 3 p. cent, douteux entre 3 et 6,7 p. cent, positif au-delà.

L'adoption du système Fadal-Nalebuff [23] a complètement modifié, aux USA, la pratique allergologique en créant une suspicion d'allergie chez nombre de sujets de classe 0 ou à la limite de classe 1 en RAST traditionnel. Hoffman [13] puis Santrach et coll. [25] ont toutefois rapidement montré que ce mode d'expression des résultats du RAST entraînait certes une augmentation apparente de la sensibilité mais posait, en corollaire, un sérieux problème de spécificité dans la mesure où les différents diluants traditionnels, comme la sérum albumine humaine, le sérum de veau fœtal ou le sang de cordon, déterminaient alors des résultats de classe 1, c'est-à-dire douteux, variables suivant les allergènes.

TABLEAU II. — Mean binding of negative control preparations and reference sera in the Ph RAST.

Allergen	Mean % total activity			Mean % total activity	
	FCS	HSA	HCS	(% of FCS) Reference E	(% of HCS) Reference D
Short ragweed	1.05	1.42	0.97	1.89	2.65
English plantain	0.58	0.88	0.64	1.42	1.96
Timothy grass	0.64	1.10	0.69	1.65	2.39
Orchard grass	0.88	1.22	0.82	1.87	2.61
Alder	1.08	1.55	0.90	1.71	2.42
Elm	0.64	0.76	0.54	1.45	2.27
Oak	1.18	1.37	1.04	1.64	2.41
Maple	0.94	1.22	0.84	1.55	2.35
Birch	0.35	0.54	0.28	1.70	2.41

Les mêmes auteurs ont pourtant évalué l'intérêt de créer une classe supplémentaire, dite 1/2 et comprise entre 0,14 (référence E) et 0,35 (référence D) PRU/ml, qui n'a pas été reprise par Pharmacia et ce, bien que le taux de fixation (rapport signal/bruit de fond) de la référence E, présenté dans le tableau II, varie entre 1,4 et 2,6 sauf dans le cas du bouleau pour lequel il demeure supérieur à 4.

Plus tard, Adkinson [1] a démontré, dans l'exemple de l'allergie aux ambrosias, l'absence de corrélation des deux modes d'expression du RAST et le peu d'intérêt clinique du système modifié dont les premières classes correspondraient éventuellement à des taux infimes d'IgE, soit 0,45 ng ou 0,18 UI pour la classe 1 et 1,17 ng ou 0,47 UI pour la classe 2.

Généralisation du nouveau système de classes

En dépit de ces sérieuses critiques, différents laboratoires viennent de commercialiser aux USA, et nous proposent en Europe, de nouvelles techniques qu'ils comparent systématiquement au RAST de Fadal et Nalebuff. C'est ainsi qu'après avoir critiqué le RAST modifié considéré comme « trop sensible, peu spécifique et fondé sur une droite de régression linéaire artificielle », Seltzer et coll. [28] établissent une corrélation RAST modifié versus FAST qui tend à démontrer que 47 sérums classe I, en principe d'après les auteurs sans signification clinique, produisent en FAST, 3 négatifs, 18 douteux et 26 positifs. De même, Miller et coll. [22] comparent les résultats du MAST au RAST modifié avec les mêmes troublantes conclusions.

La promotion d'une plus grande sensibilité se retrouve également dans le travail de Ali et coll. [2] qui décrivent un micro-élisa informatisé, commercialisé maintenant par Ventrex, qui permettrait de l'augmenter dans le dosage enzymatique.

Cette recherche frénétique d'une augmentation de la sensibilité du RAST pose d'évidence le problème de son intérêt, tant sur le plan théorique que clinique.

