

EFFETS DES BRONCHODILATEURS SUR LES TESTS CUTANÉS D'ALLERGIE

Par

P. GAYRARD (*), G. GAYRARD (**) et J. CHARPIN (*)
(Marseille)

On a récemment mis en évidence que des produits connus et largement utilisés dans le traitement de l'asthme pour leur action bronchodilatatrice : sympathicomimétiques, xanthines, possédaient aussi des propriétés anti-allergiques et que leur effets se potentialisaient [1, 12].

Ces produits agissent par une inhibition du relâchement des médiateurs dans la réaction allergique de type I, ou réaginique [8]. Leur effet inhibiteur dans l'anaphylaxie cutanée passive du rat en constitue une illustration expérimentale [15]. Nous nous sommes demandés si par analogie on pouvait obtenir aussi une extinction de la réaction cutanée aux tests couramment pratiqués chez les sujets allergiques.

Il a été démontré que les catécholamines possédaient aussi un effet éosinopéniant [18]. Nous avons donc mesuré, parallèlement à la réaction cutanée, les effets des bronchodilatateurs sur le nombre d'éosinophiles circulants des sujets examinés (***).

Enfin, nous avons étudié, dans les mêmes conditions, les effets d'un nouvel inhibiteur de la réaction allergique immédiate [6, 17], d'action différente des produits précédents et mal connue jusqu'à présent : le cromoglycate disodique (CGDS).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les tests cutanés ont été effectués sur la face antérieure de l'avant-bras, avec les extraits : poussière de maison (sol. 1/50 000 Pasteur), plumes (sol. 1/50 000 Pasteur), pollens de graminées (mélange, extrait glyciné à 1/20, Stallergènes Mérieux), pollen de pariétaire (extrait glyciné à 1/20, Stallergènes Mérieux). Les injections intradermiques étaient effectuées avec 0,10 ml de la solution aqueuse

(*) [Clinique Pneumo-physiologique, Hôpital Sainte-Marguerite, 13 - Marseille-09].

(**) [Service Dermatologie (Pr P. TÊMIME), Hôtel-Dieu, 13-Marseille].

(***) [Pr J. PASTOR, Laboratoire Central, Hôpital Sainte-Marguerite, 13-Marseille].

(poussière, plumes). Les scarifications cutanées de 1,5 cm recevaient les allergènes en solution glycinée. Une injection intradermique témoin était effectuée avec 0,10 ml d'histamine (bichlorhydrate, sol. à 0,02 mg/ml).

Le périmètre de la réaction cutanée (œdème et érythème) était souligné, puis décalqué 15 mn après l'injection, et la surface érythémateuse mesurée (mm²).

Un prélèvement de sang veineux de 5 ml était effectué sur tube citraté sec. Après coloration hématologique le nombre d'éosinophiles était mesuré en valeur absolue sur 1 mm³ (cellule de Nageotte), et en pourcentage des autres leucocytes sur un étalement sur lame.

Les sujets examinés présentaient de l'asthme, du coryza spasmodique, ou les deux atteintes associées. Les sujets témoins présentaient des maladies respiratoires ne comportant aucun élément clinique ni biologique d'allergie.

La lecture des tests et la numération des éosinophiles ont été effectuées avant et après l'administration de :

a) dihydroxy-propyl-théophylline ou diprophylle (Neutraphylline Houdé) 30 cg i.m.,

b) salbutamol (Ventoline Glaxo) : 200 µg, par aérosol-doseur [7],

c) salbutamol (AH-33-65 Glaxo) : 5 cg, pour un comprimé oral,

d) diéthylamide de l'ester succinique de théophylline éthanol : 15 cg + phénobarbital 1 cg, pour 1 comprimé oral (Succiphylline phénobarbital Jean Roy-Freyssinge) selon deux modalités. Pour un effet « immédiat » : mesures avant et deux heures après a + b + c (9 h. et 11 h.). Pour un effet « au long cours » : mesures avant et après b + d, trois fois par jour pendant 7 jours (sujets revus à la même heure).

