

¹ Clinique de Pneumo-Phthisiologie. Hôpital Sainte-Marguerite 13 -
Marseille 9ème, France.

² Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire
(Pr. Ch. Grimaud) Hôpital Salvator, 13 - Marseille 9ème.

VALEUR DU TEST DE PROVOCATION PAR ALLERGENES INHALES DANS L'ASTHME

Par

P. GAYRARD¹, J. OREHEK², C. BOUTIN¹
& J. CHARPIN¹

La reproduction quasi-expérimentale d'une maladie par son agent causal est une possibilité assez exceptionnellement offerte aux cliniciens comme test diagnostique. C'est ce que permet dans l'asthme le test de provocation par allergène inhalé, entré dans la pratique depuis une vingtaine d'années (*Lowell* (32), *Colldahl* (12), *Feinberg* (16), *Tiffeneau* (49)).

Dans l'attente de tests biologiques de routine spécifiques et aisément réalisables, le diagnostic de l'asthme allergique se fonde essentiellement sur l'histoire clinique et les tests cutanés. Dans le cas où l'un de ces éléments au moins est douteux, ou encore dans les cas poly-étiologiques, le test de provocation vient apporter un argument que la plupart des auteurs reconnaissent comme décisif pour l'indication d'un traitement de désensibilisation par exemple.

Ce test, simple dans son principe, soulève de nombreux problèmes pratiques et théoriques. Nous éliminons au départ le problème posé par les cas de tests de provocation positifs chez des sujets à tests cutanés négatifs (16 pour cent pour *Colldahl* (12)), ainsi que le problème de tests cutanés positifs chez des sujets normaux (21 pour cent avec la poussière pour *Bouffe* (3)).

Nous nous sommes placés dans le cas de sujets asthmatiques ayant un test cutané positif à la poussière de maison ou au pollen de graminées. Le choix de ces deux allergènes se justifie par leur place prépondérante parmi les pneumallergènes. L'un d'entre nous (6, 7, 8) a trouvé: sur 3494 asthmes et coryzas 428 d'origine pollinique (12 pour cent), sur 525 polliniques 397 allergiques aux graminées (75 pour cent), dont 279 aux graminées isolées (70 pour cent). Enfin, la réaction cutanée à la poussière est positive dans plus de 70 pour cent des cas testés. Nos sujets ont subi un test de provocation à l'un de ces allergènes. Nous avons rapproché le degré de la réponse bronchique à la provocation, de l'importance des réactions cutanées aux tests, d'une part, et de la valeur suggestive de l'histoire clinique d'autre part. Cette comparaison classique a donné des résultats sensiblement différents selon les auteurs (1, 11, 12, 13, 14, 29, 30, 33, 35, 36, 38, 40, 41, 49, 50) qui utilisent habituellement des méthodes spirométriques. Nous avons appliqué à la mesure des effets bronchomoteurs la technique de plethysmographie corporelle de *Dubois* (15, 20, 22) dont nous discuterons les avantages sur les méthodes traditionnelles.

MATERIEL ET METHODE

Les sujets (Tableau 1) présentaient tous de l'asthme, défini comme une crise spontanée de dyspnée sibilante, associé dans certains cas à du coryza spasmodique.

L'histoire clinique a été considérée par l'un d'entre nous, tenu dans l'ignorance des résultats de la provocation, comme fortement, faiblement ou non évocatrice (ou encore: sensibilité clinique forte, faible ou nulle) en fonction des critères suivants:

- pour la poussière de maison = déclenchement domestique, recrudescence au printemps et à l'automne, calme en altitude,
- pour les graminées = apparition printannière, association de coryza et de conjonctivite, aggravation les jours de sécheresse, de vent, et en milieu extra-urbain.

Les tests cutanés ont été pratiqués avec les extraits de Poussière de maison Pasteur (injection de 0.05 ml intra-dermique de la solution à 1/50,000), mélange de graminées (Stallergènes Mérieux), étalement d'une goutte sur une

scarification de 2 cm. La réaction érythémateuse a été décalquée 15' après l'application de l'allergène, et le diamètre moyen relevé. Deux catégories, réaction « faible » et réaction « forte » ont été déterminées arbitrairement en fonction des réactions de l'ensemble des sujets.

TABLEAU 1
Caractéristiques Fonctionnelles des Sujets Examinés.

No des sujets	Sexe	Age (an- nées)	Poids (Kgs)	Taille (cm)	CV *	VEMS *	VEMS CV	Rva **	Aller- gènes ***
1	♂	52	68,5	172	73 %	55 %	62 %	3.00	G
2	♂	20	70	172	118 %	116 %	80 %	1.45	G/P
3	♂	26	83	179	79 %	82 %	84 %	1.48	P
4	♀	20	61	157	96 %	65 %	53 %	4.75	G/P
5	♀	28	60	167	82 %	95 %	90 %	1.84	P
6	♂	37	71	176	85 %	66 %	60 %	1.81	G
7	♂	41	63	157	83 %	96 %	89 %	2.16	G
8	♂	40	85	170	79 %	70 %	73 %	5.57	G
9	♀	57	61	166	87 %	75 %	63 %	2.90	G
10	♂	50	55	168	95 %	74 %	57 %	1.50	P
11	♀	33	58	163	89 %	67 %	57 %	3.55	P
12	♀	31	54	158	75 %	62 %	63 %	3.61	G
13	♀	37	49	160	40 %	52 %	84 %	3.33	G
14	♀	64	71,5	153	96 %	100 %	78 %	3.39	P
15	♂	23	65	180	71 %	85 %	90 %	1.21	P
16	♂	36	72	175	82 %	70 %	78 %	2.83	P
17	♂	18	57	166	104 %	107 %	82 %	2.00	G
18	♀	22	52	161	91 %	106 %	90 %	2.06	G
19	♂	18	72	188	92 %	76 %	67 %	1.62	G
20	♂	21	74	175	107 %	93 %	70 %	2.23	P/G
21	♂	15	63	168	80 %	—	—	3.40	G
22	♂	26	58	163	111 %	69 %	80 %	2.01	P
23	♂	47	76	180	80 %	85 %	74 %	2.38	G
24	♂	31	77,5	170	76 %	79 %	81 %	2.43	G
25	♂	24	61	164	104 %	105 %	80 %	1.71	P
26	♂	17	80	169	119 %	89 %	82 %	1.62	P
27	♂	27	46	160	100 %	95 %	75 %	1.75	P
28	♂	35	60,5	172	82 %	71 %	67 %	1.77	G
29	♂	19	72	175	102 %	106 %	85 %	1.54	P
30	♂	43	55	155	82 %	66 %	65 %	3.20	P
31	♂	29	72	163	93 %	106 %	90 %	2.46	G

(Cont. 1).

No des sujets	Sexe	Age (an- nées)	Poids (Kgs)	Taille (cm)	CV *	VEMS *	VEMS CV	Rva **	Aller- gènes ***
32	♂	32	59	166	100 %	83 %	66 %	3.08	P
33	♂	39	59	168	80 %	—	—	2.65	P/G
34	♂	27	57	174	88 %	55 %	64 %	2.05	P
35	♂	47	64	165	92 %	59 %	74 %	3.36	P
36	♂	29	75	185	79 %	79 %	80 %	1.46	G
37	♀	32	60	168	100 %	100 %	71 %	1.78	P/G
38	♀	27	66	165	60 %	—	—	3.39	P
39	♂	31	57	165	96 %	100 %	81 %	1.81	G
40	♂	22	69	185	82 %	80 %	80 %	1.64	P
41	♀	58	70,5	170	48 %	33 %	72 %	2.53	G
43	♂	33	75	170	100 %	90 %	78 %	3.00	P
44	♀	44	52	156	109 %	106 %	72 %	4.00	G
45	♂	18	60	171	108 %	88 %	82 %	1.96	P
46	♂	35	64	165	99 %	100 %	78 %	1.73	P
47	♀	18	53	165	69 %	81 %	94 %	2.19	P
48	♂	27	76	155	62 %	76 %	96 %	1.64	G
49	♀	38	58	156	100 %	111 %	84 %	2.00	G
50	♀	48	55	153	113 %	117 %	65 %	2.65	P
51	♂	19	89	180	100 %	—	—	2.90	P
52	♂	35	76	176	86 %	61 %	55 %	1.43	P
53	♂	41	72	182	90 %	85 %	77 %	1.94	G
54	♂	25	70	180	95 %	85 %	71 %	2.58	G
55	♂	41	66,5	170	75 %	73 %	73 %	1.71	P
56	♀	19	48	160	100 %	85 %	68 %	2.13	P

* Valeurs spirométriques, B.T.P.S., en % des valeurs théoriques.
(Tables de référence de la C.E.C.A.)

