

IgE des larmes, IgE sériques et tests cutanés

E. BLOCH-MICHEL ^{*/**}, S. LIOTET ^{***}, M.P. LECORVEC ^{*}, P.M. CERQUETI ^{*/**}

RÉSUMÉ

Sur 135 patients atteints de conjonctivite ou de conjonctivo-kératite chronique allergique, le dosage des IgE dans les larmes a pu être pratiqué chez un peu plus de la moitié d'entre eux, permettant l'évaluation de la production locale dans la plupart de ces cas. La positivité du test intradermique reste la méthode de référence pour poser le diagnostic de conjonctivite allergique. La comparaison entre la mesure de la production locale (méthode objective) et l'existence d'une réaction syndromique (méthode subjective) donne des résultats concordants dans 65 p. cent des cas et complémentaires dans les autres cas. L'évaluation de la production locale des IgE apparaît donc utile au diagnostic d'allergie conjonctivale, en particulier dans les cas où le diagnostic clinique est difficile mais une certaine imprecision subsiste, liée à des problèmes techniques (manque de sensibilité de la méthode) et théoriques (critères d'évaluation de l'état de la barrière hémato-lacrurale).

SUMMARY

Lacrimal IgE, serum IgE and skin tests. — The IgE in the tears was assayed in a little more than one half of a population of 135 patients with conjunctivitis or chronic allergic kerato-conjunctivitis, enabling the evaluation of the local production of IgE in most of these cases. The positivity of the intra-dermal test remains the reference method for the diagnosis of allergic conjunctivitis. The comparison between the measurement of the local production (objective method) and the presence of a syndromic reaction (subjective method) gave concordant results in 62 % of cases and complementary results in the other cases. The evaluation of the local production of IgE therefore appears to be useful in the diagnosis of conjunctival allergy, particularly in cases where the clinical diagnosis is difficult, but a certain imprecision persists related to technical problems (lack of sensitivity of the method) and theoretical problems (criterion of evaluation of the state of the blood-lacrimal barrier).

Le diagnostic en allergie oculaire s'appuie sur l'interrogatoire, sur l'examen clinique et la positivité de l'enquête allergologique basée sur les tests cutanés et l'obtention d'une réaction syndromique oculaire [1, 2]. Le dosage des IgE sériques a permis d'évaluer dans un certain nombre de cas, mais limité, l'existence d'un terrain allergique [3, 4, 5, 6, 7]. Le RAST sérique peut parfois servir de complément à ce test [8, 9].

La mise en évidence de la production locale d'IgE a d'abord été démontrée par des méthodes histochimiques [10, 11, 12, 13] et plus récemment par des dosages enzymologiques des immunoglobulines E dans les larmes [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. On a même proposé le RAST pour certains allergènes dans ce milieu [21, 22, 23].

Dans ce travail, nous avons tenté d'évaluer conjointement les données de l'examen clinique et celles de l'immunologie des larmes en mettant en évidence la production locale des IgE totales dans ce milieu et en les comparant aux résultats

de l'enquête allergique. L'échantillon de malades ne comporte pas une population homogène de conjonctivites allergiques mais préférentiellement des cas où le diagnostic clinique n'était pas certain et où la biologie a été évaluée à titre comparatif.

PATIENTS ET METHODES

Patients

135 patients atteints d'affection conjonctivale cornéenne suspectée d'être d'origine allergique par hypersensibilité de type immédiat provenaient d'un recrutement hospitalier (hôpital Rothschild et hôpital Lariboisière) et privé. L'échantillon comprenait 53 hommes, 82 femmes âgés de 5 à 72 ans avec une moyenne d'âge de 38 ans.

Le diagnostic d'allergie était parfois évident d'après les données cliniques (prurit, gonflement, rougeur) ou la concomitante positivité des tests

* Service du Pr Dry, Hôpital Rothschild, Paris.

** Service du Pr Herman, Hôpital Lariboisière, Paris.

*** Laboratoire de la Clinique ophtalmologique des Quinze-Vingts, Paris.

Tirés à part : Dr E. Bloch-Michel, 168, rue de Grenelle, 75007 PARIS.
Reçu le 14 avril 1985. Accepté le 23 juillet 1985.

cutanés et des réactions syndromiques. Mais dans de nombreux cas, malgré un interrogatoire évocateur, ni les tests cutanés, ni la réaction syndromique ne permettait d'affirmer le diagnostic avec certitude.