Lors du 2^e examen, les tests étaient effectués sur l'avant-bras non utilisé au cours du 1^{er} examen.

Une série de sujets a été examinée avant et 7 jours après l'inhalation de poudre de cromoglycate disodique (Lomudal : 4 capsules par jour [17]).

Sur un groupe de sujets allergiques, on a recherché, pour contrôle, d'une part l'effet immédiat des tests cutanés positifs, et d'autre part l'effet des tests cutanés négatifs sur le nombre d'éosinophiles circulants.

Par ailleurs, l'évolution spontanée du taux d'éosinophiles circulants a été mesurée pendant la même période de temps sur un groupe d'allergiques.

Enfin, l'effet immédiat des produits a + b + c a été mesuré sur un groupe de sujets normaux.

RÉSULTATS

Le tableau I et la figure 1 montrent l'augmentation moyenne de la réaction cutanée aux allergènes après bronchodilatateurs (bêta-stimulant et xanthine) et la diminution moyenne après CGDS. Aucun de ces effets n'est statistiquement significatif. Il faut noter cependant que le contrôle histaminique est resté peu modifié dans tous les cas.

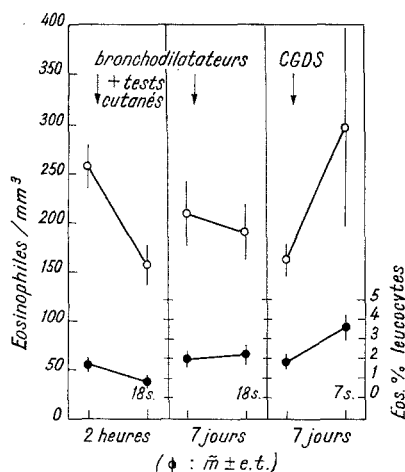


FIG. 1. — Effets de bronchodilatateurs (salbutamol + théophylline) et du cromoglygate disodique (CGDS) sur la réaction érythémateuse cutanée (R.E.) aux tests (t.). Sujets (s.) allergiques.

TABEAU I

EFFETS DES BRONCHODILATEURS ET DE CGDS
SUR LA RÉACTION CUTANÉE (mm²) AUX ALLERGÈNES ET A L'HISTAMINE
VALEUR MOYENNE $\pm$ ÉCART TYPE

	ALLERGÈNES	HISTAMINE
Avant 2 h	632 $\pm$ 69 mm ²	371 $\pm$ 66 mm ²
après bronchodilatateurs	717 $\pm$ 104 mm ²	375 $\pm$ 65 mm ²
Différence	NS (30 tests/21 sujets)	NS (20 tests/20 sujets)
Avant 7 jours	704 $\pm$ 148 mm ²	468 $\pm$ 147 mm ²
après bronchodilatateurs	953 $\pm$ 198 mm ²	491 $\pm$ 128 mm ²
Différence	NS (0,05 < P < 0,10) (12 tests/8 sujets)	NS (8 tests/8 sujets)
Avant 7 jours après CGDS	1 179 $\pm$ 363 mm ² 879 $\pm$ 234 mm ²	671 $\pm$ 120 mm ² 633 $\pm$ 163 mm ²
Différence	NS (9 tests/7 sujets)	NS (7 tests/7 sujets)

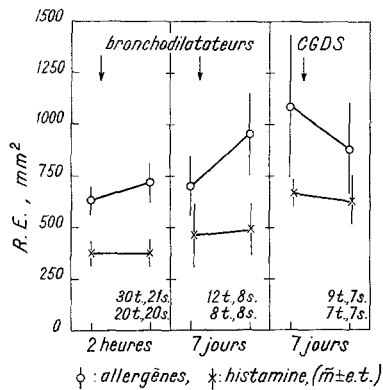


FIG. 2. — Effets de bronchodilatateurs (salbutamol + théophylline) et du cromoglycate disodique (CGDS) sur le nombre d'éosinophiles circulants, en valeur absolue (par mm³) et en pourcentage. Sujets (s.) allergiques.

