

Interprétation des dosages biologiques : critères à définir pour un objectif de recherche ou pour un diagnostic clinique. Applications en allergologie.

A. WEYER¹, L. GUILLOUX², J. MOTIN³, G. VILLE⁴, J. WEYER¹, B. DAVID¹

RÉSUMÉ

À l'aide de résultats expérimentaux obtenus en allergologie, on définit quelle stratégie expérimentale doit être utilisée, lorsqu'on étudie le lien pouvant exister entre une symptomatologie et un paramètre biologique mesurable (test biologique), ou lorsqu'on désire évaluer si ce test biologique peut être pratiqué dans un but diagnostique. Dans le premier cas, les études de comparaisons de moyennes correspondant à des groupes d'individus différents vont permettre de répondre à des questions sur la relation entre un type de pathologie et la valeur expérimentale des paramètres mesurés, analyses qui peuvent être ensuite approfondies par des études de corrélation. Dans le second cas, sont définis les critères retenus comme indispensables pour valider un test biologique vis-à-vis du diagnostic clinique, notamment la sensibilité et la spécificité. À partir de ces deux critères, élaborés grâce à l'étude de populations bien définies (malades et témoins), on peut calculer les valeurs prédictives positive et négative en tenant compte de la prévalence de la maladie. Alors, le résultat d'un test biologique pour un individu appartenant à un échantillonnage réel de consultants peut être interprété comme normal ou pathologique en fonction de sa situation vis-à-vis de ces normes de référence.

MOTS-CLÉS : Diagnostic – Dosage biologique – Valeur prédictive.

SUMMARY

Interpretation of laboratory assays: criteria to be defined for research objectives or for clinical diagnosis. Applications in allergology. – Based on the experimental results obtained in allergology, the authors define the experimental strategy to be used when studying a possible relationship between clinical symptoms and a measurable laboratory parameter (laboratory test), or when evaluating whether this laboratory test can be performed for diagnostic purposes. In the first case, comparisons of the mean values corresponding to various groups of individuals provide answers to questions concerning the relationship between a type of disease and the experimental value of the parameters measured; these analyses can then be completed by correlation studies. In the second case, the criteria considered to be essential to validate a laboratory test in relation to a clinical diagnosis are defined, especially sensitivity and specificity. On the basis of these two criteria, established by the study of clearly defined populations (patients and controls), the negative and positive predictive values can be calculated by taking into account the prevalence of the disease. The result of a laboratory test for an individual belonging to a representative patient sample can then be interpreted as being normal or pathological according to its situation in relation of these reference normal values.

KEY-WORDS : Diagnosis – Laboratory assays – Predictive values.

1. Unité d'Immuno-Allergie, Institut Pasteur, Paris, 28, rue du Dr-Roux, 75724 PARIS Cedex 15.

2. Unité d'Immuno-Allergologie, Laboratoire Mérieux, Lyon.

3. Consultation d'Allergo-Anesthésie, Pavillon G.-Péa, Hôpital E.-Herriot, Lyon.

4. Laboratoire de Biophysique, Faculté de Pharmacie, Université Claude-Bernard, Lyon.

Tirés à part : A. Weyer (adresse ci-dessus).

Reçu le 30 juin 1997. Accepté le 10 octobre 1997.

WEYER A., GUILLOUX L., MOTIN J., VILLE G., WEYER J., DAVID B. – Interprétation des dosages biologiques : critères à définir pour un objectif de recherche ou pour un diagnostic clinique. Applications en allergologie. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (7), 819-826.

« ...Le médecin doit savoir l'évolution de la maladie, sa durée, sa gravité, afin d'en prédire le cours et l'issue. Ici la statistique intervient pour guider le médecin, parce qu'elle apprend la proportion des cas mortels ; et si de plus l'observation a montré que les cas heureux ou malheureux sont reconnaissables à certains signes, alors le pronostic devient plus certain. » Claude Bernard, Introduction à la Méthode Expérimentale. 1856.

INTRODUCTION : RECHERCHE BIOLOGIQUE OU DIAGNOSTIC CLINIQUE

Ces dernières années, la recherche biomédicale a permis le développement rapide des technologies mesurant des paramètres cellulaires ou sériques spécifiques de la maladie concernée. Ces avancées entraînent une volonté justifiée d'appliquer ces méthodologies dans le cadre du diagnostic. L'acquis des résultats déjà obtenus en allergologie crée un ensemble expérimental dans lequel nous désirons ici puiser pour souligner les différences existant entre un travail de recherche biologique et un examen diagnostique.

En recherche, on veut tester une hypothèse sur la relation pouvant exister entre un paramètre biologique et la présence de symptômes définis, en comparant un groupe de malades et un groupe témoin, ou bien on étudie si une corrélation existe entre différents paramètres mesurés sur les mêmes individus.