Méthodes

Les tests cutanés ont été pratiqués de façon stéréotypée en utilisant un extrait aqueux de l'Institut Pasteur, par voie intradermique, aux 4 allergènes principaux : poussière 1/50 000 et 1/5 000, acariens 1/1 000 et plume 1/5 000, pollen de graminées 1/10 000. On n'a tenu compte que de la réaction cutanée la plus positive et on a éliminé les polysensibilisations éventuelles, en particulier à des allergènes de type non immédiat.

Les tests ont été évalués comme suit :

- négatif, test avec papule de 5 mm, érythème inférieur à 10 mm à la 30^e minute ;
- faiblement positif +, papule de 5 mm et érythème de 10 mm ;
- positif ++, papule de 10 mm avec érythème de 15 à 20 mm ;
- très positif +++ : papule de 15 mm avec érythème d'au moins 30 mm.

La réaction syndromique, apparaissant en général de la 6^e heure au 2^e jour, est considérée comme valable lorsqu'elle modifie les manifestations oculaires ou extra-oculaires vers une majoration, plus souvent qu'une atténuation, des symptômes.

Les IgE sériques totales ont été dosées par la méthode du Prist enzymatique (Pharmacia Diagnostic) et les résultats ont été exprimés en mUI/ml.

Les prélèvements de larmes ont été effectués par tubes capillaires en verre après discrète stimulation lorsque la sécrétion spontanée était insuffisante. Un prélèvement de 50 µl suffit au dosage.

La production locale des IgE est définie par le rapport entre le taux des IgE lacrymales totales dosées par le Prist et le taux des IgE lacrymales filtrées. On considère que dans les conditions normales [18, 22] le taux de filtration des IgE à travers la barrière hémato-oculaire est le même que celui des IgG (dont la taille est la même) c'est-à-dire à la valeur de 1/1 200, acceptée en général pour les IgG.

Ce coefficient de filtration peut être modifié par les variations de la barrière hémato-lacrymale au cours de l'inflammation. On apprécie donc le degré de perméabilité de cette barrière en comparant la concentration de l'albumine dans les larmes (dosée par radio-immunodiffusion radiale selon Mancini) à celle du sérum [24]. Normalement, le coefficient de filtration de l'albumine est de 1/800. Comme la concentration de l'albumine sérique est en général assez stable (évaluée à

un chiffre standard de 40 g/l), le taux d'albumine filtrée dans les larmes normales serait donc de 50 mg/ml (1/800^e de 40 g).

Le coefficient de correction qui tient compte des modifications de la perméabilité est donc égal au rapport : albumine lacrymale divisée par albumine lacrymale normale (ou encore albumine lacrymale dosée divisée par 50 mg/l).

Le taux de filtration des IgE est ainsi déterminé par la formule suivante [22] :

$$\frac{\text{IgE sériques}}{1\ 200} \times \frac{\text{albumine dosée}}{50}$$

Les résultats sont exprimés par un rapport entre les IgE dosées et les IgE filtrées. Si ce rapport est supérieur à 2 (ou encore un pourcentage supérieur à 50 p. cent) il y a production locale d'IgE ; entre 1 et 2 le chiffre devient ininterprétable ou douteux en raison de causes d'erreurs techniques possibles. 20 sujets ne présentant aucune maladie oculaire, ni allergique ont été pris comme témoin.

CRITERES D'INTERPRETATION DES RESULTATS

Les résultats sont interprétables quand le dosage est possible selon les critères mentionnés ci-dessus. Ces résultats concernent les deux yeux pour la plupart des patients. Quelquefois lorsqu'il y a un résultat positif pour un œil et ininterprétable pour l'autre, on considère le résultat comme positif. Les résultats sont dits ininterprétables lorsque la production est insuffisante pour être dosable.

Ainsi donc on dispose de 3 types de résultats : ininterprétables, négatifs ou positifs.

Cas particulier des IgE sériques très basses : dans ces cas les taux d'IgE filtrées dans les larmes seront très faibles. Ils pourront alors soit rester inférieurs au seuil de sensibilité de la méthode, soit indiquer une certaine production locale surtout si la barrière hémato-lacrymale n'est pas enflammée et donc peu perméable. Pour ces raisons, on a éliminé de l'étude les valeurs des IgE sériques inférieures à un seuil arbitrairement fixé à 20 UI/ml.

RESULTATS

La détermination globale des IgE dans les larmes a montré que sur 135 patients (38 ♂ et 39 ♀ entre 5 et 72 ans, moyenne 39), les IgE ne sont détectables que chez 77 patients, c'est-à-dire seulement dans un peu plus de 50 p. cent des cas.