TABLEAU III

	Basophiles sanguins	Mastocytes tissulaires	Autres cellules circulantes
A Nombre de récepteurs à IgE par cellule (Ishizaka, Spiegelberg)	0,3 à 1×10^5	0,3 à 1×10^5	1 à 5×10^4
B Nombre de cellules porteuses de récepteurs à IgE/cm ³	$4,2 \times 10^4$	7×10^6	7×10^8
C Nombre de récepteurs disponibles (A × B)	$1,26 \times 10^6$ / $4,2 \times 10^9$	$2,1 \times 10^{11}$ / 7×10^{11}	7×10^{10} / 35×10^{10}
D Concentration sérique en IgE → nombre de molécules			
	100 UI/ml	$7,58 \times 10^{11}$ molécules/ml	
	10 UI/ml	$7,58 \times 10^{10}$ molécules/ml	
	1 UI/ml	$7,58 \times 10^9$ molécules/ml	
	0,1 UI/ml	$7,58 \times 10^8$ molécules/ml	

On se heurte apparemment à un paradoxe. D'une part, l'abaissement artificiel de la sensibilité du RAST, tel que pratiqué avec les techniques actuelles, conduit à une multiplication des patients « faux positifs cliniquement » puisque négatifs en tests de provocation [7, 9]. D'autre part, la notion selon laquelle le RAST est moins sensible que les tests biologiques en vivo, tels que tests cutanés et tests de provocation, est apparemment bien ancrée dans la littérature [1] puisque, sur la base de travaux pour la plupart anciens, il est estimé que 10 à 25 p. cent des patients avec test de provocation positif ont un RAST négatif. D'autres anticorps spécifiques que les IgE sont-ils dans de tels cas responsables pour ces discordances apparentes et ce paradoxe ? Le rôle possible d'une deuxième classe d'anticorps anaphylactogènes (IgG₄ ? STS ?) continue à faire l'objet de controverses.

Existe-t-il en théorie, une quantité minimale d'IgE spécifiques pour déclencher l'activation des cellules-cibles (basophiles ou mastocytes) ?

La vraie question, à laquelle nous sommes confrontés, est donc celle de la définition et de la fixation d'un seuil significatif d'activation des cellules-cibles, basophiles ou mastocytes, c'est-à-dire d'une quantité minimale d'IgE spécifiques et peut-être également celle d'un seuil de dégranulation ou de production de médiateurs qui entraîne l'apparition de signes cliniques.

D'après les données d'Ishizaka [16], Spiegelberg [29] et autres, résumées dans le tableau III, les polynucléaires basophiles et les mastocytes portent entre 30 000 et 100 000 récepteurs à IgE par cellule ; il est également bien connu maintenant que la plupart des autres cellules blanches du sang, et même éventuellement les plaquettes, possèdent des récepteurs de ce type ce qui permet d'envisager pour 7×10^6 cellules, l'existence par ml de $3,5 \times 10^{11}$ récepteurs disponibles.

Rev. fr. Allergol., 1985, 25, 4.

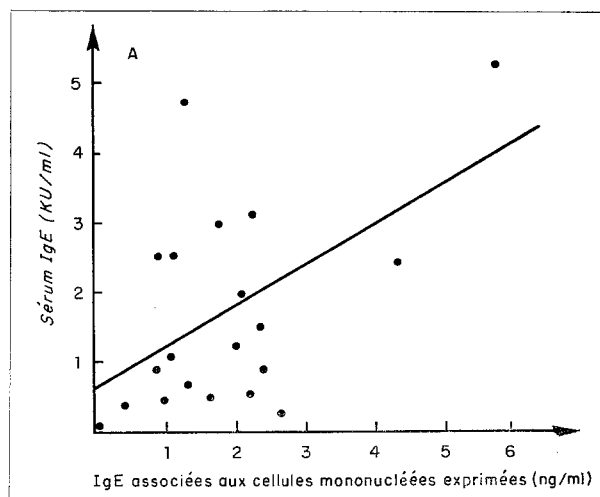


Fig. 1. — Corrélation entre le taux des IgE sériques et les IgE associées aux cellules mononucléées. IgE associées aux cellules mononucléées exprimées en ng/ml.

En connaissant la relation qui s'établit entre les molécules d'anticorps libres dans le sérum et celles qui sont fixées sur les cellules, un seuil significatif théorique doit pouvoir être calculé pour les IgE sériques.