Pour établir un diagnostic, il s'agit de déduire si une valeur particulière expérimentale d'un paramètre biologique a une signification prédictive pour une pathologie chez un malade donné.

À l'aide d'exemples de la littérature concernant essentiellement la quantification du taux d'anticorps IgE ou de médiateurs impliqués dans l'hypersensibilité immédiate, obtenue sur une population de malades allergiques et une population témoin, nous allons analyser les critères qui doivent être définis dans un but de recherche ou pour l'établissement d'un diagnostic.

Les normes d'interprétation des résultats décrites ici peuvent être appliquées plus généralement à tous les tests de laboratoire situés dans le champ de la recherche ou du diagnostic. Cette contribution voudrait donc redéfinir les limites de validité d'un examen de laboratoire pratiqué dans chacun de ces domaines, sans pour autant décrire une analyse de la stratégie diagnostique allergologique elle-même. Cette dernière doit être resituée dans la complexité de chaque type de pathologie, en tenant compte de la valeur diagnostique et de la faisabilité des tests *in vivo* et *in vitro*.

RECHERCHE. COMPARAISON DE GROUPES POUR UN PARAMÈTRE BIOLOGIQUE DONNÉ OU ANALYSE DU LIEN ENTRE DEUX CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES APPARTENANT AUX MÊMES INDIVIDUS

Comparaisons de moyennes ou de répartitions entre groupes. Dispersion des valeurs

À la suite des travaux de Ishizaka [13] et de Bennich et Johansson [3] mettant en évidence une nouvelle classe d'immunoglobulines, les IgE, une étude basée sur le dosage des IgE sériques [14] a été effectuée afin de savoir si la valeur moyenne des IgE sériques était plus forte dans une population d'allergiques asthmatiques que dans une population d'asthmatiques non allergiques. L'étude incluait un groupe témoin d'individus sains.

Les résultats illustrés par la figure 1 montrent une large dispersion des valeurs, certains atopiques comme des non atopiques pouvant présenter une concentration élevée d'IgE sériques.

Dans ce même exemple, le tableau I montre que, chez les groupes allergiques et non allergiques, la valeur moyenne des IgE totales de chaque groupe est associée à une grande déviation standard, ce qui est le reflet de la dispersion des valeurs. L'étude indique cependant qu'il y a une différence significative entre les moyennes des valeurs IgE des asthmatiques allergiques et des non-allergiques.

De plus, l'examen de la figure 1 montre qu'il est possible de définir une valeur-seuil située entre les valeurs faibles et les valeurs fortes d'IgE, qui permet de classer les individus en deux groupes, l'un à faible taux d'IgE, l'autre à fort taux d'IgE. Ainsi une valeur-seuil de 700 ng/ml d'IgE totales a servi à répartir en deux catégories (inférieur et supérieur à 700 ng/ml) les individus de l'étude (Tableau I).

D'autres études ont montré une moyenne d'IgE totale supérieure à celle de la population témoin, dans des cas de parasitose, de maladies infectieuses, de syndromes immunologiques, de néoplasmes et de syndromes variés [1], avec aussi une large dispersion des valeurs expérimentales.

Des analyses comparant des groupes d'âge et de sexe différents ont mis aussi en évidence des variations dans la distribution des concentrations d'IgE selon ces deux paramètres [2, 15, 21]. Le dosage des IgE sériques chez le nouveau-né montre une association entre un fort score clinique global incluant le taux d'IgE et l'apparition de symptômes allergiques dans les mois qui sui-

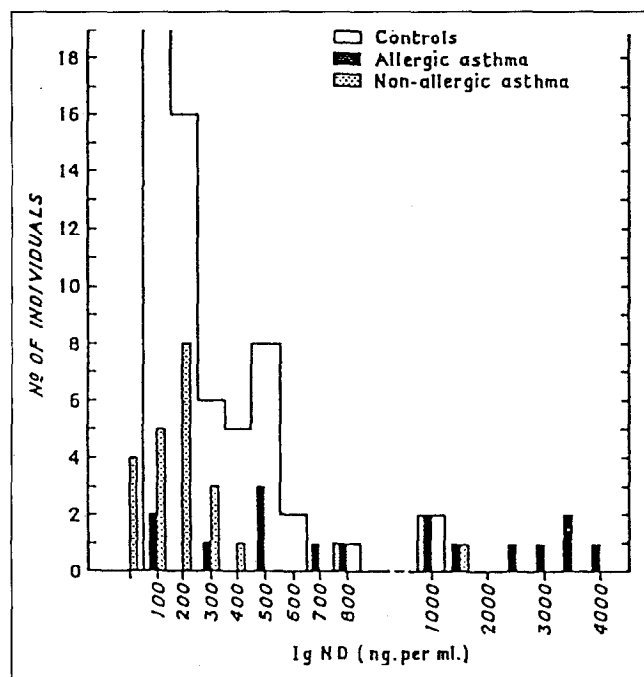


Fig. 1. - Distribution des taux d'IgE (IgND) sériques dans une population d'asthmatiques allergiques et non-asthmatiques, et dans une population contrôle [14].