La comparaison des tests cutanés, des IgE et de la production locale (fig. 1) montre que sur un

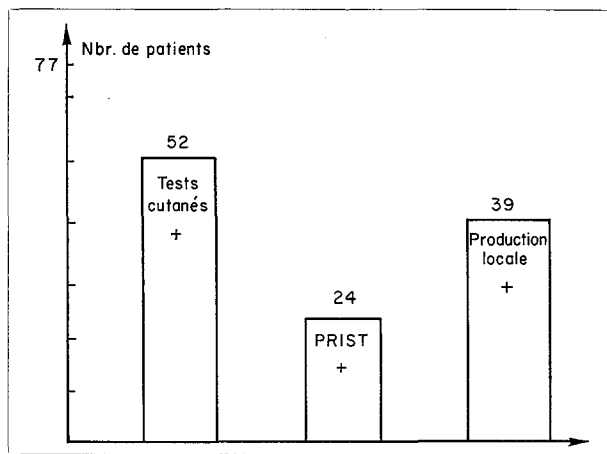


Fig. 1. — Tests cutanés, Prist, IgE Locales.

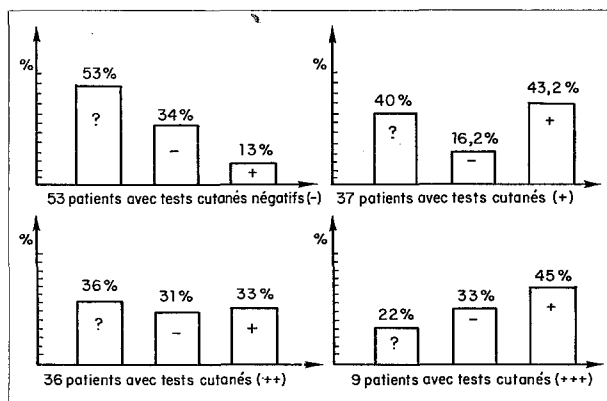


Fig. 2. — IgE des Larmes et tests cutanés (intensité).

TABLEAU I. — Tests cutanés, Prist, IgE des Larmes.

Patients (77)	Pourcentage	Tests cutanés	Prist	Production d'IgE dans les larmes
14	32	—	—	—
11		+	+	+
21		+	—	+
12		+	—	—
8		+	+	—
4	1	—	+	—
1		—	+	+
6		—	—	+

TABLEAU II. — Réaction syndromique et IgE des larmes.

Patients (47)	Pourcentage	Réaction syndromique	Production d'IgE dans les larmes
14	61,7	+	+
15		—	—
9	38,3	—	+
9		+	—

échantillon de patients suspects d'allergie, ce sont les tests cutanés qui sont les plus sensibles précédant les IgE locales que suivent enfin les IgE sériques.

Comparaison de la production d'IgE locale en fonction de la positivité des tests : la figure 2 montre de façon assez nette que dans les situations 1 et 4 (en haut à gauche et en bas à droite) correspondant aux tests négatifs et aux tests à forte positivité, la production locale est d'autant plus modérée que les tests cutanés sont plus faibles. Toutefois, 7 patients à tests cutanés négatifs ont une production locale. A l'opposé aux fortes sensibilités cutanées correspondent une fréquente production locale et seulement très peu de résultats ininterprétables. Dans les situations intermédiaires (test positif + ou ++ on note un pourcentage à peu près équivalent de cas avec et sans production locale.

Le tableau I qui compare les tests cutanés, les tests sériques et la production locale montre que toutes les situations peuvent s'observer dans l'ordre hiérarchique qui y est exposé. Toutefois, dans 32 p. cent des cas, on assiste à une situation concordante : tous tests négatifs ou tous tests positifs.

La comparaison entre les tests cutanés et la réaction syndromique faites sur 47 patients (sur 77) montre une bonne corrélation positive ou négative dans plus de 60 p. cent des cas restants (tableau II).

DISCUSSION

Le diagnostic d'allergie conjonctivale repose actuellement :

— sur des arguments cliniques ; interrogatoire à la recherche de symptômes fonctionnels majeurs (prurit, gonflement, rougeur), influence du lieu, du climat, de la saison) ;

— sur les données de la biomicroscopie (de la conjonctivite papillaire à la forme folliculaire ou pseudo-folliculaire ou atrophique) ;

— sur la réponse au cromoglycate disodique [25, 26, 27] ;

— sur la positivité des tests intradermiques avec réaction syndromique oculaire, voire extra-oculaire.

Toutefois, les données cliniques, hors de la réaction syndromique qui n'est pas toujours obtenue, ne permettent pas de connaître la physiopathologie de la production locale des anticorps IgE dans les larmes. Ce phénomène est très important à évaluer quand on sait l'isolement anatomique et immunologique de l'œil.