D'après la figure 1, extraite du travail de Knutti et coll. [17], il semblerait que 0,1 p. cent seulement des IgE circulantes soit fixé sur les cellules réceptrices puisque effectivement, 3×10^6 cellules mononucléées lavées, isolées par centrifugation de densité avec ficol, portent entre 0,1 et 6 ng d'IgE tandis que les sérums correspondants contiennent de 0,1 à 6 KU de cet anticorps soit au moins 1 000 fois plus (1 KU = 2,4 µg).

Il est admis que l'activation des basophiles ou mastocytes tissulaires par l'interaction d'allergène avec ses IgE spécifiques requiert la formation d'agrégats comprenant au moins deux molécules d'IgE mais si possible trois ou davantage pour une efficacité maximale. Le nombre minimal absolu de molécules d'IgE requis pour effectuer l'agrégation entraînant l'activation cellulaire n'est pas connu de manière précise mais se situe en-dessous du seuil requis pour produire une agrégation visible par immunofluorescence (« capping »). Le nombre minimal de molécules d'IgE spécifiques réagissant avec leur allergène et entraînant l'activation cellulaire est certainement influencé par divers facteurs, tels que le taux d'occupation relatif des Fcε récepteurs par IgE spécifiques et IgE « non spécifiques » (c'est-à-dire spécifiques pour d'autres allergènes), l'effet compétitif possible d'IgE de même spécificité, la distance entre les déterminants antigéniques (épitopes) de l'allergène responsable pour la formation d'agrégats IgE et finalement des caractéristiques de la cellule-cible elle-même, telles que viscosité membranaire et réactivité intrinsèque (« releasability ») [32].

En fait, sur le plan clinique, le taux total d'IgE pourrait bien être moins important que le rapport IgE spécifiques des allergènes cliniquement incriminés/IgE totales. Il est admis [8] que la majorité des IgE totales, soit entre 15 et 50 p. cent d'après Gleich et coll., correspondrait chez les sujets atopiques à des immunoglobulines spécifiques d'allergènes identifiables. En fait, la littérature rend peu compte de ce rapport IgE spécifiques/IgE totales, mais Schellenberg [28] considère qu'il varie, chez les sujets positifs aux ambrosias, entre 3 et 84 p. cent avec une moyenne de 25,6 p. cent chez les 33 sujets étudiés ; Vervloet [31] identifie de son côté, chez 13 sujets, une dispersion comprise entre 0,7 et 44 p. cent avec une moyenne plus basse de 20 p. cent. Enfin, Magnusson [20] a trouvé dans le cas de la phléole un rapport proche de 35 p. cent.

L'ensemble de ces données permet de proposer un modèle d'évaluation du taux minimal d'IgE nécessaire pour « armer » les cellules-cibles responsables de l'anaphylaxie.

C'est ainsi qu'en retenant un nombre moyen de $2,73 \times 10^9$ récepteurs disponibles pour les polynucléaires basophiles, cellules pour lesquelles ils présentent la plus forte affinité IgE et un taux d'occupation compris entre 1 et 10 p. cent, valeurs habituellement considérées suffisantes pour permettre la dégranulation, le sang du sujet devrait contenir entre $2,73 \times 10^7$ et $2,73 \times 10^8$ molécules d'IgE ; ces chiffres correspondent respectivement à $13,65 \times 10^7$ et $13,65 \times 10^8$ molécules, si le rapport IgE spécifiques/IgE totales se situe autour de 20 p. cent.

Si de plus, comme l'indique Knutti [17], le taux d'IgE circulantes fixées aux cellules avoisine 0,1 p. cent, la concentration sérique devrait atteindre 13×10^{11} molécules par ml pour autoriser un début de dégranulation, soit 180 UI/ml.