TABLEAU II
EFFETS DES BRONCHODILATATEURS ET DE CGDS
SUR LE NOMBRE D'ÉOSINOPHILES CIRCULANTS, EN VALEUR ABSOLUE
ET EN POURCENTAGE DU NOMBRE DE LEUCOCYTES (SUJETS ALLERGIQUES)
VALEUR MOYENNE ± ÉCART TYPE

	NOMBRE D'ÉOSINOPHILES /mm ³	NOMBRE D'ÉOSINOPHILES p. cent LEUCOCYTES
Avant	257 ± 26 /mm ³	2,8 ± 0,3 %
2 h après bronchodilatateurs	157 ± 21 /mm ³	1,9 ± 0,3 %
Différence	P < 0,01 (18 sujets)	P < 0,01 (18 sujets)
Avant	208 ± 36 /mm ³	2,1 ± 0,5 %
7 jours après bronchodilatateurs	191 ± 28 /mm ³	2,3 ± 0,5 %
Différence	NS (8 sujets)	NS (8 sujets)
Avant	160 ± 15 /mm ³	1,8 ± 0,3 %
7 jours après CGDS	229 ± 106 /mm ³	3,7 ± 0,8 %
Différence	NS (7 sujets)	NS (7 sujets)

Le tableau II et la figure 2 montrent, sur un groupe de sujets allergiques, la diminution du nombre d'éosinophiles, significative après deux heures (— 39 p. cent, 17/18 cas) et non significative (4/8 cas) après 7 jours de traitement broncho-

TABLEAU III

EFFETS SUR LE NOMBRE D'ÉOSINOPHILES CIRCULANTS
VALEUR MOYENNE $\pm$ ÉCART TYPE

- A) Des tests cutanés, ensemble des tests « standards » (sujets allergiques).
B) Des tests cutanés négatifs (sujets allergiques).
C) De l'évolution spontanée pendant la même période (2 h) chez les mêmes sujets.
D) Des bronchodilatateurs, sans les tests (sujets normaux).

	NOMBRE D'ÉOSINOPHILES /mm ³	NOMBRE D'ÉOSINOPHILES p. cent LEUCOCYTES
A)		
Avant	630 $\pm$ 183 /mm ³	7,4 $\pm$ 1,9 %
2 h après ensemble des tests cutanés	499 $\pm$ 170 /mm ³	6,0 $\pm$ 1,9 %
Différence	P < 0,01 (7 sujets)	P < 0,01 (7 sujets)
B)		
Avant	251 $\pm$ 81 /mm ³	2,2 $\pm$ 0,7 %
2 h après tests cutanés négatifs seuls	160 $\pm$ 52 /mm ³	1,0 $\pm$ 0,5 %
Différence	P < 0,05 (5 sujets)	NS (5 sujets)
C)		
Avant	184 $\pm$ 48 /mm ³	2,8 $\pm$ 1,6 %
Après 2 h d'évolution spontanée	201 $\pm$ 76 /mm ³	1,4 $\pm$ 0,5 %
Différence	NS (5 sujets)	NS (5 sujets)
D)		
Avant	88 $\pm$ 40 /mm ³	0,6 $\pm$ 0,4 %
2 h après bronchodilatateurs	56 $\pm$ 18 /mm ³	0,2 $\pm$ 0,2 %
Différence	NS (5 sujets)	NS (5 sujets)

dilatateur. Il faut noter que pour ces sujets, les tests cutanés avaient été pratiqués immédiatement avant le 1^{er} dosage des éosinophiles. L'augmentation des éosinophiles après CGDS pendant 7 jours est importante en moyenne (+ 43 p. cent, 5/7 cas) mais non significative. Dans ce dernier cas, comme dans l'effet immédiat des bronchodilatateurs, le nombre d'éosinophiles par mm³, et le nombre en pourcentage des leucocytes, varient dans le même sens.

Des contre-épreuves ont été effectuées pour savoir si différents facteurs pouvaient intervenir dans les phénomènes décrits.

Le tableau III et la figure 3 montrent les faits suivants :

a) Dans un groupe d'allergiques chez qui l'on pratique les tests cutanés standards, il apparaît une diminution significative du nombre (— 21 p. cent) et du pourcentage d'éosinophiles circulants.