** Résistance des voies aériennes mesurée avant la provocation.
Valeur normale = 1, 5 cm H₂O/LPS.

*** Graminées = G. Poussière de maison = P.

Les test de provocation ont été effectués par l'inhalation d'un aérosol de poussière de maison (sol. Pasteur à 1/100), ou de pollen de graminées (sol. Pasteur à 1/100). Seuls les sujets ne présentant qu'une obstruction minime ou modérée au départ étaient acceptés. Tous étaient sans traitement depuis plus de 24 H. Des inhalations successives de l'aérosol (particules de 0.1 à 5 μ , générateur Aerosolan Gauthier) stocké dans une cloche et renouvelé avant chaque prise, ont été effectuées à raison de 200 mcg chaque fois (300 mcg/L).

Après l'inhalation, le sujet était astreint à une apnée inspiratoire de 3 secondes, suivie d'une expiration à un débit inférieur à 10 L/mn, afin d'obtenir une rétension particulière maximale. Chez certains sujets, les tests ont été répétés, soit selon la même procédure, soit selon la technique du doublement successif des doses, pratiquée traditionnellement d'après *Tiffeneau* (49).

Dans tous les cas la dose totale maximale était de 3.100 mcg. La durée totale de l'inhalation pour cette dose était de 38 mn en moyenne. L'inhalation était arrêtée lorsque la valeur de la résistance dynamique des voies aériennes (Rva) avait dépassé le double de la valeur de départ. Une évolution spontanée de 10 mn était alors enregistrée, puis un aérosol broncho-dilatateur administré (Salbutamol 200 mcg (19)), et son effet mesuré. Dans certains cas, l'adjonction de cortisone injectable a été nécessaire et efficace.

Les principes et modalités de la mesure de Rva ont été décrits en détail antérieurement (22). Nous utilisons un pléthysmographe à volume constant de 800 L, des capteurs de pression Statham (PM 7, PM 97), des amplificateurs Electronics for Medicine (DR 8). La mesure de la résistance est déterminée par la technique du halètement.

RESULTS

Nous avons pratiqué 74 tests de provocation aux graminées et à la poussière chez 55 asthmatiques.

A – Graminées

Le test de provocation a été effectué chez 28 asthmatiques à test cutané positif au pollen de graminées, parmi lesquels 5 présentaient également un test cutané positif à la poussière et pour qui un test de provocation à cet allergène a été effectué. La fig. 1 et le tabl. 2 révèlent l'existence de 3 types de réponse à l'inhalation de pollen de graminées :

- des réactions bronchomotrices « fortes » (11 cas) : après inhalation d'une dose inférieure ou égale à 700 mcg Rva devient égal ou supérieur à 2 fois sa valeur de départ,
- des réactions bronchomotrices « faibles » (7 cas) : après inhalation d'une dose comprise entre 700 et 3100 mcg Rva devient égal ou supérieur à 2 fois sa valeur de départ,
- des réactions bronchomotrices « nulles » (10 cas) : malgré l'inhalation de 3100 mcg de pollen la valeur de Rva demeure inchangée.

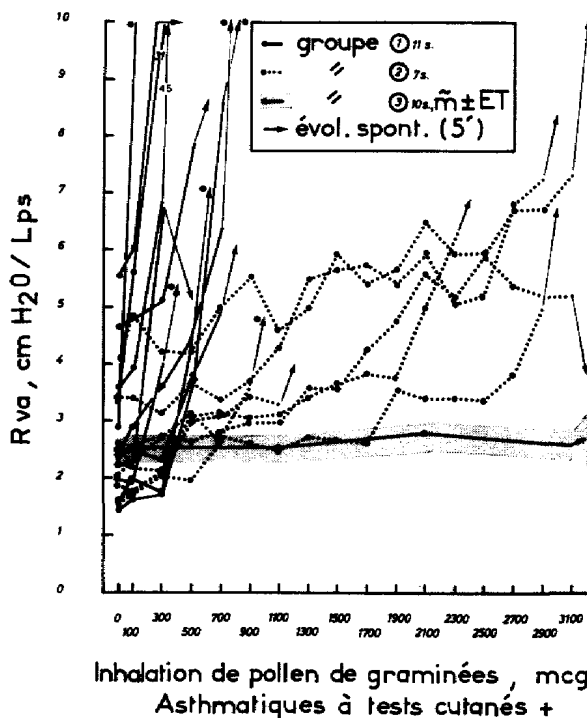


Fig. 1.

Inhalation de pollen de graminées

Effets sur la résistance des voies aériennes (Rva) de sujets asthmatiques à tests cutanés positifs (28).

Groupe 1, 11 sujets avec réponse bronchique « forte ».

Groupe 2, 7 sujets avec réponse « modérée ».

Groupe 3, 10 sujets sans réaction significative (valeur moyenne $\pm$ écart type).

Astérisque = désensibilisation.

Chez 10 de nos 28 sujets une désensibilisation avait été pratiquée ou était en cours. Parmi ces 10 cas on observe :

- 5 réponses « fortes » au test de provocation. La désensibilisation par cures pré-saisonnières avait été effectuée une fois (9, 17), 2 fois (36), 3 fois (48), 5 fois (23),

TABLEAU 2

*Effets du Pollen de Graminées sur la Résistance des Voies Aériennes.
(Rva, cm H₂O/LPS).*

No des sujets	Rva	Dose de pollen inhalée (meg)	Rva terminal	Variation de Rva (%)	Rva 10' après salbutamol
1	3.00	3.100	3.82	127 %	2.35
2	1.63	1.100	4.00	245 %	2.05
4	3.64	3.100	3.15	86 %	/
6	1.81	3.100	1.73	95 %	/
7	2.16	3.100	2.60	120 %	/
8	5.57	300	10.00	179 %	4.62
9	2.90	100	10.00	344 %	4.27
12	{ 3.61	300	45.00	1.246 %	6.75
	{ 2.56	300	45.00	1.757 %	4.54
13	3.33	350	31.00	930 %	6.72
17	1.55	500	7.17	462 %	3.33
18	2.06	900	4.80	233 %	1.94
19	{ 1.62	3.100	1.62	100 %	/
	{ 2.29	300	5.17	225 %	3.26
20	2.85	300	7.14	250 %	5.10
21	3.40	2.900	8.46	248 %	2.00
23	2.38	700	12.50	525 %	5.11
24	2.43	3.100	3.93	161 %	2.09
28	1.77	3.100	2.75	155 %	/
31	2.46	700	6.11	248 %	5.31
33	4.65	500	8.25	177 %	4.10
36	1.46	700	10.18	697 %	4.04
37	{ 1.73	1.700	6.75	390 %	2.56
	{ 2.17	800	5.15	237 %	1.97
39	1.80	6.100	1.92	106 %	/
41	2.53	3.100	2.85	112 %	/
44	4.00	3.100	10.38	259 %	2.95
48	1.64	3.100	1.76	107 %	/
49	2.00	300	5.42	271 %	2.32
53	1.94	3.100	2.13	109 %	/
54	{ 2.58	2.300	6.88	266 %	2.35
	{ 3.16	3.100	6.36	201 %	1.95

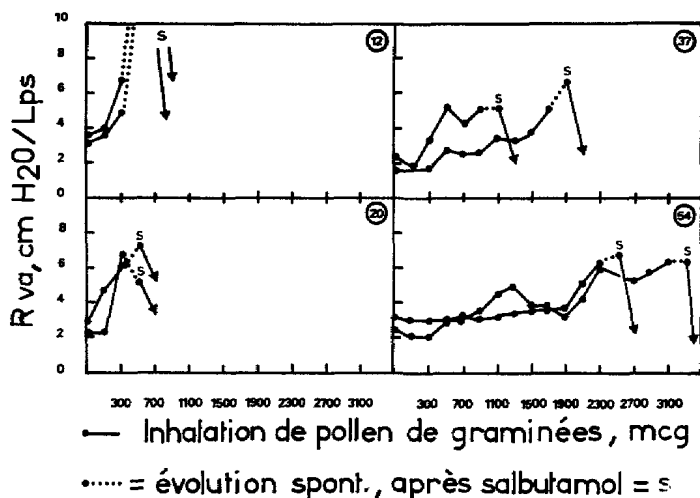


Fig. 2.