Ainsi, sa précoce et intense exposition aux pneumallergènes peut expliquer que des phénomènes

immunologiques et allergologiques y soient électivement voire uniquement produits à l'exclusion de tous autres signes de diffusion extra-oculaire. On a ainsi pu mettre en évidence dans les larmes des IgE spécifiques pour certains allergènes [20, 21, 22, 23].

Dans ce travail, on s'est intéressé davantage au déroulement physiopathologique des phénomènes et en particulier à la comparaison entre les phénomènes de production d'IgE locale et à la réaction IgE générale cutanée (tests allergiques) ou sériques (Prist) pour démontrer l'intérêt de la mise en évidence d'IgE dans les cas où le diagnostic était cliniquement douteux. La comparaison entre les IgE des larmes et l'obtention de la réaction syndromique avait pour but d'évaluer la valeur de 2 méthodes comparatives, objective et subjective.

Les résultats indiquent que l'on peut évaluer la production locale dans les larmes dans un peu plus de la moitié des cas. Ce pourcentage relativement modeste est inférieur à ce que l'on observe dans une statistique générale de conjonctivite allergique. Cela tient d'une part aux limites de sensibilité de la méthode (ne dépassant pas pour la plupart des cas 0,5 U/ml) mais aussi à la qualité de l'échantillon qui était volontairement orientée vers des diagnostics cliniques difficiles ou douteux. Une étude plus complète mais moins intéressante du point de vue clinique aurait dû porter sur un groupe de patients atteints de conjonctivite allergique dont le diagnostic aurait été porté dans des conditions allant de l'évidence clinique au diagnostic douteux. En fait, le point de vue ici a été d'évaluer la valeur de cette méthode dans les cas où la clinique était insuffisante, ce qui explique le caractère non homogène de l'échantillon de malades, mais donne plus de valeur à la mise en évidence d'une production locale dans les cas difficiles.

Le test cutané reste le meilleur moyen de diagnostic de conjonctivite allergique lorsque la clinique et l'anamnèse sont faibles : sur les 77 patients suspects d'allergie, 52 ont des tests cutanés positifs, 39 ont une production locale et 24 montrent une élévation des IgE sériques. Une concordance entre les 3 tests n'est présente que dans 32 p. cent des cas. En effet, l'augmentation du taux sérique des IgE nécessite probablement la saturation de tous les récepteurs cellulaires locaux.

Et, très souvent, des manifestations allergiques localisées comme une conjonctivite ne sont pas en mesure de provoquer cette dernière en l'absence d'autres manifestations allergiques. Il faut noter toutefois que la production locale des IgE progresse dans le même sens que la positivité des tests cutanés.

Toutefois, même lorsque les tests sont peu positifs, on peut observer une concentration très élevée d'IgE dans les larmes. En ce qui concerne ces tests, nous avons recouru aux tests intradermiques qui sont en général les plus sensibles et utiles dans les formes d'allergie cutanée faible, comparés aux témoins surtout lorsqu'ils sont utilisés à des concentrations fortes. Les Prick tests jugés les plus fiables en allergie générale sont dans notre expérience peu utilisables pour le diagnostic d'allergie oculaire.

La comparaison entre la production locale et l'obtention de la réaction syndromique n'a pu être faite sur la totalité des cas. Pour 10 d'entre eux on n'a pas recherché systématiquement une réaction syndromique mais la comparaison dans les 47 cas restants (sur 77) permet d'établir qu'il y a concordance dans près de 2 cas sur 3 et qu'il y a un égal pourcentage de cas dans lesquels on note : soit une réaction syndromique avec absence de production locale, soit l'inverse. Ces résultats sont encourageants dans la mesure où ils montrent que la plupart du temps, les stigmates subjectifs et objectifs de l'hypersensibilité locale évoluent parallèlement. Dans les autres cas, ils semblent se compléter, d'où leur intérêt pratique quand l'un des deux manque.

Le taux élevé des résultats ininterprétables limite l'étude qui n'a pu prendre en compte que 57 p. cent des cas. Cette limitation est apparemment liée à deux facteurs :

— la *sensibilité insuffisante de la méthode*, lors des améliorations successives de cette méthode, on est passé d'une sensibilité de 0,5 U/ml en 1982 à 0,05 U/ml à la fin de 1984. Il n'est pas exclu que l'on arrive à un taux de 0,01 U/ml. La conséquence en est qu'il faudra évaluer avec une précision meilleure, le taux des IgE filtrées en dosant également l'albumine sérique. Auparavant, celle-ci a été considérée comme constante parce que la marge d'erreur de la technique était suffisamment élevée pour qu'il fut possible d'inclure, sans perturber l'interprétation des résultats, d'éventuelles variations de l'albumine sérique.