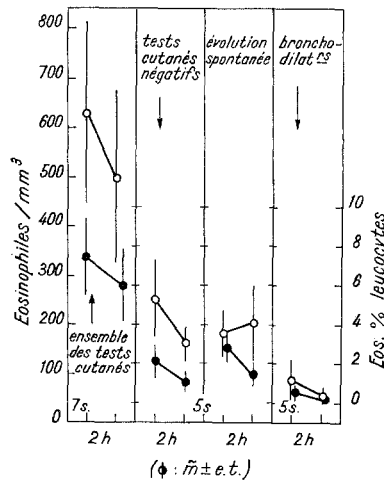


FIG. 3. — Mesures du nombre d'éosinophiles circulants en valeur absolue (par mm³) et en pourcentage, de gauche à droite :

- après l'ensemble des tests cutanés, sujets (s.) allergiques,
- après tests cutanés négatifs, sujets (s.) allergiques,
- après évolution spontanée, mêmes sujets (s.) que les précédents,
- après bronchodilatateurs, sujets (s.) normaux.

b) Lors de la pratique des seuls tests cutanés notés auparavant comme « négatifs », on voit, sur un groupe de sujets allergiques, diminuer le nombre (— 37 p. cent, significatif limite : $P < 0,05$) et le pourcentage d'éosinophiles. Le taux moyen d'éosinophiles au départ, qui est moins élevé dans ce groupe que dans le précédent (a), est dû au hasard (populations différentes).

c) Chez les mêmes sujets qu'en (b), la variation spontanée, en 2 heures, du nombre d'éosinophiles, n'est pas significative. En valeur absolue, la moyenne tend vers une augmentation, mais 4 cas sur 5 montraient une diminution. En pourcentage, la moyenne tend vers une diminution.

d) Dans un groupe de sujets non allergiques, il apparaît une diminution du nombre d'éosinophiles (— 36 p. cent) non significative, 2 heures après bronchodilatateurs. Dans l'expérience analogue effectuée chez les sujets allergiques (tableau II, figure 2), l'éventualité d'une sommation de l'effet médicamenteux et de l'effet des tests cutanés ne peut être exclue.

DISCUSSION

Dès 1936, SCHILD [1] avait montré que, outre son action relaxante sur le muscle lisse bronchique, l'adrénaline inhibait aussi le relâchement d'histamine dans le choc anaphylactique du cobaye.

LICHTENSTEIN [12] montre en 1968 que les catécholamines inhibent le relâchement d'histamine de leucocytes humains lors de stimulations antigéniques.

ASSEM et SCHILD [1] mettent en évidence le même phénomène sur du tissu pulmonaire humain et soulignent qu'il ne nécessite que de faibles doses de produit, compatibles avec le taux des catécholamines circulantes.

ISHIZAKA [8] démontre enfin que le mode d'action commun des stimulants bêta-adrénergiques et des xanthines est l'élévation du taux cellulaire d'AMP cyclique. Par ailleurs, leur association potentialise cet effet. Mais l'étape suivante, c'est-à-dire le mécanisme de l'effet inhibiteur de l'AMP cyclique vis-à-vis du relâchement de médiateurs dans la réaction allergique (histamine et SRS-A), est encore mal connue [2, 11].

La théorie de SZENTIVANYI [22] qui définit la maladie asthmatique comme une inertie, ou « blocage » spontané, des récepteurs bêta-adrénergiques expliquerait qu'il puisse se développer une activité réaginique incontrôlée ; cela résulterait de la disparition de l'action régulatrice des catécholamines, évoquée par ASSEM [1].

La sensibilité anormale du muscle bronchique et la réaction allergique auraient donc un facteur commun : l'insuffisance des bêta-récepteurs et par conséquent l'inefficacité de la stimulation bêta-adrénergique naturelle, et par suite médicamenteuse.

En application de l'effet anti-anaphylactique des catécholamines, on a observé que ces produits inhibaient la réaction d'anaphylaxie cutanée passive (ACP) du rat [15].