Inhalation de pollen de graminées

Effets sur la résistance des voies aériennes (Rva). Répétition des examens.

Sujets 12, 20 et 54: 2 mesures rapprochées.

Sujet 37: 2 mesures effectuées à 1 an d'écart.

- 2 réponses « faibles », une cure de désensibilisation (18, 37),
- 3 réponses « nulles », 2 cures de désensibilisation (19, 28, 47).

Une corrélation a été effectuée entre la réponse au test de provocation, les tests cutanés et la sensibilité clinique (Tabl. 3, 4). Le Tabl. 3 montre qu'il existe une certaine concordance entre l'intensité de la réponse à la provocation et le degré de sensibilité clinique aux graminées. Si l'on réunit les réponses à la provocation « fortes » et « faibles » et d'autre part les sensibilités cliniques « fortes » et « faibles », on note, que, sur 23 sujets, 14 présentant une sensibilité clinique ont une réaction positive à la provocation (61 pour cent), 6 sujets sans

sensibilité clinique ne répondent pas à la provocation (26 pour cent). Seulement 3 sujets (13 pour cent) montrent une discordance entre clinique et provocation. Le test du X^2 corrigé en raison de la petitesse de l'échantillon montre que la corrélation entre la clinique et le résultat de la provocation est fortement significative ($P < 0.01$).

5 sujets sur 10 ayant subi une désensibilisation et dont le résultat de la provocation était en discordance avec la sensibilité clinique ont donc été exclus de cette comparaison comme ayant pu bénéficier de l'effet protecteur de la désensibilisation.

Le Tabl. 4 montre qu'il n'apparaît pas de corrélation entre l'intensité des tests cutanés et celle de la réponse à la provocation.

Nous avons apprécié la reproductibilité du test de provocation en pratiquant un deuxième examen à intervalles de temps variables chez 4 asthmatiques (Tabl. 2, fig. 2) : 2 jours (20, 54), 6 jours (12) et un an (37). Ces examens ont été effectués chaque fois dans les mêmes conditions. Le Tabl. 2 et la fig. 2 montrent que la répétition du test, sans donner des

TABLEAU 3

Comparaison de l'Intensité des Réponses Aux Tests de Provocation et de la Sensibilité Clinique au Pollen de Graminées (23 Cas). Répartition des Cas.

Sensibilité clinique	Résultat du test de provocation		
	Réaction forte	Réaction faible	Réaction nulle
Forte	9 (sujets no 8, 9, 12, 13, 17, 23, 31, 36, 49)	4 (sujets no 2, 24, 44, 54)	0
Faible	1 (sujet no 20)	0	1 (sujet no 41)
Nulle	1 (sujet no 33)	1 (sujet no 21)	6 (sujets no 1, 4, 6, 7, 39, 53)

résultats strictement identiques, offre une assez bonne reproductibilité.

B — Poussière

Un test de provocation à la poussière domestique a été effectué chez 32 asthmatiques; 5 d'entre eux ont également subi une provocation au pollen de graminées (Tableau 5).

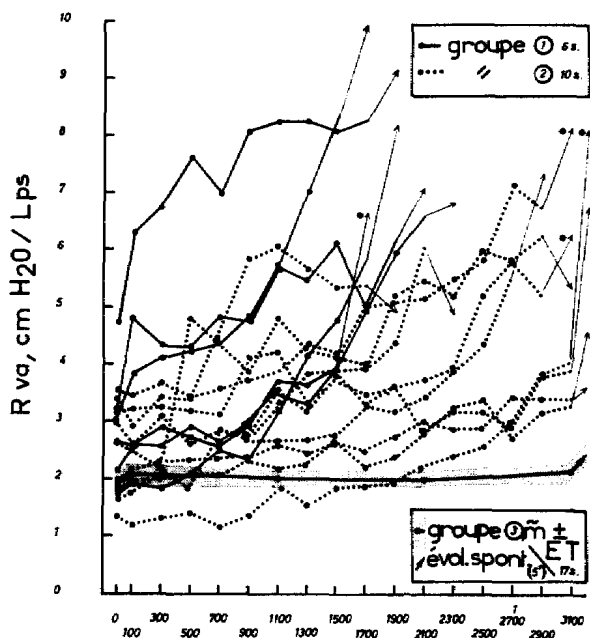
Nous avons distingué, comme pour le cas de la provocation au pollen, 3 types de réponses à la provocation par la poussière (Fig. 3) :

- Six sujets ont présenté des réactions bronchomotrices « fortes » : après inhalation d'une dose inférieure ou égale à 2.100 mcg de poussière Rva devient égal ou supérieur à 2 fois sa valeur de départ; cette réaction doit se maintenir ou augmenter après l'arrêt des inhalations,
- des réactions bronchomotrices « faibles » ont été notées dans 10 cas : après inhalation d'une dose comprise entre 2.100 et 3.100 mcg Rva devient égal ou supérieur à 2 fois sa valeur de départ; nous avons inclus dans cette catégorie des sujets réagissant à une dose inférieure à 2.100 mcg mais pour lesquels une diminution spontanée de Rva était enregistrée après l'arrêt des inhalations,

TABLEAU 4

Comparaison de l'Intensité des Réponses Aux Tests de Provocation et Aux Tests Cutanés au Pollen de Graminées (22 Cas). Répartition des Cas.

Intensité de la réaction aux tests cutanés	Résultat du test de provocation		
	Réaction forte	Réaction faible	Réaction nulle
Forte	6	2	4
	(sujets no 8, 12, 13, 17, 31, 33)	(sujets no 44, 54)	(sujets no 4, 6, 7, 39)
Faible	4	3	3
	(sujets no 9, 23, 36, 49)	(sujets no 2, 21, 24)	(sujets no 1, 41, 53)



Inhalation de poussière, mcg
Asthmatiques à tests cutanés +

Fig. 3.

Inhalation de poussière de maison

Effets sur la résistance des voies aériennes (R_{va}), de sujets asthmatiques à tests cutanés positifs (33).

Groupe 1: 6 sujets avec réponse bronchique « forte ».

Groupe 2: 10 sujets avec réponse « modérée ».

Groupe 3: 17 sujets sans réaction significative (valeur moyenne $\pm$ écart type).

Astérisque = désensibilisation.

- dans 17 cas la réaction bronchomotrice était nulle: après inhalation de 3.100 mcg de poussière R_{va} était peu ou pas modifiée.

Une désensibilisation spécifique avait été effectuée ou était

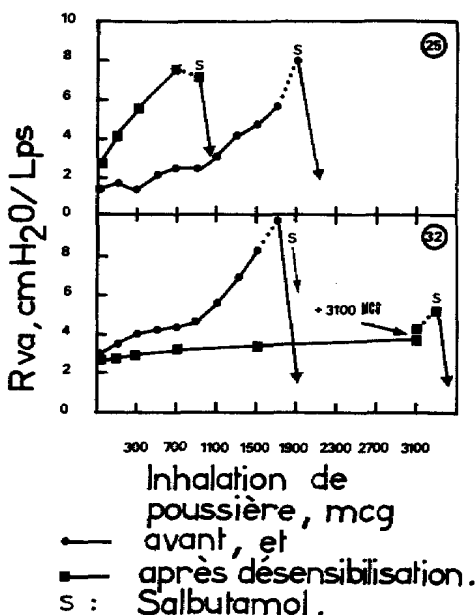


Fig. 4.
Inhalation de poussière de maison

Effets sur la résistance des voies aériennes (Rva).

Mesures avant et après un traitement de désensibilisation, de 9 mois (sujet 25) et de 17 mois (sujet 32).

en cours dans 7 de nos cas. Les réactions au test de provocation se répartissent comme suit (Figs. 3, 4) :

- une réponse « forte », désensibilisation pendant 4 ans (56),
- 3 réponses « faibles », désensibilisation pendant 4 ans (11), 6 ans (30), un an (52),
- 3 réponses « nulles », désensibilisation pendant 5 ans (26), 3 mois (29), 3 ans (51).