Il faut évidemment rester très prudent face à ce genre d'estimation car l'influence de la fixation des IgE sur les autres cellules circulantes est mal connue et le calcul ne tient pas compte de l'importante fixation tissulaire, plus difficile à quantifier. Enfin, il faut garder en mémoire la plus longue durée de vie des IgE fixées par rapport aux IgE circulantes. De fait, la stéréochimie de la distribution des IgE entre une solution, comme par exemple le sérum, et cet absorbant particulier qu'est le mastocyte diffère de ce qu'elle serait avec un absorbant réversible non spécifique, par la présence de sites de fixation puissants pour les récepteurs Fc des IgE. Il faut donc considérer non seulement le nombre de récepteurs disponibles mais également leur capacité de fixation irréversible ou du moins très faiblement réversible que démontre la persistance de mastocytes sensibilisés pendant quelques mois au minimum et probablement quelques années, après une forte réduction

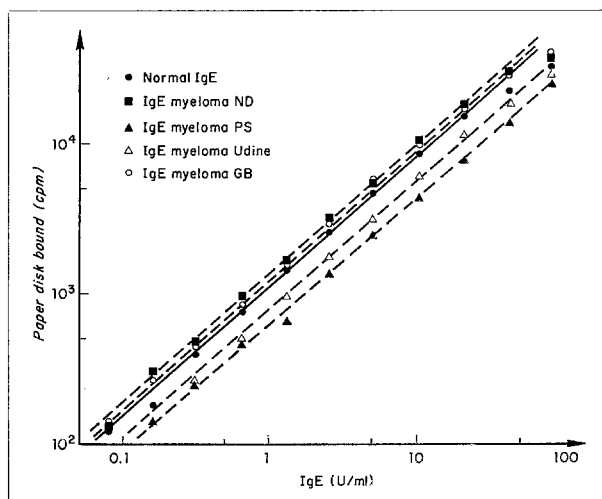


Fig. 2. — Détermination du taux d'IgE total par une méthode « sandwich » en utilisant deux monoclonaux reconnaissant des épitopes dans les mêmes conditions que le PRIST commercial.

saisonnière du titre en anticorps circulants ; l'effet du mastocyte se rapproche davantage de la fixation à une phase solide utilisée en chromatographie d'affinité qu'à ce qui se produit entre deux phases liquides. Dans ces conditions, il est possible qu'un très faible taux d'anticorps circulants puisse saturer effectivement la majorité des sites, ce qui interdit d'établir une équation directe entre le degré de sensibilisation et le titre en RAST. La constatation de variations de taux importants entre les IgE circulantes du sérum et celles trouvées localement dans certains milieux comme les polypes qui en contiennent 10 fois plus, constitue une autre explication possible [5].

Il faut également considérer la fréquence des polysensibilisations qui peut entraîner des variations dans le temps du taux des IgE spécifiques sériques et du degré de saturation des cellules-cibles.

Il serait cependant biologiquement très difficile d'expliquer comment un individu qui possède moins de 10 UI/ml d'anticorps spécifiques circulants peut souffrir d'une maladie faisant intervenir les IgE. Il faut remarquer à ce sujet que les patients dont le taux d'IgE totales est inférieur à 100 UI/ml sont rarement considérés comme allergiques. Cette analyse théorique confirme qu'un taux de 1×10^1 unité spécifique paraît constituer un seuil raisonnable pour identifier les allergènes responsables de la maladie et qu'il serait en tout état de cause difficilement inférieur à 1 unité.

La technique de dosage n'est-elle pas plus importante que le seuil ?

D'un point de vue pragmatique, il est surtout important de considérer la façon dont sont mesurés les taux d'IgE. La figure 2 montre que l'utili-