Tableau I. - Taux d'IgE sérique (IgND) en ng/ml, chez des asthmatiques allergiques (A), ou non-allergiques (B) et chez des témoins [14].

N°	Mean	S.D.	< 700 ng. per ml.	> 700 ng. per ml.
Asthma, total (38)	828 (49.4 033)	1 146	27 (71 %)	11 (29 %)
A, Allergic (16)	1 589 (122.4 033)	1 433	6 (37 %)	10 (63 %)
B, Non-allergic (22)	275 (49.1 510)	293	21 (95 %)	1 (5 %)
Normal * (61)	330 (105.1 394)	236	58 (95 %)	3 (5 %)

vent, ce qui conduit à observer une attitude d'éviction des allergènes dans les cas d'IgE sériques élevées (intérêt pronostique du dosage des IgE) [17, 20].

L'étude d'un même paramètre, comme le taux d'IgE spécifiques d'un allergène donné, sur une population d'allergiques au cours de deux séries d'observations (séries appariées) ont montré parfois des différences significatives, avant et après exposition à un allergène [27], ou avant et après immunothérapie [27, 7].

L'implication des IgE spécifiques dans une pathologie donnée ressort de l'étude de 34 enfants eczémateux, présentant ou non une manifestation clinique après ingestion de blanc d'œuf (fig. 2). À

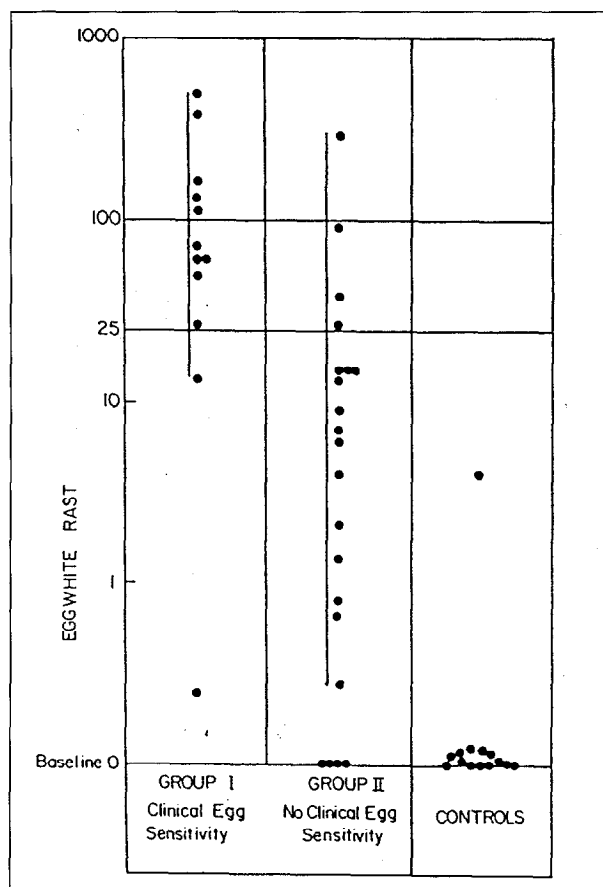


Fig. 2. - Taux d'IgE spécifiques du blanc d'œuf (RAST) chez des enfants avec eczéma atopique, avec (I) ou sans (II) sensibilité clinique à l'œuf, et chez des témoins [23].

cet ensemble s'ajoute un groupe de 14 témoins non-eczémateux [23]. L'analyse porte sur la relation entre le taux des IgE spécifiques anti-blanc d'œuf et la sensibilité clinique des malades à cet allergène. Comme dans l'exemple précédent, la dispersion des valeurs individuelles est grande (fig. 2), et on comprend aisément que la connaissance de la seule valeur d'IgE spécifiques anti-blanc d'œuf chez un sujet donné ne permet pas de conclure à un diagnostic chez cette personne. Le regroupement des IgE spécifiques en 3 classes (< 25 %, entre 25 % et 100 %, > 100 %) est un début de définition d'une valeur-seuil pouvant servir à la valeur prédictive d'un test, notion qui sera développée dans la partie **Diagnostic**.