Dans 2 cas supplémentaires, le test de provocation a été effectué avant et après désensibilisation (Fig. 4). Dans un cas (32) la réponse « forte » à la provocation était devenue

nulle après 17 mois de traitement. Dans l'autre cas (25) la réponse « faible » était paradoxalement devenue « forte » après 9 mois de traitement.

TABLEAU 5
*Effets de l'Inhalation de Poussière Domestique sur la Résistance des Voies
Aériennes (Rva, cm H₂O/LPS).*

No des sujets	Rva	Dose de poussière inhalée (mcg)	Rva terminal	Variation de Rva (%)	Rva 10' après salbutamol
2	1.45	3.100	1.50	103 %	/
3	{ 1.48	3.100	2.63	177 %	/
	{ 3.07*	3.100	11.87	386 %	2.90
4	{ 4.75	1.700	9.18	193 %	2.75
	{ 5.21	700	8.51	163 %	2.76
5	1.84	3.300	2.08	113 %	/
10	1.50	3.100	1.90	126 %	/
11	3.55	2.900	8.14	229 %	2.08
14	3.39	3.100	2.64	77 %	/
15	1.21	3.100	1.11	91 %	/
16	2.83	3.200	3.71	131 %	1.71
20	{ 2.17	2.700	7.37	339 %	2.31
	{ 2.16	2.700	6.00	277 %	1.72
22	{ 2.01	3.100	4.63	230 %	1.98
	{ 26.5*	3.100	6.25	235 %	3.03
25	{ 1.71	1.700	8.10	473 %	2.20
	{ 2.47*	700	7.36	338 %	2.98
26	1.62	3.100	1.93	119 %	/
27	1.75	2.100	4.94	282 %	1.94
29	1.44	3.100	1.75	121 %	/
30	{ 3.20	2.900	6.27	195 %	2.39
	{ 2.77	3.100	7.89	284 %	/
32	{ 3.08	1.500	9.90	321 %	1.71
	{ 2.68*	6.300	5.12	191 %	1.53
33	2.65	2.900	5.40	203 %	/
34	2.05	2.900	1.95	95 %	/
35	{ 2.90	1.900	6.06	208 %	2.52
	{ 3.36	1.900	7.08	210 %	2.43
37	1.78	2.900	1.61	90 %	/
38	3.39	1.700	4.94	145 %	2.73

(Cont. 5).

No des sujets	Rva	Dose de poussière inhalée (mcg)	Rva terminal	Variation de Rva (%)	Rva 10' après salbutamol
40	1.64	3.100	2.50	152 %	1.27
	1.30*	6.300	2.41	185 %	1.35
43	3.00	3.100	6.73	224 %	2.34
45	1.96	3.100	1.96	100 %	/
46	1.73	2.900	2.63	152 %	/
47	2.11	3.100	2.43	115 %	/
50	2.65	2.100	6.71	253 %	2.16
	3.45	2.100	11.70	339 %	2.81
51	2.90	2.900	3.52	121 %	/
52	1.43	3.100	8.07	564 %	1.98
55	1.71	3.100	3.63	212 %	2.22
56	2.13	1.500	6.66	312 %	1.75

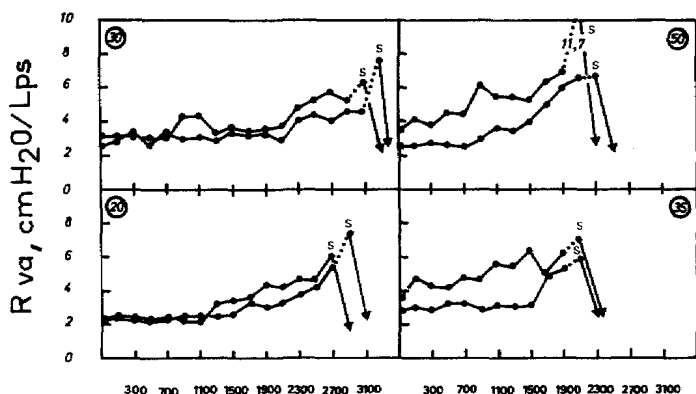
* Inhalation de doses successivement doublées (voir le texte).

Une corrélation a été recherchée entre la réponse au test de provocation, les tests cutanés et la sensibilité clinique (Tableaux 6, 7). Il apparaît un manque de corrélation évident entre ces 3 critères du diagnostic allergologique.

6 sujets sur 7 ayant subi une désensibilisation et dont la réaction à la provocation avait été « faible » ou « nulle » ont été exclus de cette comparaison comme ayant pu bénéficier de l'effet protecteur de la désensibilisation. Dans ces cas, aucune autre référence ne permettait d'invalider cette hypothèse.

La reproductibilité du test de provocation a été appréciée en pratiquant à intervalles de temps variables un deuxième test de provocation: 3 jours (35), 3 mois (20), 4 mois (50) et un an (30). Les mêmes conditions de durée du test et de doses inhalées ont été respectées. Le Tableau 5 et la Fig. 5 montrent que les résultats des deux examens ne sont comparables que pour 3 sujets sur 4.

Nous avons effectué une comparaison entre deux modalités d'administration de l'aérosol: dans un cas le sujet inhalait



— Inhalation de poussière, mcg
= évolution spont., après salbutamol = s

Fig. 5.

Inhalation de poussière de maison

Effets de la résistance des voies aériennes (Rva). Répétition des examens:

Sujet 20: 2 mesures faites à 3 mois d'écart.

Sujet 30: 2 mesures faites à un an d'écart.

Sujet 35: 2 mesures rapprochées.

Sujet 50: 2 mesures faites à 4 mois d'écart.

selon notre protocole habituel des doses successives identiques, dans le deuxième cas les doses étaient successivement doublées (Tableau 5, Fig. 6). L'intervalle de temps entre ces deux tests a été variable: 7 jours (3, 4), 15 jours (40), un mois (3), et deux ans (25). Il apparaît qu'à quantité égale d'allergène inhalé le doublement des doses successives produit un effet supérieur à la répétition d'une dose unique.

C - Réactions retardées

Pour apprécier la survenue d'une réaction retardée à la provocation allergénique, nous avons obtenu des renseignements sur l'état du malade dans les 24 h. qui suivaient le test

de provocation dans 28 cas: 16 provocations à la poussière et 12 aux graminées.

Nous avons relevé l'appréciation du sujet répondant à la question: « dans les 24 h. qui ont suivi l'examen, avez-vous présenté une crise d'asthme faible, forte ou absente, ou

TABLEAU 6

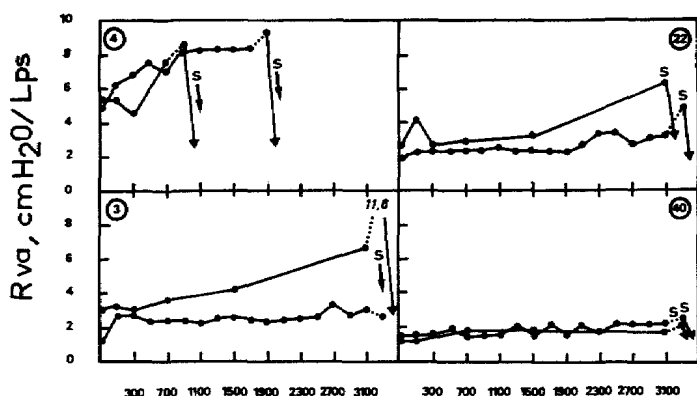
Comparaison de l'Intensité des Réponses Aux Tests de Provocation et de la Sensibilité Clinique à la Poussière de Maison (26 Cas). Répartition des Cas.

Sensibilité clinique	Résultat du test de provocation		
	Réaction forte	Réaction faible	Réaction nulle
Nulle	2 (sujets no 35, 56)	2 (sujets no 27, 38)	3 (sujets no 3, 40, 47)
Forte	3 (sujets no 4, 25, 50)	3 (sujets no 20, 22, 55)	4 (sujets no 2, 37, 45, 46)
Faible	1 (sujet no 32)	2 (sujets no 33, 43)	6 (sujets no 5, 10, 14, 15, 16, 34)

TABLEAU 7

Comparaison de l'Intensité des Réponses Aux Tests de Provocation et Aux Tests Cutanés à la Poussière de Maison (24 Cas). Répartition des Cas.