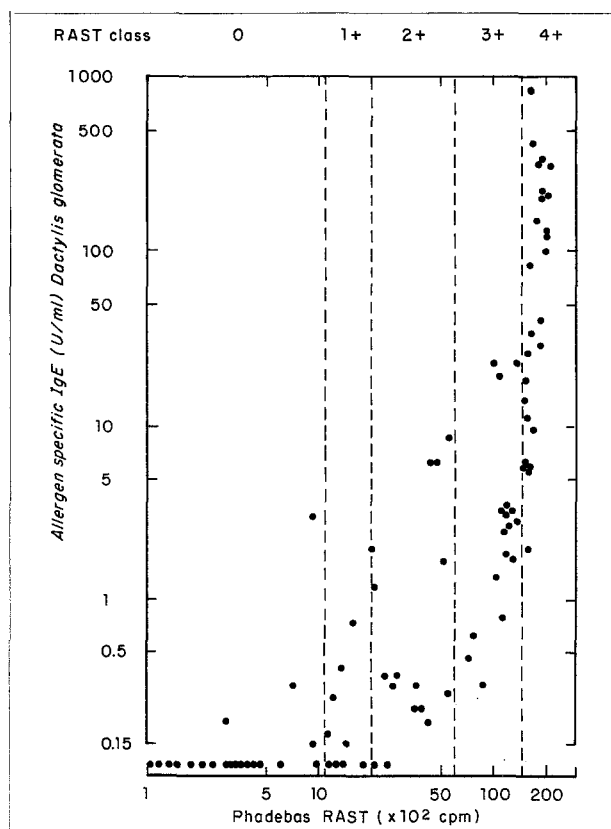


Fig. 3. — Comparaison des mesures d'IgE spécifiques par le RAST (avec le polyclonal Pharmacia) et le DAST (avec le monoclonal stallergènes).

sation d'anticorps monoclonaux permet d'obtenir une régression linéaire quelle que soit l'IgE étudiée [17].

Il apparaît donc que les anticorps monoclonaux reconnaissent l'IgE normale comme les IgE de myélome mais avec toutefois une corrélation légèrement différente entre concentration et cpm.

A l'inverse, la majorité des systèmes de réactifs disponibles dans le commerce produisent une courbe non linéaire que connaissent les utilisateurs du RAST. Par ailleurs, la comparaison de Hong et coll. [14]. (fig. 3) des mesures d'IgE spécifiques, réalisée en RAST soit avec le polyclonal classique, soit avec la technique du « dot immunobinding » sur nitro-cellulose (DAST), utilisant un anticorps monoclonal de très bonne affinité, fait apparaître que le système de classe se caractérise non seulement par une absence de linéarité mais également de discrimination en fonction du taux d'IgE, ce qui, en pratique, peut s'avérer pénalisant dans les cas de fortes polysensibilisations et de taux élevés d'IgE spécifiques.

L'écrasement de la classe 4 du système Pharmacia, qui regroupe des sérums comptant entre 3 et 1 000 UI d'IgE spécifiques, pose également un difficile problème d'interprétation dans le cas

TABLEAU IV. — RAST classe 4 et taux d'IgE totales.

Allergène	Classe en RAST	PRIST (UI/ml)	Sujets
Dermatophagoïdes	4	3 600	1
	4	682	2
	4	286	3
Venin d'abeille	4	1 268	4
	4	44	5
Dactylis glomerata	4	1 500	6
	4	880	7
	4	242	8
Chat	4	2 397	9
	4	454	10
	4	21	11
Cochon d'Inde	4	1 150	12
	4	319	13
	4	195	14

TABLEAU V. — RAST classe 1 et taux d'IgE totales.

Allergène	Classe en RAST	PRIST (UI/ml)
Dermatophagoïdes	1	5 200
	1	40
Venin de guêpe	1	50
	1	< 5,5
Dactylis glomerata	1	187
	1	75
Chat	1	1 820
	1	246

des sujets à très forts taux d'IgE totales ce qu'illustre la sélection randomisée des résultats sélectionnés dans le laboratoire de l'un d'entre nous et présentée dans le tableau IV.

Il paraît évident que les significations cliniques de la classe 4 peuvent différer totalement entre, par exemple, le premier et le troisième sujet sensible au chat. Si l'on considère que le sérum du malade qui titre 21 UI/ml d'IgE totales est constitué par 50 p. cent d'anticorps spécifiques du chat, la classe 4 correspondrait à 10,5 UI/ml ; dans cette hypothèse, le premier malade dont le sérum titre 2397 UI/ml en contiendrait 2 386,5 — soit 99,5 p. cent — d'autre spécificité mais nous savons qu'il n'en est rien puisque la classe 4 RAST n'a pas de limite supérieure.

Ce même raisonnement peut s'appliquer aux résultats de la classe 1 à partir d'exemples présentés dans le tableau V. En admettant qu'une positivité de ce niveau correspond à 0,5 UI/ml, il faudrait admettre que, pour un sujet dont le sérum titre 100 UI/ml en IgE totales 99,5 p. cent de ces anticorps sont spécifiques pour d'autres allergènes et éventuellement sans importance clinique. Chez un patient à taux d'IgE totales très élevé, la présence d'IgE spécifiques de classe 1 peut être sans signification aucune, car la proportion d'IgE spécifiques occupant les récepteurs Fc ϵ devient trop faible pour permettre une aggrégation efficace par l'allergène.