Rappelons ici que dans de telles études, la mesure de la dispersion des valeurs se fait en général en calculant la déviation standard (SD), qui permet une évaluation de l'intervalle de confiance qui entoure chaque moyenne (intervalle de confiance = moyenne $\pm$ 2 SD), et qui intervient dans le calcul de la différence entre deux moyennes. Les critères cliniques auxquels correspondent les populations étudiées (groupe malades ou témoins) doivent avoir été bien défini-

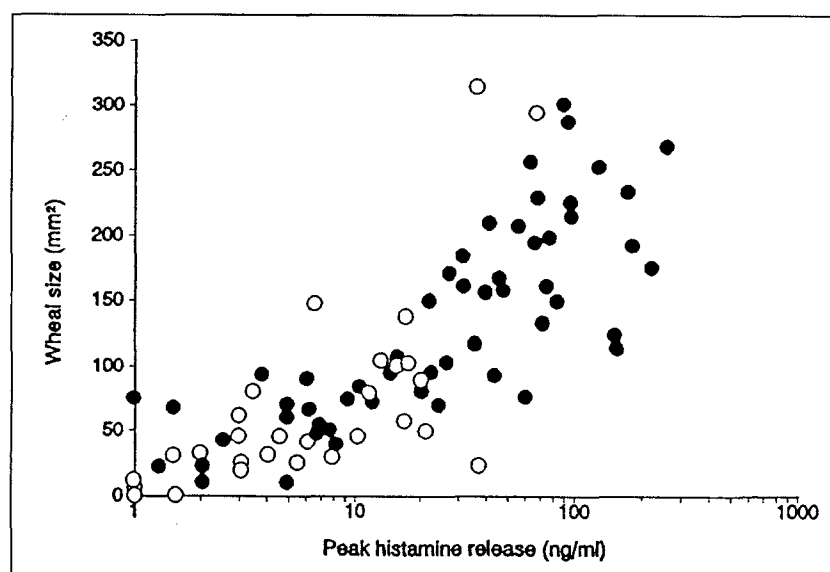


Fig. 3. – Corrélation entre la surface de la papule et la libération maximale d'histamine dans le derme après un test cutané avec allergène. • : intradermoréaction ; o : prick test [22].

nis avant l'étude, et la taille des échantillons doit être satisfaisante. Le choix des tests statistiques destinés à l'analyse des moyennes ou des répartitions dépend du nombre et de la nature quantitative ou qualitative des observations [24, 8].

Corrélation entre deux paramètres biologiques

Lorsqu'on peut disposer de deux valeurs expérimentales quantitatives pour chaque participant à une étude, l'analyse statistique des données observées sur un grand nombre de malades permet de répondre à l'existence ou non d'un lien significatif (ou d'une corrélation) entre les deux paramètres.

Il a fallu les mises au point de dosages de plusieurs paramètres cellulaires et sériques, pour que l'implication de certains facteurs dans la pathologie allergique devienne évidente. Dès que ces mesures ont été accessibles à un grand nombre de laboratoires, les recherches sur les liens éventuels entre ces paramètres biologiques ont débuté.

Ainsi, une étude récente [22] montre qu'après un test cutané avec allergène, la quantité d'histamine libérée dans le derme, déterminée ex vivo, est corrélée de façon significative à la surface de la papule. Cette corrélation est plus forte en intradermoréaction qu'en un prick-test (fig. 3).

D'autres études de corrélation ont montré une association significative entre une caractéristique pathologique quantifiable et un facteur biologique, sans que pour autant le lien causal ne soit démontré entre les deux.

DIAGNOSTIC QUELS SONT LES CRITÈRES PERMETTANT D'ÉTABLIR LA VALEUR DIAGNOSTIQUE D'UN TEST BIOLOGIQUE, ET COMMENT LES UTILISER POUR LE DIAGNOSTIC DE CAS INDIVIDUELS ?

Définition des critères validant un test biologique. Cas général

Soit une population humaine (population d'un hôpital, d'une région, d'un pays...), dans laquelle se rencontre une maladie M.

Dans cette population, on isole un échantillon d'individus (ceux par exemple convoqués à une Consultation) et on analyse des sujets, que l'on regroupe suivant qu'ils sont atteints (M+) ou exempts (M-) de la maladie M, et on mesure chez tous la présence d'une caractéristique biologique donnée S. Soit il s'agit d'une mesure qualitative: S est présent (S+) ou S n'est pas présent (S-) ; soit, beaucoup plus fréquemment, il s'agit d'une mesure quantitative : S dépasse un certain seuil (S+) ou ne l'atteint pas (S-). La valeur du seuil est le plus souvent définie par la valeur moyenne de la caractéristique chez la population témoin ne présentant pas la maladie, plus deux fois la déviation-standard associée à cette moyenne.

Le choix des critères définissant la maladie et la valeur choisie du seuil sont très importants dans l'établissement des différentes catégories qu'on obtient.