Intensité de la réaction aux tests cutanés	Résultat du test de provocation		
	Réaction forte	Réaction faible	Réaction nulle
Forte	4 (sujets no 25, 35, 50, 56)	4 (sujets no 27, 33, 43, 55)	5 (sujets no 2, 3, 34, 40, 45)
Faible	1 (sujet no 4)	2 (sujets no 22, 38)	8 (sujets no 5, 10, 14, 15, 16, 37, 46, 47)



— Inhalation de poussière, mcg

....= évolution spont., après salbutamol=s

Fig. 6.

Inhalation de poussière de maison

Effets sur la résistance des voies aériennes (Rva).

Comparaison entre deux modalités d'administration des doses d'allergène:

- dose unique, répétée,
- doses successivement doublées.

encore identique, plus forte ou beaucoup plus forte que celle que vous avez habituellement? », déterminant ainsi 3 degrés de réponses retardées.

Les résultats groupés sur le Tableau 8 montrent que dans 7 cas où la réponse immédiate à la poussière inhalée était absente, on observait 4 réactions retardées, et dans 6 cas sans réaction immédiate aux graminées, il apparaissait 2 réactions retardées. Pour tous les autres cas (réponse immédiate « faible » ou « forte ») les sujets avaient reçu un bronchodilatateur sympathomimétique à la fin du test, et l'on peut considérer l'apparition de la réaction retardée (9 sur 15 cas) comme une persistance de l'effet bronchomoteur allergénique lorsque l'effet antagoniste du sympathomimétique était épuisé.

TABLEAU 8

*Comparaison des Réactions Immédiates et Retardées à la Provocation par Pous-
sière de Maison (P) et Graminées (G), (28 Cas). Répartition des Cas.*

Réaction immédiate		Réaction retardée		
		absente	faible	nulle
Absente	P	3	2	2
	G	4	2	/
Faible*	P	2**	3	1
	G	3**	/	1
Forte*	P	1	2	/
	G	/	/	2

* Inhalation de salbutamol (200 mcg) à la fin du test de provocation.

** Dans 1 cas: même réaction à 2 reprises.

DISCUSSION

*Valeur comparée de l'histoire clinique, des tests cutanés et du
test de provocation dans l'identification d'un allergène
responsable de crises d'asthme*

Selon Tiffeneau (49) le sujet porteur d'une réaction cutanée positive à un allergène reste exceptionnellement indifférent à l'inhalation de ce même allergène. Plus récemment, Aas (1) trouve sur 316 sujets avec tests cutanés positifs à différents pollens 80 pour cent de tests de provocation positifs. Dans notre série, 18 sur 25 sujets (72 pour cent) avec tests cutanés positifs aux graminées présentaient une réaction bronchique au test de provocation.

La corrélation entre l'intensité de la réaction cutanée au test et l'intensité de la réponse bronchique à la provocation a donné des résultats différents selon les auteurs. Pour certains, il n'existe aucun rapport entre la sensibilité cutanée et la sensibilité bronchique (11) ou nasale (47) au pollen de graminées. A l'opposé, Colldahl (12) avait trouvé un rapport entre l'intensité de la réaction cutanée au test et celle de la réponse bronchique à l'inhalation. Pour Aas (1) les

sujets à tests cutanés faiblement positifs fournissent 67 pour cent des réponses bronchiques, et les tests cutanés fortement positifs 93 pour cent. Dans nos cas, nous avons trouvé une corrélation entre la sensibilité « clinique » et la sensibilité de la réponse à l'allergène inhalé, mais nous n'avons trouvé aucune corrélation entre l'intensité de la réaction au test cutané et celle au test de provocation.

Certains résultats chiffrés de la littérature concernant les provocations à la poussière de maison chez les sujets à test cutané positif sont résumés dans le Tableau suivant :

	Réponse au test de provocation, % et nb. de sujets testés	Détail des résultats précédents, % et nb. de sujets testés
Colldahl (1952)	72 %	
Popa (1968)	20 % (554)	$\left\{ \begin{array}{l} \text{HC} + 100 \% (33) \\ \text{HC} \pm 23 \% (339) \\ \text{HC} - 0 \% (162) \end{array} \right.$
Van Lookeren (1969)	67 % (80)	$\left\{ \begin{array}{l} \text{R. immédiate } 36 \% \\ \text{R. retardée } 31 \% \end{array} \right.$
Guisard (1969)	96 % (61)	
Maier (1970)	68 % (114)	$\left\{ \begin{array}{l} \text{TC} + 75 \% (58) \\ \text{TC} \pm 58 \% (58) \end{array} \right.$
Aas (1970)	60 à 75 % (3161)	

HC +, ±, — : histoire clinique suggestive, douteuse, négative.

TC +, ± : tests cutanés fortement, faiblement positifs.

Ces résultats montrent, dans l'ensemble :

- que les 3/4 des sujets à test cutané positif présentent une réaction bronchique à l'inhalation de poussière,
- que, selon les auteurs, l'histoire clinique (12, 13, 41) ou l'intensité des tests cutanés (24, 33) permet dans une certains de prévoir la réaction au test de provocation.

Dans nos cas, 16 sur 29 sujets (59 pour cent) à test cutané positif présentaient une réaction bronchique à l'inhalation de

poussière. Nous n'avons trouvé aucune corrélation entre l'importance de la réaction bronchique lors du test de provocation, l'intensité de la réaction au test cutané et le degré de sensibilité clinique à la poussière. Pour la poussière, comme pour les pollens, on peut penser que la production de réagines se fait essentiellement au niveau de l'« organe-cible » et que les réactions de la peau dépendent d'un « surplus » sans rapport nécessaire avec la sensibilité de l'organe exposé (47).

Si l'on compare les réponses bronchiques que nous avons obtenues à l'inhalation de poussière et celles à l'inhalation de graminées, il apparaît que dans le cas de la poussière :

- les réactions sont dans l'ensemble moins vives que celles aux graminées,
- la distinction entre réponse « fortes » et « faibles » est plus difficile à établir,
- la proportion de réactions négatives est plus importante (mais 14 sujets avaient une histoire clinique fortement évocatrice d'allergie pollinique contre 7 seulement pour la poussière, ce qui peut expliquer en partie la proportion plus grande de tests de provocation négatifs à la poussière),
- l'évaluation clinique du rôle provoquant de l'allergène, relativement aisée dans le cas des pollens, devient plus hasardeuse dans celui de la poussière.

Dans le cas des sujets à réactions bronchiques négatives au test de provocation, on peut supposer qu'ils ont inhalé une dose insuffisante d'allergène, (3.100 mcg au maximum dans nos cas). Cela revient à poser le problème de l'allergénicité des extraits. Si l'on compare les deux allergènes utilisés, nos résultats suggèrent que le pouvoir antigénique d'un mcg de la solution de poussière est inférieur à celui d'un mcg de la solution de graminées. La différence des réactions d'ensemble, plus faibles à la poussière et plus fortes aux graminées, est à rapprocher de ce que nous avons constaté dans l'expérimentation du cromoglycate disodique (8, 9), inhibiteur du relâchement des médiateurs allergiques. Ce produit avait manifesté un pouvoir préventif net vis-à-vis de la provocation aux

graminées, mais un effet moins régulier dans le cas de la poussière. Celle-ci pourrait avoir aussi un effet bronchomoteur non allergique, comme le suggère le chiffre élevé de réactions à la poussière, apparemment non spécifiques, trouvé par *Sadoul* (42) chez les bronchiteux chroniques: 42 pour cent avaient un test de provocation positif. Dans tous les cas, le problème de la poussière serait à revoir dans l'optique actuelle, compte-tenu du rôle important que paraissent jouer les acariens dans ce domaine (10, 52).

En fait, il s'agit de trouver pour le laboratoire une référence aux conditions naturelles d'exposition à l'allergène. Des mesures palynologiques pourraient évaluer le risque allergénique, non seulement en nature (6, 7), mais aussi en quantité, dans les circonstances cliniques habituelles. L'un d'entre nous a souligné (8) que le pollen des graminées, rare sur les lames du prélèvement atmosphérique, était beaucoup plus actif que d'autres pollens récoltés en grandes quantités mais inoffensifs. Ce type de renseignement serait aussi utile les autres pneumallergènes.

La corrélation de la dose d'allergènes (en PNU) déposée sur la peau pour les tests cutanés, et celle qui est inhalée lors du test de provocation (41), semble précaire en raison de la différence de réaction propre ou d'exposition au risque des organes testés.