TABLEAU VI. — Détermination des IgE anti-Dermatophagoides pteronyssinus de plusieurs dilutions d'un sérum titrant 2 200 UI/ml d'IgE totales. Comparaison du DAST et du RAST Pharmacia.

Dilution du sérum	RAST classe *	DAST unité relative **
Non dilué	4	36
1/50	3	9
1/100	2	4
1/200	2	2
1/400	1	1
1/800	1	0,5
1/1000	0	0

* Classe estimée d'après les standards Pharmacia. ** Unités relatives densitométriques déterminées par réflectomètre en utilisant le DOT Allergo Sorbent Test ou DAST.

Pour évaluer de plus près l'étendue des variations en IgE spécifiques, nous avons dilué 5 sérums de classe 4, isolés par randomisation, et ce jusqu'au seuil de détection des IgE spécifiques en comparant les résultats obtenus en DAST [14] avec l'anticorps monoclonal et en RAST avec l'anticorps polyclonal Pharmacia.

Nous savons que le monoclonal peut détecter 0,5 UI/ml d'IgE totales, dans la technique de DOT du laboratoire [15], et qu'il en est de même pour la méthode RAST traditionnelle. Il faut donc admettre, dans l'exemple du sérum titrant 2 200 UI/ml d'IgE totales présenté dans le tableau VI, que le titre en IgE spécifiques est de 400 UI/ml pour une sensibilité à 0,5 UI puisque le seuil de détection n'apparaît que pour la dilution à 1/800.

Il apparaît donc que les sérums de classe 3 et 4, même en présence de taux élevés d'IgE totales, contiennent toujours une proportion importante d'IgE spécifiques, théoriquement susceptibles d'effectuer une saturation des cellules-cibles suffisante pour activation par l'allergène. Par contre, les séra de classe 1, tout particulièrement en présence de taux d'IgE totales égaux ou supérieurs à 100 U/ml, pourraient, sur cette base, être sans signification clinique. Il serait donc sans intérêt de vouloir abaisser trop fortement le seuil de détection.

L'étude épidémiologique des populations non allergiques confirme la réflexion théorique

Les premières conclusions, que suggère la réflexion théorique, recoupent tout à fait celles des épidémiologistes dès lors que sont étudiées parallèlement des populations allergiques et non allergiques pour établir des corrélations valables (cliniques/tests in vitro) au lieu de se limiter aux seuls sujets allergiques et à quelques témoins.

Il est significatif de noter que les corrélations habituelles de 60/70 p. cent suivant les allergènes observés avec le RAST classique, passent à 80/90 p. cent dans le système de Fadal et Nalebuff [23]

ou ses dérivés FAST et MAST. Cette amélioration apparente, fascine le clinicien toujours désireux de retrouver dans les valeurs chiffrées d'un test biologique la confirmation d'une étiologie fortement suggérée par l'anamnèse.

L'étude des populations témoins, non allergiques, vient perturber cette tranquille bonne conscience car elle nous apporte la démonstration que la positivité des tests cutanés et de faibles taux d'IgE spécifiques circulantes n'imposent pas une maladie allergique ; dans ce domaine les publications sont rares et il faut probablement les analyser d'après l'âge moyen des populations étudiées.

En fait, comme l'indiquaient déjà en 1980 Haahela et coll. [11] « le taux de positivité et sa signification clinique dans la population générale n'est pas établi ». Il en est de même pour les tests cutanés positifs aux allergènes ubiquitaires qui varient suivant les auteurs, le nombre de spécificités allergéniques et l'âge des sujets, de 50 à 20 p. cent suivant les réactifs utilisés [21].

Pour notre part [10], dans les populations adultes, ces pourcentages sont beaucoup plus limités dès lors qu'on utilise des extraits standardisés in vitro et in vivo, ainsi qu'une technique de prick également très codifiée [24].