Chez l'homme, ASSEM [2] a obtenu par injection « in situ » d'isoprénaline, une inhibition de 50 p. cent de la réaction de Prausnitz-Küstner (allergène = dermatophagoides), mais des résultats dissociés dans le test cutané direct : dans un cas augmentation, dans l'autre cas diminution de la réaction.

Le cromoglycate disodique (CGDS) possède le même effet que l'isoprénaline, mais agit expérimentalement à des concentrations 1 000 fois plus élevées [2]. CGDS et bêta-stimulants inhibent la réaction anaphylactique à condition d'être présents dans la préparation au moment de la provocation antigénique [8].

Pour CGDS, l'action inhibitrice du relâchement des médiateurs allergiques ne passe pas par la stimulation du récepteur bêta-adrénergique [2], ni en général par l'augmentation intracellulaire du taux d'AMP cyclique [11]. Chez le rat, l'injection de dextran entraîne une réaction anaphylactoïde due à la libération de médiateurs. Son inhibition par CGDS et bêta-stimulants montre que l'action de ces produits porte sur une étape intermédiaire de la réaction allergique [2].

Expérimentalement, CGDS :

- a) protège de la provocation par allergène inhalé [6, 17],
- b) mais cette action est limitée [3],
- c) ne prévient pas la réaction cutanée à l'ascaris et au sérum anti-IgE de singe [16], ni la réaction cutanée directe ou la réaction de Prausnitz-Küstner chez l'homme (allergène = graminées) [3].

Pour PATTERSON [16] ces résultats suggèrent que la réaction immunologique implique plusieurs types d'IgE, de médiateurs ou de mastocytes. Dans cette dernière hypothèse, il y aurait un type de mastocyte localisé seulement dans le pou-

mon et sensible à CGDS (effet a), et un autre type présent dans le poumon et la peau, insensible à CGDS (effets b et c). Enfin, l'effet protecteur de CGDS variable vis-à-vis de l'ACP du rat, du singe ou du cobaye, suggère que les mastocytes ou les réactions allergiques peuvent être différentes selon les espèces [1, 15].

Dans notre série, une tendance à la diminution de la réaction cutanée aux tests s'est manifestée après sept jours de CGDS. La tendance opposée est apparue avec les bronchodilatateurs (effet immédiat et après sept jours de traitement). Aucun de ces résultats n'est statistiquement significatif. On peut donc retenir pour la pratique que l'utilisation thérapeutique de ces produits n'interfère pas avec l'interprétation diagnostique des tests cutanés d'allergie. Des conclusions analogues avaient été tirées d'une étude du même type effectuée par l'un d'entre nous avec les corticoïdes [5].

En ce qui concerne les bronchodilatateurs, l'absence de réponse significative ne peut être attribuée à la chronologie des essais. La mise en jeu de l'effet inhibiteur anaphylactique des catécholamines étant très rapide : 15 s [1], la pratique des tests se situe donc après le début de l'action et avant la fin de celle-ci, soit 3 à 7 heures après, si l'on se réfère à la durée de l'effet bronchodilatateur [7].

Les doses de produit utilisées peuvent, par contre, être discutées. Elles sont inférieures aux doses expérimentales, compte tenu des différences de poids des sujets [15]. La tendance à l'augmentation de la réaction cutanée aux tests n'en est que plus paradoxale si elle n'est pas due au hasard. La brièveté de la séquence dans « l'effet immédiat », et la répétition à la même heure dans « l'effet au long cours », éliminent une variation naturelle de la réactivité cutanée de type circadien [20].

Enfin, l'effet modificateur de la répétition des tests [13] ne peut pas être en cause car cet effet est dû à la répétition du test au même point d'injection, ce qui n'est pas notre cas. Et le résultat, atténuation de la réaction cutanée, est à l'inverse de celui que nous avons observé.

Il reste donc comme seule hypothèse à envisager, l'effet vasodilatateur des bêta-stimulants qui aurait favorisé la réaction cutanée aux allergènes mais sans modifier la réaction de l'histamine, bien improbable.