Tiffeneau (49) insistait sur l'intervalle de temps compris entre la 3ème et la 7ème minute après inhalation d'allergène où il situait l'apparition de l'effet bronchomoteur. Mais des effets retard des tests de provocation ont été signalés avec une fréquence variable (24, 26, 50). Dans nos cas de provocation à la poussière et aux graminées, 6 des 13 sujets sans réaction immédiate ont présenté un effet retard dans les 12 h. qui ont suivi l'examen. Cet effet est à différencier de la réapparition de l'effet immédiat, calmé momentanément par le produit broncho-dilatateur donné à la fin du test. En cas de réaction retardée, on peut imaginer que l'effet bronchoconstricteur, insuffisant pour pouvoir se manifester au moment de l'inhalation, a bénéficié ultérieurement de la modification neurovégé-

tative bronchique de type circadien, ou encore que la stimulation allergénique a mis en jeu des médiateurs différents (2 d).

Les connaissances actuelles sur le relachement des médiateurs comportent de nombreuses incertitudes (2 b, 2 d). Par exemple, on a montré expérimentalement que la quantité d'histamine relachée par unité d'anticorps peut varier de 1 à 100 (31). D'autre part, l'histamine possède des effets divers: un effet broncho-constricteur direct, un effet broncho-constricteur par stimulation vagale (47), et un effet relachant les catécholamines surrénaliennes (2 a) antagoniste des précédents. *Itkin* (28) a montré cependant que l'atropine n'empêchait pas l'action broncho-constrictrice d'un aerosol d'histamine.

La discordance entre le degré d'allergie tel qu'il apparaît à travers les tests cutanés, l'histoire clinique et le test de provocation allergique d'une part, et la gravité de l'asthme proprement dit d'autre part, est habituellement expliquée par une susceptibilité anormale du muscle bronchique, indépendante de l'allergie. Cette susceptibilité anormale est mise en évidence par la réaction à l'inhalation d'aérosols cholinergiques. La réaction bronchique a été trouvée proportionnelle à la gravité clinique de l'asthme (24, 49). A la suite de *Tiffeneau* (49) on compare le résultat de la broncho-constriction allergénique, exprimé par la « dose liminaire d'allergène » inhalé (DLAI), à celui de la broncho-constriction cholinergique: « dose liminaire d'acétylcholine » (DLAc).

Dans la mesure où l'excitabilité anormale du muscle lisse bronchique reste mal comprise (20), il peut sembler vain de la rapprocher d'une stimulation allergénique mal connue elle aussi. *Tiffeneau* soulignait lui-même le caractère « empirique mais pratique » de cette comparaison. Pour que ce caractère pratique persiste il ne faut pas demander à la méthode des provocations une précision qu'elle n'est pas capable de fournir, et perfectionner la procédure de mesure et les méthodes d'application pharmacodynamiques.

Valeur des Méthodes utilisées dans les tests de provocation

a) L'aérosol

La réponse au test de provocation paraît fidèle si les conditions de l'examen sont précises. L'administration de l'aérosol par doses identiques répétées a entraîné des effets assez reproductibles dans la majorité de nos cas. Mais la réponse bronchique semble varier selon les modalités d'administration de cet aérosol.

L'inhalation de doses successivement doublées a produit un effet broncho-constricteur supérieur à celui d'une dose totale identique, mais administrée sous la forme d'une dose constante répétée. L'effet bronchomoteur ne dépend donc pas seulement de la quantité totale d'allergène inhalé. Cet effet bronchomoteur ne dépend pas non plus d'une dose-seuil qui agirait selon la loi du tout-ou-rien. Par la méthode traditionnelle la dose d'allergène retenue comme caractéristique de la réaction d'un sujet donné est la dernière utilisée. On néglige ainsi les doses antérieurement inhalées, considérées comme sans effet (« dose liminaire »). Or, si l'on suit l'évolution de Rva, il apparaît, en cas de réaction positive, un effet cumulatif des doses successivement inhalées. Si l'on souhaite éviter de tels effets cumulatifs, il est recommandé d'utiliser dans les courbes pharmacologiques « dose/réponse » habituelles, des doses successives répondant à des ordres de grandeur tels que la première dose ne constitue qu'une quantité négligeable par rapport à la suivante, ce qui n'est pas le cas des doses successivement doublées: 100, 200, 400 mcg, etc. dans le test de provocation traditionnel.

Le taux de rétention des particules inhalées dans un aérosol dépend de nombreux facteurs, dont la taille des particules, le débit aérien (27), mais aussi, comme l'a montré récemment Muir (2 c), de l'état bronchique: en cas de broncho-constriction, la rétention particulaire est supérieure à celle de l'état normal.

L'effet bronchomoteur accru de fortes doses et la rétention bronchique plus grande en cas de broncho-constriction sont

des éléments de distorsion dans le rapport dose/effet. Pour y remédier l'inhalation de petites doses identiques et répétées allongerait trop la durée de l'examen en cas de faible réactivité bronchique. Il semble plus pratique d'effectuer des inhalations en petit nombre avec des débits inspiratoires et expiratoires suffisamment ralentis.

Pour distinguer différents degrés de réaction aux allergènes il paraît souhaitable d'utiliser, comme certains auteurs (33, 42), 2 ou 3 doses de référence, par exemple 100 mcg, 1000 mcg, 3000 mcg, avec un délai intermédiaire de 5 à 10 minutes. Si pour une dose donnée un effet bronchomoteur significatif apparaissait, avec tendance à l'aggravation spontanée, il conviendrait alors de ne pas passer à la dose suivante. Enfin, en cas de réaction positive à la provocation, un aérosol de contrôle avec placebo paraît une garantie souhaitable pour éliminer les broncho-contractions non spécifiques (41).

b) *Les méthodes de mesure fonctionnelle*

On apprécie habituellement la perméabilité bronchique par l'enregistrement des courbes d'expiration forcée: Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS). Les progrès récents de la mécanique ventilatoire ont montré que le calcul de VEMS apparaît comme « la plus mauvaise façon d'utiliser une courbe d'expiration forcée » (15). Cette courbe est composée de deux parties: la première dépendante de l'effort, la deuxième indépendante de l'effort (34). Or, le segment effort-dépendant, sans signification mécanique, constitue une partie importante de VEMS. Par ailleurs, si l'obstruction bronchique s'accroît, comme c'est le cas dans la réaction positive à la provocation, la proportion des deux parties de la courbe change (23), rendant la comparaison des différents tracés aléatoire.

L'apparition d'une broncho-contraction modifie les volumes pulmonaires: certains auteurs (32) utilisaient la mesure de la Capacité Vitale (CV) comme mesure fonctionnelle du test de provocation. Or, la mesure de VEMS ne tient pas compte

de cette modification des volumes, de CV, mais aussi de la Capacité Résiduelle Fonctionnelle (CRF), (5). Ainsi, se trouve négligé un élément essentiel du débit aérien, le recul élastique du poumon. *Bouhys* (5) et *Olive* (39) recommandent la mesure du débit aérien à volume pulmonaire connu, proche de 50 pour cent CV, qui permet de mieux apprécier les effets de la broncho-constriction provoquée.

La réalisation d'une inspiration maximale constitue vis-à-vis du tonus bronchique un antécédent (« volume history ») qui n'est pas négligeable (51). *Bouhys* (4) a montré que la conductance mesurée à CRF est améliorée à la suite d'une inspiration. Par ailleurs, *Nadel* (37) a établi que chez le sujet normal une inspiration forcée inhibe pour plusieurs minutes l'effet d'une broncho-constriction provoquée. Enfin, chez certains asthmatiques nous avons observé qu'une seule inspiration forcée peut entraîner une broncho-constriction importante (21, 44). On conçoit que la répétition d'une telle manoeuvre puisse aboutir à réaliser une provocation faussement positive.

En conclusion, la mesure de résistance des voies aériennes (22) ou les courbes débit – volume partiel (4) pour les expérimentations, et la méthode des oscillations forcées (18) ou celle de l'interruption du débit aérien (15) pour les études de routine devraient pouvoir être substituées avec avantage aux méthodes spirométriques traditionnelles.

Influence des thérapeutiques sur la réaction au test de provocation

Il est admis que la corticothérapie à fortes doses inhibe dans une certaine mesure la réaction bronchique à la provocation, alors que les doses faibles ne la modifient pas (24, 48). Le mécanisme d'action de la cortisone serait double: d'une part une atténuation de la réaction antigène-anticorps, d'autre part, une sensibilisation du système beta-adrénergique sympathique, broncho-dilatateur (17, 45).