Dans la majorité des cas, les positivités cutanées se confirment en RAST, encore qu'il existe quelques discordances pour les classes 1 et 2. Pratiquement, les positivités en RAST des témoins ne dépassent jamais dans notre étude la classe 2, alors que celles des sujets génétiquement à risque ou cliniquement allergiques sont presque toujours supérieures.

Ces constatations supportent l'affirmation d'Haahela [12] qui précise qu'un score en RAST de classe 3-4, pour une spécificité allergénique donnée, constitue un sérieux indicateur d'une allergie clinique, tandis qu'un score très faible de classe 1 est fréquemment trouvé dans la population bien portante et présente donc peu de signification clinique.

Conclusion

Tant la réflexion théorique sur le taux minimal d'IgE spécifiques nécessaire pour permettre une dégranulation que l'analyse des trop rares données épidémiologiques obtenues sur des populations non sélectionnées d'après la clinique, conduisent à recommander une grande prudence dans l'interprétation isolée de chacun des critères diagnostiques.

La revendication d'une étiologie allergique par le malade est souvent mal fondée, surtout chez les femmes comme le démontre clairement l'étude de Freidhoff [6]. Un faible taux d'IgE spécifiques apparaît fréquemment chez les sujets génétique-

ment à risque mais indemnes de toute pathologie et même chez les témoins sans trouble ou antécédent [7]. Enfin, la positivité aux tests cutanés réalisés avec les extraits d'allergènes ubiquitaires semble dépendre de la concentration mise en œuvre [4, 6, 7], de même que du seuil de positivité à l'histamine [30]. De plus, chacun de ces facteurs

semble correspondre à une répartition gaussienne indépendante.

Dans ce contexte, il faut interpréter avec beaucoup de précaution toutes les récentes tentatives de corrélation qui justifient en apparence un abaissement du seuil significatif du dosage des IgE spécifiques.