*
**

L'hyperéosinophilie trouvée dans les maladies allergiques semble être conditionnée par un facteur chemotactique (ECF-A) sérique, qui serait relâché par l'intermédiaire des IgE [9]. La fonction des éosinophiles est cependant toujours inconnue.

Chez le sujet normal, THORN [23] avait montré en 1948 que l'adrénaline possédait un effet éosinopéniant facilité par les stéroïdes. On a établi par la suite, qu'il s'agissait là d'une fonction spécifique du sympathique bêta [19].

Dans l'hypothèse de SZENTIVANYI [22] le bêta-blocage spontané qui existe dans l'asthme, entraînerait une perte du contrôle sympathique des éosinophiles dont le taux augmenterait en conséquence.

REED [19] a montré que l'effet éosinopéniant d'un bêta-stimulant était moins important dans l'asthme que chez les sujets normaux. De même, cet effet disparaît lors d'un bêta-blocage induit chez la souris [18]. Ainsi, l'hyperéosinophilie rencontrée dans l'asthme allergique pourrait avoir deux origines : l'une immunitaire, l'autre neuro-végétative. Enfin, il semble exister une variation nyctémérale du taux d'éosinophiles circulants [24] due au cycle de production des stéroïdes endogènes.

Dans nos cas, après bronchodilatateurs, il apparaît chez les sujets testés une éosinopénie caractéristique à la 2^e heure. La diminution du nombre d'éosinophiles, en pourcentage de la valeur de départ, est assez semblable chez les sujets allergiques et chez les sujets normaux. Le nombre initial d'éosinophiles différent sensiblement entre les groupes examinés rend difficile la comparaison de leur évolution. Pour REED [18], la variation provoquée du taux d'éosinophiles ne dépendrait pas de la valeur de départ. Les variations exprimées en pourcentage de la valeur initiale, seraient donc théoriquement comparables entre les différents sujets ou groupes : ainsi dans notre cas, la diminution après bronchodilatateurs du groupe allergique (39 p. cent, pour 257/mm³ éosinophiles) et celle du groupe témoin (36 p. cent, pour 88/mm³ éosinophiles), ce qui n'est guère satisfaisant.

Nos résultats suggèrent, sans le démontrer, que l'effet éosinopéniant immédiat des bronchodilatateurs bénéficie d'une tendance spontanée [24] à la diminution du taux d'éosinophiles entre 9 h et 11 h, et, peut-être, d'un effet agoniste de la pratique des tests.

Le dépôt d'un allergène sur la surface cutanée préparée, peut entraîner une hyperéosinophilie locale, mais celle-ci paraît sans rapport avec le nombre d'éosinophiles circulants [4]. Un effet dépresseur des tests sur les éosinophiles, paraît, en tout cas, paradoxal. La même tendance éosinopéniente se retrouve après les tests négatifs. Elle pourrait être expliquée par une réaction secondaire surrénalienne ou sympathique avec relâchement de catécholamines. Pour ROSE [21], la pratique de tests cutanés tendrait à faire diminuer le taux d'histaminémie des sujets allergiques. Quelle qu'en soit la cause, il faudrait donc éventuellement déduire l'effet propre du test pour une plus juste appréciation de l'effet éosinopéniant des bronchodilatateurs dans notre groupe d'allergiques.

La prise répétée des bronchodilatateurs pendant sept jours chez les sujets allergiques, aboutit à une diminution discrète et non significative du nombre d'éosinophiles. Dans ce cas, il est vraisemblable que le test n'a pu avoir un effet aussi prolongé.

L'effet éosinotactique de CGDS inhalé pendant sept jours, si il n'est pas dû au hasard (non significatif), est paradoxal. Aucune étude systématique de ce genre ne semble avoir été faite jusqu'à présent.