La théorie élaborée par *Szentivanyi* (45) a le mérite d'intégrer des phénomènes sans rapport apparent :

- a) – la susceptibilité bronchique anormale de l'asthme, non spécifique,
- b) – le terrain allergique et ses réactions spécifiques.

Pour cet auteur, la débilité plus ou moins grande du système béta-adrénergique sympathique, ou « béta-blocage » spontané, serait à l'origine des réactions immunologiques anormales qui constituent l'allergie. Cette théorie se trouve renforcée par la mise en évidence de l'action double, broncho-dilatatrice et anti-allergique, de la cortisone, mais aussi des béta-stimulants adrénergiques (2 d, 46).

Dans nos cas, le stimulant béta-adrénergique utilisé après provocation allergénique a toujours produit un effet broncho-dilatateur. Dans les fortes réactions polliniques l'adjonction de cortisone a quelquefois été nécessaire.

L'effet protecteur de la désensibilisation spécifique vis-à-vis de la provocation, qui a été envisagé dans un certain nombre de nos cas, a souvent été discuté dans la littérature. Certains auteurs ont trouvé, comme chez un de nos sujets, une accentuation paradoxale de la sensibilité bronchique après désensibilisation (24, 29). *Aas* (1) montre que des traitements de 2 à 4 ans amènent une diminution, et dans un certain nombre de cas, une extinction de la réponse bronchique aux allergènes. Le contrôle de l'efficacité de la désensibilisation est pour lui une des meilleures indications du test de provocation, bien que les résultats puissent parfois être en désaccord avec la clinique.

CONCLUSION

La plupart des auteurs s'accordent à penser que le test de provocation allergique constitue un moyen d'investigation décisif dans certains cas d'asthme. Il s'agit en particulier des cas où l'instauration, ou le contrôle d'une désensibilisation

sont indiqués, et ceux où la clinique et les tests cutanés ne sont pas probants ou en désaccord.

Il faut pour que le test de provocation garde son caractère « pratique », et pour qu'il prenne une signification clinique indiscutable :

- qu'il corresponde à des éléments reconnus de l'environnement allergénique,
- qu'il soit basé sur une procédure simple mais précise.

Ces exigences nécessitent le recours à des techniques nouvelles. Dans ces conditions, on peut s'attendre à voir disparaître les nombreuses contradictions de la littérature à ce sujet.

RESUME

Vingt huit tests de provocation par inhalation d'extrait de pollen de graminées, et 32 tests par extrait de poussière domestique ont été effectués chez des asthmatiques à tests cutanés positifs à ces allergènes.

La mesure de la résistance dynamique des voies aériennes (Rva) a été réalisée par pléthysmographie corporelle.

Une comparaison a été faite entre :

- a) le caractère plus ou moins évocateur de l'histoire clinique,
- b) le degré de réaction au test cutané,
- c) le degré de réaction bronchique au test de provocation.

Une bonne concordance a été trouvée entre l'histoire clinique et la réaction bronchique à l'inhalation de graminées. Dans tous les autres cas, la corrélation n'était pas significative.

Le test de provocation ne peut être crédité d'aucune signification quantitative dans la mesure où l'allergénicité des extraits inhalés n'est pas connue par référence aux conditions de l'environnement. A fortiori la comparaison entre la réaction bronchique à un aérosol d'allergène et la réaction bronchique à un aérosol cholinergique reste empirique.

Il est suggéré que la technique du test de provocation par allergène comporte :

a) pour l'aérosol, une échelle de 2 ou 3 doses caractéristiques, par exemple 100, 1000 et 3000 mcg pour la poussière et les graminées,

b) pour les mesures fonctionnelles, l'utilisation de la mesure de Rva ou des courbes débit-volume dans les études précises, et la méthode des oscillations forcées ou de l'interruption du débit aérien pour les études de routine.

Mots clés: Allergie, test de provocation,
pollen de graminées, poussière domestique,
broncho-constriction, plethysmographie,
asthme.

SUMMARY

The value of provocation tests in allergic asthma

28 provocation tests with inhaled grass pollen, and 32 with house dust extracts were performed in asthmatics with positive skin tests.

Airway resistance (Raw) was measured by body-plethysmography. The reactions to bronchial tests were compared to skin tests and to patient history.

A significant relationship appeared between bronchial tests and history in grass pollen allergy. Discrepancies resulting in non-significant relationship were found in other comparisons.

Bronchial test will not be a meaningful and quantitative method until extracts aerosols will be given a known relationship to atmospheric allergens. Bronchial reaction to cholinergic aerosol is still not well understood. Therefore to compare quantitatively bronchial allergenic reaction and bronchial cholinergic reaction seem of restricted value.

It is suggested that the technique of provocation test must include :

- a) aerosol graded inhalation consisting in no more than 2 or 3 doses (100, 1000, 3000 mcg for dust and pollens),
 b) the use of reliable function measurements such as: Raw or flow-volume curves in experimental studies, and forced oscillation or flow interruption technique for routine examinations.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Aas, K.*: Bronchial provocation tests in asthma. *Arch. Dis. Child.* 45, 221, 1970.
2. Airway Dynamics. a) *Colebatch, H. J.*: The humoral regulation of alveolar ducts. b) *Collier, H. O. & James, G. W.*: Humoral factors in airway function with particular reference to anaphylaxis in the guinea-pig. c) *Muir, D. C.*: The effect of airways obstruction on the single breath aerosol curve. d) *Schild, H. O.*: Biochemical and immunological mechanisms of allergic diseases. *A. Bouhuys* ed., Ch. C. Thomas publ. I vol., Springfield 1970.
3. *Bouffe, D., Gross, E., Dominjon-Monnier, F., Burtin, P. & Kourilsky, R.*: Etude comparative des seuils de réaction cutanés à la poussière de maison et à *Candida albicans* chez les allergiques et les non-allergiques. *Rev. Franç. Allerg.* 1, 48, 1971.
4. *Bouhuys, A. & Jonson, B.*: Alveolar pressure, airflow rate and lung inflation. *J. Appl. Physiol.* 22, 1086, 1967.
5. *Bouhuys, A., Hunt, V. R., Kim, B. M. & Zapletal, A.*: Maximum expiratory flow-rates in induced bronchoconstriction in man. *J. Clin. Invest.* 48, 1159, 1969.
6. *Charpin, J., Aubert, J., Zafiropoulos, A. & Giraud-Michel, O.*: Etiologie des accidents respiratoires polliniques en Provence. *J. Franç. Med. Chir. Thorac.* 9, 408, 1955.
7. *Charpin, J., Aubert, J., Charpin, H. & Wolfromm, R.*: La pollinose. Quelques considérations cliniques et aéro-palynologiques. *J. Franç. Med. et Chir. Thorac.* 5, 569, 1963.
8. *Charpin, J., Wolfromm, R. & Aubert, J.*: Pneumallergènes. in *Maladies Allergiques. P. Vallery-Radot, R. Wolfromm, J. Charpin, B. N. Halpern*, Flammarion I Vol., Paris 1969.
9. *Charpin, J., Gayraud, P. & Orlando, J. P.*: Disodium Cromoglycate. Etudes fonctionnelles respiratoires. *Presse Médicale* 79, 521, 1971.
10. *Charpin, J., Perraud, A., Nourrit, P. & Autran, P.*: Allergie aux poussières domestiques et dermatophagoïdes à paraître in *Rev. Franç. Allerg.*
11. *Citron, K. M., Frankland, A. W. & Sinclair, J. D.*: Inhalation tests of bronchial hypersensitivity in pollen asthma. *Thorax*, 13, 229, 1958.