Le tableau ci-dessous, appelé matrice de décision, résume les résultats de ce classement et définit la répartition des sujets selon quatre possibilités :

	M-	M+
S-	a vrais négatifs	b faux négatifs
S+	c faux positifs	d vrais positifs

On appelle **sensibilité** [12] de la caractéristique S la fréquence de sa présence chez les sujets malades. C'est le rapport

$$Se = d / b + d$$

Une sensibilité voisine de 1 (ou de 100 %) signifie que la caractéristique S est presque toujours présente dans la maladie.

On appelle **spécificité** de la caractéristique S la fréquence de son absence chez les sujets non-malades.

$$Sp = a / a + c$$

Une spécificité voisine de 1 (ou de 100%) signifie que la caractéristique S n'est presque jamais présente chez les non-malades.

On appelle **prévalence p** de la maladie M dans une population, la fréquence des personnes malades dans cette population. Pour une maladie donnée, la prévalence pourra être différente, selon qu'on s'adressera à une population restreinte définie (par exemple celle des individus participant à une étude, malades bien identifiés et sujets témoins) ou à une population plus large (par exemple population d'un hôpital où le diagnostic est à faire).

Ne faisant intervenir dans leur définition que le groupe M+ des individus de l'étude (sensibilité) ou que le groupe M- (spécificité), la sensibilité et la spécificité d'un test de diagnostic sont des caractéristiques de ce test, et elles sont indépendantes de la prévalence p de la maladie qui elle concerne le rapport entre personnes malades et ensemble des personnes.

Ce qui importe le plus pour un clinicien est de connaître, pour un malade donné appartenant à une population définie, la probabilité de présence de la maladie si une caractéristique S est présente, ou au contraire la probabilité d'absence de cette maladie si la caractéristique S est absente. Ces deux probabilités sont appelées respectivement **valeur prédictive positive** (VPP) et **valeur prédictive négative** (VPN) d'une caractéristique S. Les formules suivantes permettent de calculer ces deux valeurs (25) :

$$\begin{aligned} VPP &= p \text{ Se} / p \text{ Se} + (1 - p) (1 - Sp) \\ VPN &= (1-p)Sp / (1 - p)Sp + p(1 - Se) \end{aligned}$$

Ainsi, la prévalence p de la maladie dans la population dans laquelle le test sera utilisé, complétée par la connaissance de la sensibilité Se et de la spécificité Sp, permet de calculer ces probabilités VPP et VPN que le clinicien aura comme guide dans ses conclusions sur la présence ou l'absence de la maladie.

La prévalence p de la maladie a une grande influence dans la valeur finale des deux critères VPP et VPN.

Soit par exemple un échantillon dans lequel on a trouvé que

$$Sp = 95 \% \text{ et } Se = 95 \%$$

On obtient le tableau suivant pour diverses valeurs de la prévalence p dans la population :

p (%)	VPP (%)	VPN (%)
1	16	99,9
5	50	99,7
20	83	98,7
75	98	84

On constate que lorsque la prévalence d'une maladie est très faible (< 1 %) dans une population, la VPP d'une caractéristique, c'est-à-dire la probabilité pour un sujet donné de la population concernée d'avoir la maladie s'il présente la caractéristique S, devient faible (< 16 %). On ne peut dans ce cas conclure à un diagnostic positif, bien que spécificité et sensibilité du test soient élevées (95 %). Lorsque le résultat est négatif, l'absence de la maladie est presque certaine, la VPN étant très élevée. Ces résultats sont dus à la proportion relativement élevée des « faux positifs » par rapport à celle des « vrais positifs », dans ce cas de prévalence très faible. Nous verrons plus loin un exemple de ce type.

Exemple d'études de valeurs diagnostiques de tests utilisés en Allergologie

Cas du dosage des IgE spécifiques des myorelaxants

Les myorelaxants (NMBD) sont des molécules curarisantes utilisées en peropératoire, et ils peuvent être à l'origine de réactions anaphylactiques graves. On a observé que ces réactions étaient liées à la présence d'IgE spécifiques de groupement anti-ammonium quaternaire, épitope commun à tous les curarisants [26]. Etant donné l'importance vitale de la prévention de ces phénomènes d'anaphylaxie, il est apparu nécessaire de déterminer la valeur diagnostique du test de dosage des IgE spécifiques anti-myorelaxants,

chez les malades ayant présenté un choc au cours d'une précédente intervention d'une part et chez la population en général d'autre part.

Nous donnons ci-dessous les résultats d'une étude effectuée par Guilloux *et al.* pour une des méthodes de dosage des IgE anti-NMBD [11].