REFERENCES

- Adkinson N.F., Knauer K.A. — Clinical significance of IgE. In : *Allergy, principles and practice* (2^e éd), pp. 673-688. Middleton, Reed & Ellis, 1984.
- Ali M., Ramanarayanan M.P. — Correlation of a micro-elisa assay with the skin test and the RAST assay in inhalant allergy. *Ann. Allergy*, 1984, 53, 143.
- Bennich H., Ishizaka K., Ishizaka T., Johansson S.G.O. — Immunoglobulin E. A comparative study of E Globulin and myeloma Ig ND. *J. Immunol.*, 1969, 102, 826.
- Bjorksten F., Haahtela T., Backman A., Suoniemi I. — Assay of the biologic activity of allergen skin test preparations. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 73, 324.
- Drake A.B. — Free and cell bound IgE in nasal polyps. *J. Laryngol. Otol.*, 1984, 98, 795-801.
- Freidhoff L.R., Meyers D.A., Bias W.B., Chase G.A., Hussain R., Marsh D.G. — A genetic-epidemiologic study of human immune responsiveness to allergens in an industrial population : I. Epidemiology of reported allergy and skin test positivity. *Am. J. med. Genet.*, 1981, 9, 323.
- Germouty J., Bonnaud F., Montazeau M., Leyrat S. — Signification des tests cutanés à la poussière de maison. *Rev. fr. Allergol.*, 1979, 19, 19-30.
- Gleich G.O., Jacob G.L. — Immunoglobulin E antibodies to pollen allergens account for high percentage of total immunoglobulin E protein. *Sciences*, 1975, 190, 1106-1108.
- Grassi J., Didierlaurent A., Stadler B.M. — Quantitative determination of total and specific human IgE using monoclonal antibodies (soumis à la publication).
- Guerin B., Agreil M., Fanget G., Lelièvre D., Perrin L.F. — Abstract. In : *XII^e Congrès International d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, ICACI, Washington, octobre 1985*.
- Haahtela T., Bjorksten F., Heiskala M., Suoniemi I. — Skin prick test reactivity to common allergens in finnish adolescents. *Allergy*, 1980, 35, 425.
- Haahtela T. and Jaakonmaki I. — Relationship of allergen-specific IgE antibodies, skin prick tests and allergic disorders in unselected adolescent. *Allergy*, 1981, 36, 251.
- Hoffman D.R. — Comparison of methods of performing the radioallergosorbent test : Phadebas, Fadal-Nalebuff and Hoffman protocols. *Ann. Allergy*, 1980, 45, 343.
- Hong C.S., Stadler B.M., Walti M., de Weck A.L. — Dot immunobinding assay with monoclonal anti IgE antibodies for the detection and quantitation of human IgE (soumis à la publication).
- Hong C.S., Walti M., Stadler B.M., de Weck A.L. — Dot immunobinding assay with monoclonal anti IgE for the detection and quantitation of allergen specific human IgE (soumis à la publication).
- Ishizaka T., Soto C., Ishizaka K. — Mechanisms of passive sensitization. III. Number of IgE molecules and its receptor sites on human basophil granulocytes. *J. Immunol*, 1973, 111, 500.
- Knutti-Müller J.M., Stadler B.M., Magnusson C.M., de Weck A.L. — Human IgE synthesis in vitro : detection with monoclonal antibodies (soumis à la publication).
- Johansson S.G.O., Bennich H., Berg T. — The clinical significance of IgE. *Prog. Clin. Immunol.*, 1972, 1, 192.
- Lundkvist U. — In : Evans R. III, p. 85. Advances in diagnosis of allergy : RAST. *Miami, Symposia*, 1975.
- Magnusson C.G.M., Masson P.L. — Particle counting immunoassay of immunoglobulin E antibodies after their elution from allergosorbents by pepsin : an alternative to the radioallergosorbent test. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, 70, 326.
- Malling H.J. — Skin prick testing and the use of histamine references. *Allergy*, 1984, 39, 596.
- Miller P., Marinkovich V.A., Riege D.H., Sell W.J., Barer D.L., Eldredge N.T., Dyninski J.W., Hale R.G., Peisach J.M., Burd J.F. — Application of the MAST immunodiagnostic system to the determination of allergen specific IgE. *Clin. Chem.* 1984, 30, 1467.
- Nalebuff D.J., Fadal R.G. — Tools of the allergist : old and new. *Cont. Educ.* (May), p. 64 (1979).
- Perrin L.F., Dechamp Ch., Deviller P., Jolly P. — Reproducibility of skin tests. A comparative study of the Pepys prick test and the Morrow-Brown needle and their correlation with the serum IgE level. *Clin. Allergy*, 1984, 14, 581.
- Santrach P.J., Parker J.L., Jones R.T., Yunginger J.W. — Diagnostic and therapeutic applications of a modified radioallergosorbent test and comparison with the conventional radioallergosorbent test. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1981, 67, 97.
- Schellenberg R.R., Adkinson N.F. — Measurement of absolute amounts of antigen specific human IgE by a radioallergosorbent test (RAST) elution technique. *J. Immunol.*, 1975, 115, 1577.
- Sehon A., Cyenes L. — Preparation of antigen polymer and antibody polymer conjugates devoid of non-specific ionic groups. Canadian Patent Office, August 8, 1961. Patent N° 625.355.
- Seltzer J.M., Halpern G.M., Tsay Y.G. — Correlation of allergy test results obtained by IgE FASTTM, RAST, and prick-puncture methods. *Ann. Allergy*, 1985, 54, 25.
- Spiegelberg H. — Lymphocytes bearing Fc receptors for IgE. *Immunol. Rev.*, 1981, 56, 199.
- Stuckey M.S., Witt C.S., Schmitt L.H., Warlow R., Lattimore M., Dawkins R.L. — Histamine sensitivity influences reactivity to allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 75, 373.
- Vervloet D., Bongrand P., Charpin J. — Absolute determination of IgE antibodies to grass pollen allergens. *Allergy*, 1978, 33, 203.
- de Weck A.L. — The potential roles of Immunologies in Immunoglobulin E-mediated, diseases. In : Hydegger U.E. — « Immunohemotherapy » a guide to immunoglobulin prophylaxis and therapy, pp. 207-214. New-York, Academic Press, 1981.
- Wide L., Bennich H., Johansson S.G.O. — Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. *Lancet*, 1967, II, 1105.

■ ■ ■