LOWELL et ALTOUNYAN (in : PEPYS [17]) ont noté quelques cas d'éosinopénie chez leurs sujets traités, mais l'effet moyen semblait nul. On ne peut pas invoquer, dans le cas de l'utilisation de CGDS, l'inversion de l'effet éosinopéniant obtenu par KOCH-WIESER et MAKINO avec les catécholamines lors du blocage bêta-adrénergique [10, 14], puisque l'action de CGDS semble indépendante de celle des catécholamines. PATTERSON [16] a montré que lors de provocation par inhalation allergénique chez le singe, l'éosinophilie qui apparaissait dans les sécrétions bronchiques n'était pas inhibée par CGDS.

Ce fait peut être attribué soit à l'activité protectrice incomplète de CGDS, soit à une absence d'effet sur le facteur éosinotactique.

Dans notre cas, la portée de nos constatations est limitée par le petit nombre de sujets étudiés et mérite une plus vaste enquête.

RÉSUMÉ

L'effet inhibiteur de certains bronchodilatateurs (salbutamol, théophylline), et du cromoglycate disodique (CGDS) sur la réaction cutanée aux tests (inventaire allergologique pneumologique), et l'effet dépresseur de ces produits sur le nombre d'éosinophiles circulants, ont été recherchés dans des cas d'asthme et de coryza allergiques.

Une augmentation paradoxale de la réaction aux tests cutanés, refaits 2 h après bronchodilatateurs, et après 7 jours du même traitement, a été constatée. A l'opposé, après 7 jours de traitement par CGDS, on a relevé une diminution de la réaction cutanée aux tests. Aucune de ces modifications n'est statistiquement significative.

La diminution significative du nombre (39 p. cent) et du pourcentage des éosinophiles 2 h après bronchodilatateurs ne se distingue pas nettement d'une éosinopénie relevée après la pratique de l'ensemble des tests cutanés, ou de celle des seuls tests négatifs, ou lors de l'évolution spontanée, chez les allergiques, ou encore lors de l'application des bronchodilatateurs aux sujets normaux. Le phénomène principal en cause semble être ici une diminution spontanée faisant partie de la variation nyctémérale du taux d'éosinophiles circulants. L'augmentation du nombre d'éosinophiles notée après 7 jours de traitement par CGDS semble paradoxale à priori, et n'est pas significative.

En pratique l'utilisation aux doses usuelles des produits expérimentés ne semble pas devoir perturber la lecture des tests cutanés d'allergie.

SUMMARY

EFFECTS OF BRONCHODILATORS ON CUTANEOUS REACTION TO SKIN TESTS

The inhibiting effect of some bronchodilators (salbutamol, theophylline) and disodium cromoglycate (DSCG) on both cutaneous reaction to tests and circulating eosinophils was investigated in allergic subjects with bronchial asthma and hay-fever.

Paradoxical increased reaction to skin-tests 2 hours after bronchodilators, as well as after daily treatment for 7 days, was observed. On the opposite, skin reaction was decreased after DSCG taken daily for a 7 days period. None of these changes was statistically significant.

Significant decrease in eosinophils, 2 hours after bronchodilators could not be distinguished from eosinopenia noted following skin-testing, neither from spontaneous decrease during the same period of time in allergic subjects, also not from changes after bronchodilators in normal subjects. Unexpected increase in eosinophils was measured after DSCG taken during 7 days.

Actually the use of the drugs experimented does not seem to interfere with the results of allergic skin testing.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASSEM E. S. K., SCHILD H. O. — Inhibition of the anaphylactic mechanism by sympathomimetic amines. *Int. Arch. Allergy*, 1971, 40, 576-589.
2. ASSEM E. S. K., RICHTER A. W. — Comparison of in vivo and in vitro inhibition of the anaphylactic mechanism by beta-adrenergic stimulants and disodium cromoglycate. *Immunology*, 1971, 21, 729-739.