L'étude a été réalisée chez 3 groupes de patients différents:

- catégorie CA: 37 patients présentant des réactions allergiques à des médicaments autres que les curares ;
- catégorie CNA: 34 patients non-allergiques ;
- catégorie A-NMBD: 31 patients ayant présenté, pendant l'anesthésie, des réactions anaphylactiques après administration de myorelaxants.

Les moyennes $\pm$ SD des résultats du test des IgE NMBD-spécifiques ont été les suivantes:

CA	0,31 $\pm$ 0,14
CNA	0,41 $\pm$ 0,19
A-NMBD	13,4 $\pm$ 14,9

La moyenne des taux d'IgE dans le groupe de malades ayant présenté des symptômes aux NMBD est significativement plus élevée que celle observée dans les deux groupes témoins. Mais la dispersion des résultats est très grande et l'on doit donc calculer les caractéristiques du test de dosage des IgE anti-NMBD pour conclure à son éventuelle utilité diagnostique.

Afin de déterminer les cas de positivité et de négativité dans la population en ce qui concerne la concentration en IgE curare-spécifiques, il est nécessaire de fixer une valeur-seuil à partir de laquelle la quantité d'IgE NMBD-spécifiques est considérée comme positive, c'est-à-dire dépassant significativement les valeurs habituelles rencontrées chez les patients non-allergiques aux NMBD. Dans l'exemple que nous rapportons ici, cette valeur-seuil est définie à partir de l'étude de la population témoin : la caractéristique biologique S, ici les IgE spécifiques des myorelaxants, a été choisie comme S+ lorsqu'elle dépasse la valeur moyenne observée chez les témoins (CNA) + 3SD, soit $0,41 + (3 \times 0,19) = 0,98$.

À partir de la série des résultats individuels publiés [11] et compte-tenu de la définition de la valeur-seuil, il est possible de dresser la matrice de décision suivante :

	M-	M+
S-	69	1
S+	2	30

• Les quatre critères de ce test (tels que définis plus haut) sont :

- La sensibilité : $Se = 30/31 = 97 \%$
- La spécificité : $Sp = 69/71 = 97 \%$
- Les valeurs prédictives :

Dans la population restreinte des malades de l'étude ayant subi une anesthésie et complétée des deux groupes témoins (exemple des trois catégories définies ci-dessus), la prévalence du choc anaphylactique est $p = 31/102 = 30$ p. cent, et on en déduit que $VPP = 0,93$ et $VPN = 0,99$. Un fort taux d'IgE spécifiques anti-NMBD permet donc une prédiction de choc anaphylactique, et il y a lieu dans ces cas d'exclure l'usage des curares.

Dans la population totale du pays de l'étude, la prévalence des chocs anaphylactiques aux NMBD a été estimée de l'ordre de 10^{-4} , et il s'en déduit que pour ce cas, $VPP = 0,3$ p. cent et $VPN = 100$ p. cent [18].

On ne peut donc appliquer ce test pour un dépistage dans la population totale (VPP très faible), un sujet à fort taux d'IgE anti-NMBD pouvant être plus souvent un « faux positif » qu'un sujet faisant un choc aux curares. Par contre la valeur VPN est très forte et permet donc de conclure à un risque très faible de réaction en cas de négativité du test.

Comparaison des valeurs prédictives de tests similaires réalisés par des techniques différentes. Exemple de deux dosages d'IgE spécifiques dans le diagnostic d'allergies fréquentes à des pneumallergènes.

Les travaux de de Blay *et al.* [6] comparent deux tests de mesure des IgE spécifiques, mettant en oeuvre des technologies différentes et destinés à aider au diagnostic de l'allergie à quatre allergènes fréquents. Après un choix judicieux des seuils, il a été possible de calculer sensibilité et spécificité de chacun de ces tests pour chaque allergène. La connaissance de la prévalence de chacune des sensibilisations dans la population venant consulter a permis d'établir que les valeurs prédictives positives sont très élevées dans les deux techniques pour les trois allergènes les plus fréquents (tableau II).

Comparaison des valeurs prédictives de différents tests utilisés en Allergologie clinique. Exemple dans le diagnostic d'asthme en pédiatrie.

Une étude est effectuée sur une population de 104 enfants asthmatiques [19].

Dans la recherche de l'allergène causal, surtout en cas d'asthme perannuel et de multiples positivités des tests cutanés, le test de référence est le

Tableau II. – Valeur prédictive positive de deux techniques différentes de dosage d'IgE spécifiques pour quatre aéroallergènes, après détermination des valeurs-seuil donnant les meilleures spécificités et sensibilités.
* Prévalence des tests cutanés dans une population de 3962 patients venant à la consultation d'Allergologie entre 1968 et 1984 [6].