12. *Colldahl, H.*: 1) The reliability of provocation tests performed under different conditions. *Acta Allergol.* 5, 133, 1952. 2) The outcome of provocation tests with different antigens. *Acta Allergol.* 5, 43, 1952. 3) The interpretation of the provocation tests and the value of the tests for allergy diagnosis and treatment. *Acta Allergol.* 5, 154, 1952.
13. *Dominjon-Mounier, F., Carton, J., Bouffe, D., Burtin, P., Brille, D. & Kourilsky, R.*: Etude comparative des seuils des réactions cutanées et ventilatoires à la poussière de maison et leur intérêt diagnostique. *Rev. Franç. Allerg.* 1, 161, 1961.
14. *Duchaine, J. & Sparen, R.*: Discordances et concordances entre la sensibilité allergique pulmonaire et la sensibilité cutanée chez les allergiques respiratoires, mises en évidence par les épreuves fonctionnelles pulmonaires. *Acta Allergol.* 14, 14, 1959.
15. *Even, Ph.*: Éléments de mécanique respiratoire. *Rev. Tuberc. Pneumol.* 34, 917, & 1041, 1970.
16. *Feinberg, S. M., Stier, R. A. & Grater, W. C.*: A suggested quantitative evaluation of the degree of sensitivity of patients with ragweed pollinosis. *J. Allerg.* 23, 387, 1952.
17. *Fischel, E. E., Vaughan, J. H. & Photopoulos, C.*: Inhibition of rapid production of antibody by cortisone: study of secondary response. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 81, 344, 1952.
18. *Fisher, A. B., Dubois, A. B. & Hyde, R. W.*: Evaluation of the forced oscillation technique for the determination of resistance to breathing. *J. Clin. Invest.* 47, 2045, 1968.
19. *Gayrard, P., Orehek, J. & Charpin, J.*: Effets comparés d'un nouveau stimulant beta-adrénergique dans l'asthme. *Presse Médicale* 78, 2337, 1970.
20. *Gayrard, P., Orehek, J. & Charpin, J.*: Le test au propranolol: nouveau test de provocation dans l'asthme. Etude comparative. *Rev. Tuberc. Pneumol.* 35, 511, 1971.
21. *Gayrard, P. & Orehek, J.*: Effets d'une inspiration forcée sur la conductance des voies aériennes. À paraître in *J. Franç. Med. Chir. Thorac.*
22. *Grimaud, Ch., Gayrard, P. & Charpin, J.*: Mesure de la résistance dynamique des voies aériennes par la pléthysmographie corporelle. *J. Franç. Med. Chir. Thorac.* 23, 95, 1969.
23. *Guillermard, J.*: Déterminisme et signification de la courbe d'expiration forcée. *Poumon*, 23, 97, 1967.
24. *Guisard, Cl.*: Place des tests ventilatoires dans le bilan allergologique de l'asthmatique. Influence de la corticothérapie et de la désensibilisation spécifique sur la dose liminaire d'allergène. Thèse Médecine, Strasbourg 1969.
25. *Herxheimer, H.*: Bronchial obstruction induced by allergens, histamine and acetyl-beta-methyl choline chloride. *Int. Arch. Allerg.* 3, 189, 1952.

26. *Herxheimer, H. & Prior, N.*: The late bronchial reaction in induced asthma. *Int. Arch. Allerg.* 3, 323, 1952.
27. *Itkin, I. H., Anand, S., Yau, M. & Middlebrook, G.*: Quantitative inhalation challenge in allergic asthma. *J. Allerg.* 34, 97, 1963.
28. *Itkin, I. H. & Anand, S.*: The role of atropine as a mediator blocker of induced bronchial obstruction. *J. Allerg.* 41, 88 (abstr.), 1968.
29. *Jean, R., Bonnet, H., Titant, R. & Jarrige, J. Cl.*: Les explorations ventilatoires dans l'asthme de l'enfant. *Ann. Pédiatr. (Sem. Hôp. Paris)*, 5, 353 (1477) & 358 (1482).
30. *Juhlin-Dannfelt, C.*: On the significance of exposure and provocation tests in allergic diagnostics. *Acta Med. Scand.* 239, (suppl.) 320, 1950.
31. *Liacopoulos, P., Stone, S. H. & Perramant, M. F.*: The molecular ratio between « tissular » antibodies and released histamine during the anaphylactic reaction in isolated guinea-pig lung preparations. *J. Immunol.* 91, 348, 1963.
32. *Lowell, F. C. & Schiller, J. W.*: Measurement of changes in vital capacity as a means of detecting pulmonary reactions to inhaled aerosolized allergenic extracts in asthmatic subjects. *J. Allerg.* 19, 100, 1948.
33. *Maier, A., Orion, B. & Deviller, Ch.*: Confrontation des tests cutanés et des tests de provocation chez 200 asthmatiques. *Rev. Franç. Allerg.* 10, 221, 1970.
34. *Mead, J., Turner, J. M., Macklem, P. T. & Little, J. B.*: Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J. Appl. Physiol.* 22, 95, 1967.
35. *Melon, J., Marcelle, R., Petit, J. M. & Lecomte, J.*: Correlation entre les tests cutanés et les tests de provocation bronchique chez l'asthmatique. *Int. Arch. Allerg. Appl. Immunol.* 25, 271, 1962.
36. *Molina, Cl. & Cheminat, J. Cl.*: Indication des tests d'inhalation aux allergènes au cours de l'asthme de l'adulte. *Rev. Lyon. Méd.* 13, 251, 1964.
37. *Nadel, J. A. & Tierney, D. F.*: Effect of a previous deep inspiration on airway resistance in man. *J. Appl. Physiol.* 16, 717, 1961.
38. *Nilsson, H. & Kaude, J.*: Inhalation and skin test in the diagnosis of asthma bronchiale. *Dis. Chest.* 37, 535, 1960.
39. *Olive, J. T. & Hyatt, R. E.*: Pulmonary mechanics during bronchial provocation in asthmatic subjects. *J. Allerg.* 47, 90 (abstr.), 1971.
40. *Petitjean, R., Pham, S. T. & Sadoul, P.*: Tests d'inhalation aux pneumallergènes dans l'asthme bronchique. *Ann. Méd. Nancy.* 14, 810, 1964.
41. *Popa, V., Teculescu, D., Stanescu, D. & Gavrilescu, N.*: The value of inhalation tests in perennial bronchial asthma. *J. Allerg.* 42, 130, 1968.
42. *Sadoul, P., Lamy, C., Saunier, C., Martin, M. & Bouf, G.*: Tests de provocation chez l'asthmatique. *Ann. Méd. Nancy.* 7, 263, 1962.
43. *Sadoul, P.*: Mesure de la Capacité Vitale et des débits maximaux, in *L'exploration fonctionnelle pulmonaire*, H. Denolin, P. Sadoul, N. G. M. Orie, 1 Vol. Flammarion, Paris 1964.

44. *Simonsson, B. G., Jacobs, F. M., Nadel, J. A.*: Role of the autonomic nervous system and the cough reflex in the increased responsiveness of airways in patients with obstructive airways disease. *J. Clin. Invest.* 46, 1812, 1967.
45. *Szentivanyi, A.*: The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allerg.* 42, 203, 1968.
46. *Szereda-Przestaszewska, M.*: Activity of vagal respiratory motoneurons in anaphylactic shock in rabbits. *Acta Allergol.* 26, 17, 1971.
47. *Taylor, G. & Shivalkar, P. R.*: Changes in nasal airways resistance an antigenic challenge in allergic rhinitis. *Clin. Allerg.* 1, 63, 1971.
48. *Tiffeneau, R.*: Action de la cortisone sur l'hypersensibilité allergénique pulmonaire chez l'asthmatique. *J. Franç. Med. Chir. Thorac.* 10, 448, 1956.
49. *Tiffeneau, R.*: Examen pulmonaire de l'asthmatique. 1 Vol., Masson, Paris 1957.
50. *Van Lookeren-Campagne, J. G., Knol, K. & De Vries, K.*: House-dust provocation in children. *Scand. J. Resp. Dis.* 50, 76, 1969.
51. *Vincent, N. J., Knudson, R., Leith, D. E., Macklem, P. T. & Mead, J.*: Factors influencing pulmonary resistance. *J. Appl. Physiol.* 29, 236, 1970.
52. *Voorhorst, R., Spieskma, F., Varekamp, H., Lenpen, M. J. & Lyklema, A. W.*: The house-dust mite (*dermatophagoïdes pteronyssimus*) and the allergens it produces. Identity with the house-dust allergy. *J. Allerg.* 39, 325, 1967.
53. *Wolf fromm, R. & Bouhey, J.*: Exploration de la sensibilité allergénique pulmonaire de l'asthmatique. *Acta Allergol.* 11, 765, 1959.
54. *Wolf fromm, R. & Liacopoulos, P.*: Indication, techniques et résultats des cuti-réactions et intra-dermo-réactions en allergie respiratoire. *Med. Laborat.* 7, 189, 1957.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.