3. ASSEM E. S. K., MONGAR J. L. — Inhibition of allergic reactions in man and other species by cromoglycate. *Int. Arch. Allergy*, 1970, 38, 68-77.
4. BULLOCK J. D., BODENBENDER J. G., DEAMER W. C., FRICK O. L. — Skin-window eosinophil response in house dust allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1971, 48, 153-160.
5. CHARPIN J., LAURENDEAU O., ZAFIROPOULO A., ROCCA-SERRA J. P. — Tests cutanés et corticoïdes. *Rev. Lyon. Méd.*, 1964, 13, 985-987.
6. CHARPIN J., GAYRARD P., ORLANDO J. P. — Disodium cromoglycate (DSCG). Études fonctionnelles respiratoires. *Presse méd.*, 1971, 79, 521-523.
7. GAYRARD P., OREHEK J., CHARPIN J. — Effets comparés d'un nouveau stimulant bêta-adrénérique dans l'asthme. *Presse méd.*, 1970, 78, 2337-2338.
8. ISHIZAKA T., ISHIZAKA K., ORANGE R. P., AUSTEN K. F. — Pharmacological inhibition of the antigen-induced release of histamine and slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) from monkey lung tissues mediated by human IgE. *J. Immunol.*, 1971, 106, 1267-1273.
9. KAY A. B., AUSTEN K. F. — The IgE mediated release of an eosinophil leukocyte chemotactic factor from the human lung. *J. Immunol.*, 1971, 107, 899-902.
10. KOCH-WIESER J. — Beta-adrenergic blockade and circulating eosinophils. *Arch. intern. Med.*, 1968, 121, 255-258.
11. KOOPMAN W. J., ORANGE R. P., AUSTEN K. F. — Immunological and biologic properties of IgE (III) Modulation of the IgE mediated release of slow-reacting substance of anaphylaxis by agents influencing the level of cyclic 3'5' adenosine mono-phosphate. *J. Immunol.*, 1970, 105, 1096-1102.
12. LICHTENSTEIN L. M., MARGOLIS S. — Histamine release in vitro : inhibition by catecholamines and methyl-xanthines. *Science*, 1968, 161, 902-903.
13. LOWELL F. C. — The effect of subcutaneous injection of allergenic extract on the local reactivity to intracutaneously injected extract. *J. Allergy*, 1963, 34, 35-38.
14. MAKINO S., OUELLETTE J. J., REED Ch. E., FISHEL Ch. — Correlation between increased bronchial response to acetylcholine and diminished metabolic and eosinopenic responses to epinephrine in asthma. *J. Allergy*, 1970, 46, 178-189.
15. MARTIN L. E. — Inhibitions of cellular anaphylaxis by beta-stimulant. *Postgrad. med. J.* 1971, 47, (suppl.), 26-30.
16. PATTERSON R., TALBOT C. H., BRAND FONBRENER M. — The use of IgE mediated responses as a pharmacologic test system. The effect of disodium cromoglycate in respiratory and cutaneous reactions and on the electrocardiograms of rhesus monkeys. *Int. Arch. Allergy*, 1971, 41, 592-603.
17. PEPYS J., FRANKLAND A. W. — *Disodium cromoglycate in allergic airways disease*. London, Butterworth, 1970.
18. REED Ch. E., COHEN M., ENTA T. — Reduced effect of epinephrine on circulating eosinophils in asthma and after beta-adrenergic blockade or bordetella pertussis vaccine. *J. Allergy*, 1970, 46, 90-102.
19. REED Ch. E., COHEN M., ENTA T. — Comparison of the effects of epinephrine on the eosinophils of normal and asthmatic subjects. *J. Allergy*, 1967, 39, 127.
20. REINBERG A., SIDI E., GHATA J. — Circadian reactivity rhythms of human skin to histamine or allergen and the adrenal cycle. *J. Allergy*, 1965, 36, 273-283.
21. ROSE B. — Studies on blood histamine in cases of allergy. (I) Blood histamine during wheal formation. *J. Allergy*, 1941, 12, 441-449.
22. SZENTIVANYI A. — The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allergy*, 1968, 42, 203-232.
23. THORN G. W., FORSHAM P. H., FRAWLEY T. F., WILSON D. L., RENOLD A. E., FREDICKSON D. S. — Advances in the diagnosis and treatment of adrenal insufficiency. *Amer. J. Med.*, 1951, 19, 595-611.
24. UHRBRAND H. — Antallet af cirkulerende eosinofile celler. *Ugeskr. Læg.*, 1957, 28, 904-909.