	<i>Matrix test</i>	<i>Phadezym test</i>
Mite allergen (0.47) *	0.96	0.94
Grass pollen (0.39) *	0.78	0.82
Birch pollen (0.08) *	0.48	0.34
Cat allergen (0.32) *	0.87	0.87

test de provocation pulmonaire [10, 16]. Mais ce test n'est pas toujours praticable chez le petit enfant, et les auteurs ont donc mesuré les critères de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative pour quatre tests différents, par comparaison au test de provocation pulmonaire. Ces tests sont : le dossier clinique (CH), le test cutané (SPT), le dosage des IgE spécifiques sériques (RAST), le test de libération d'histamine (HR).

Une étude préalable des valeurs-seuil les plus appropriées a été réalisée pour chaque test.

Le résultat de l'étude (tableau III) montre que, pour les acariens, le test de libération d'histamine obtient les meilleurs critères, particulièrement une VPN égale à 1, et est ainsi indiqué dans les rares cas où le test de provocation pulmonaire est impossible à pratiquer. Pour les allergies aux pol-

lens et aux squames, les critères des RAST sont supérieurs ou équivalents à ceux des autres tests. Des résultats analogues ont été obtenus dans une autre étude [9].

CONCLUSION

Recherche

La comparaison des valeurs moyennes ou des distributions entre groupes et l'étude de corrélations de paramètres sur une population déterminée permet seulement de répondre à des questions sur la nature des facteurs biologiques (Immunoglobulines, Médiateurs, etc.) en jeu dans certaines allergies et sur les liens possibles entre différents paramètres au cours des pathologies inflammatoires.

Les corrélations ou associations significatives déjà observées entre signes cliniques et biologiques peuvent servir de guide dans l'élaboration de nouvelles hypothèses concernant la pathogénèse et la thérapie de l'allergie.

Ce type de travail est fondé sur des études de groupes d'individus et la dispersion des valeurs individuelles autour de la moyenne à l'intérieur d'un groupe ne permet pas d'attribuer avec certitude une valeur diagnostique à un résultat individuel.

Diagnostic

La découverte d'une liaison entre la valeur d'un paramètre biologique et une pathologie a pour conséquence normale de se demander si ce paramètre peut devenir la base d'un test biologique intéressant pour le diagnostic chez le malade.

A ce moment, il est important de mesurer le pouvoir discriminant d'un tel test par rapport au diagnostic établi par l'histoire clinique. C'est ce qu'apportent les notions de sensibilité et de spécificité.

D'autre part, la probabilité pour un cas individuel de présenter ou non la maladie selon qu'il présente ou non la caractéristique mesurée dans ce test est déterminée par les valeurs prédictives positive et négative. Pour chaque test, la connaissance des quatre critères précédents dépend d'une étude préalable de la valeur-seuil optimale concernant la caractéristique du test, ainsi que de l'analyse de la prévalence de la maladie dans la population chez laquelle le test devra s'appliquer. En général, les maladies à très faible prévalence ne peuvent être dépistées par un seul test de labora-

Tableau III. – Sensibilité (se), spécificité (sp), valeurs prédictives positive (pp) et négative (pn) pour quatre critères différents (dossier clinique : CH ; test cutané : SPT ; dosage des IgE spécifiques : RAST ; test de libération d'histamine : HR).
* nombre de patients étudiés ; P : prévalence ; dander : squame ; mites : acariens [19].

		<i>CH</i>	<i>RAST</i>	<i>SPT</i>	<i>HR</i>
Pollen 28 *					
	se	0.79	1.00	0.68	1.00
(19)	sp	0.78	0.78	0.78	0.78
P 0.68	pp	0.88	0.87	0.87	0.91
	pn	0.64	0.53	0.53	1.00
Dander 22 *					
	se	0.64	0.55	0.46	0.91
(11)	sp	0.64	1.00	1.00	0.64
P 0.50	pp	0.64	1.00	1.00	0.71
	pn	0.64	0.59	0.64	0.87
Mites 43 *					
	se	0.66	0.84	0.78	1.00
(32)	sp	0.73	1.00	0.91	0.91
P 0.74	pp	0.87	1.00	0.96	0.97
	pn	0.43	0.69	0.59	1.00

toire. Souvent l'association de deux tests indépendants pourra augmenter le pouvoir de décision, lorsque les valeurs prédictives positives tendent à la même conclusion.

Il est certain aussi que la facilité d'exécution du test en laboratoire et son coût, ainsi que le coefficient de variabilité dans la reproductibilité [5] entrent en jeu dans le choix qui décidera du test à retenir pour un but diagnostique.

Les analyses nouvelles proposées sur le marché, qui découlent souvent d'expériences pratiquées d'abord en recherche, doivent être validées par la détermination des critères décrits précédemment, en s'assurant que le repère ultime de comparaison reste le dossier clinique du malade lui-même [4].

Remerciements : Nous tenons à remercier Madame J. Le Mao pour ses précieux conseils dans la révision du manuscrit et Madame F. Marchand pour l'aide rédactionnelle.

RÉFÉRENCES

1. Bahna S. – A 21-year salute to IgE. *Ann. Allergy*, 1989, 62, 471-478.
2. Barbee A., Halonen M., Kaltenborn W., Lebowitz M., Burrows B. – A longitudinal study of serum IgE in a community cohort: correlations with age, sex, smoking, and atopic status. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 79, 919-927.
3. Bennich H., Johansson S. – Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology*, 1967a, 13, 381-394.
4. Bernstein L., Storms W. – Summary statements of practice parameters for allergy diagnostic tests. *Ann. Allergy*, 1995, 75, 543-625.
5. David B., Guenounou M. – Annales du contrôle national de qualité 5, 155-175. Paris, Agence du médicament, Juillet 1996.
6. 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, 255-263.
7. Evans R., Pence H., Kaplan H., Rockin RE. – The effect of immunotherapy and cellular responses in ragweed hay fever. *J. Clin. Invest.*, 1976, 57, 1378-1385.
8. Gambini DJ., Granier R., Raggueneau JL. – Méthodes d'évaluation des épreuves diagnostiques. *Rev. Fr. des labo.*, 1985, 142, 21-34.
9. Griese M., Kusenbach G., Reinhardt D. – Histamine release test in comparison to standard tests in diagnosis of childhood allergic asthma. *Ann. Allergy*, 1989, 65, 46-51.
10. Grosclaude M., Chambe MT., Jarsaillon E., Perrin-Fayolle M. – Place actuelle des tests de provocation bronchiques aux acariens. *Rev. Fr. Allergol.*, 1995, 35, 109-114.
11. Guilloux L., Ricard-Blum S., Ville G., Motin J. – A new radioimmunoassay using a commercially available solid support for the detection of IgE antibodies against muscle relaxants. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 153-159.
12. Ingelfinger J., Mosteller F., Thibodeau L., Ware H. – Biostatistics in clinical medicine. Third edition, 4-11. Mc Graw-Hill, New-York, 1994.
13. Ishizaka K., Ishizaka T., Hornbrook MM. – Physicochemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J. Immunol.*, 1966, 97, 75-85.
14. Johansson S.G. – Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet*, 1967, 951-953
15. Kerkhof M., Droste J., de Monchy J., Schouten J., Rijcken B. – Distribution of total serum IgE to common aeroallergens by sex and age, and their relationship to each other in a random sample of the Dutch general population aged 20-70 years. *Allergy*, 1996, 51, 770-776.
16. Kopferschmitt-Kubler M.C., Bessot J., Pauli G. – Pertinence des tests bronchiques à l'allergène. *Rev. Mal. Resp.*, 1993, 12, 209-215.
17. Michel FB., Bousquet J., Greiller P. et al. – Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, 65, 422-430.
18. Motin J., Guilloux L., Dubost R., Pham B., Adeleine P. – Évaluation du RIA-PAPPC dans le diagnostic de l'allergie aux myorelaxants. À propos de 530 bilans. *Rev. Fr. Allergol.*, 1996, 36, 8.
19. Nolte H., Storm K., Schiotz P. – Diagnostic value of a glass fibre-based histamine analysis for allergy testing in children. *Allergy*, 1990, 45, 213-223.
20. Odelram H., Björkstén B., Leander E., Kjellman N. – Predictors of atopy in newborn babies. *Allergy*, 1995, 50, 585-592.
21. Orren A., Dowdle EB. – The effects of sex and age on serum IgE concentrations in three ethnic groups. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1975, 48, 824-835.
22. Petersen LJ., Holger M., Skov PS. – Allergen-induced histamine release in intact human skin in vivo assessed by skin microdialysis technique: Characterisation of factors influencing histamine releasability. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 672-679.
23. Schur S., Hyde JS., Wypych J.I. – Egg-white sensitivity and atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1973, 54, 174-179.
24. Schwartz D. – Méthodes Statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. Flammarion Médecine-Sciences, 1996.
25. Vecchio TJ. – Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. *N. Engl. J. Med.*, 1966, 274, 1171-1173.
26. Vervloet D., Arnaud A., Senft M., Dor P., Bongrand P., Charpin J., Alazia M. – Leukocyte histamine release to suxamethonium in patients with adverse reactions to muscle relaxants. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 75, 338-342.
27. Yunginger J., Gleich G. – Seasonal changes in IgE antibodies and their relationship to IgG antibodies during immunotherapy for ragweed hay fever. *J. Clin. Invest.*, 1973, 52, 1268-1275.