— *Taux très bas des IgE sériques*, ce sont les cas où les IgE filtrées sont soit inférieures au seuil de sensibilité soit de toute façon, très basses ; s'il y a une barrière hémato-lacrymale peu perméable, le résultat devient alors incertain. En attendant une amélioration de sensibilité de la méthode, on peut réduire le pourcentage des résultats ininterprétables en pratiquant le dosage au moment d'une exacerbation des signes fonctionnels de la conjonctivite. Ceci devrait permettre d'augmenter la perméabilité de la barrière, et donc d'élever le taux des IgE lacrymales et d'auto-riser ainsi leur dosage.

RÉFÉRENCES

1. Bloch-Michel E. — *Les conjonctivites allergiques*, *Encycl. méd.-chirur.*, Ophtalmologie, 1982, 21130 E-10, 12.
2. Bloch-Michel E. — L'allergie oculaire. *Ouest. méd.*, 1975, 28, 869.
3. Cabanieu G., Beziau J.H. — Etude comparative du taux des immunoglobulines dans diverses affections allergiques. *Rev. fr. Allergol.*, 1976, 12, 323.
4. Johansson S.G.O., Berg T. — Reaginic antibody levels in serum and secretions from patients with atopic diseases. *Allergy*, 1974, 29, 25.
5. Johansson S.G.O., Bennich H.H. — The clinical impact of the discovery of IgE. *Ann. Allergy*, 1982, 48, 325.
6. Bloch-Michel E., Carton J.P., Herman D., Campinchi R. — Evaluation du taux sérique des immunoglobulines E totales en cours des affections allergo-immunologiques de l'œil. *Arch. Ophtalmol.*, 1973, 33, 565.
7. Dry J., Herman D., Carton J.P., Bloch-Michel E. — Immunoglobulines E sériques et maladies allergiques. *Ann. Méd. interne*, 1974, 125, 145.
8. Arbesman C.E. — Introduction. In : R. Evans III, *Advances in diagnosis of allergy : RAST*, 1 vol., pp. 3-5. Miami, Symposia specialists, 1975.
9. Berg T., Johansson S.G.O. — Allergy diagnosis with the radio-allergosorbent test. A comparison with the results of skin and provocation tests in an unselected group of children with asthma and hay fever. *J. Allergy. clin. Immunol.*, 1974, 54, 209.
10. Sullivan A.L., Grimley P.M., Metzger H. — Electron microscopic localization of immunoglobulin E on the surface membrane of human basophils. *J. exp. Med.*, 1971, 134, 1403.
11. Bloch-Michel E., Audoin-Berrault J., Diebold J., Herman D., Dry J., Campinchi R. — Etude en immuno fluorescence des plasmocytes de la conjonctive allergique en particulier des cellules formatrices des immunoglobulines E (IgE). *Arch. Ophtalmol.*, 1977, 37, 89.
12. Allansmith M.R., Hahn G.S., Simon M.A. — Tissue, tear and serum IgE concentrations in vernal conjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.*, 1976, 81, 506.
13. Allansmith M.R., Baird R.S. — Percentage of degranulated mast cells in vernal conjunctivitis and papillary conjunctivitis associated with contact lens wear. *Am. J. Ophthalmol.*, 1981, 91, 71.
14. Brauninger G., Centifano Y.M. — Immunoglobulins E in tears. *Am. J. Ophthalmol.*, 1971, 72, 558.
15. Allansmith M.R., Hahn G.S., Simon M.A. — Tissue, tear and serum IgE concentration in vernal conjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.*, 1976, 4, 506.
16. Warnet V.N., Liotet S. — Production d'anticorps dans les larmes : diagnostic immunologique. *Rev. fr. Lab.*, 1981, 94, 13.
17. Liotet S., Cochet P., Warnet V.N., Sainte-Laudy J. — Production locale d'immunoglobuline E dans la conjonctivite allergique. *Bull. Soc. Ophtalmol. Fr.*, 1982, 82, 17.
18. Liotet S., Warnet V.N., Sainte-Laudy J., Arrata M., Hartmann C. — Local tear production of immunoglobulin E in manifestations of allergic conjunctivitis. *J. fr. Ophtalmol.*, 1982, 5, 401.
19. Liotet S., Warnet V.N., Arrata M. — Lacrymal immunoglobulin E and allergic conjunctivitis. *Ophthalmologica*, 1983, 186, 4.
20. Sopolinsky D., Samra Z., Zavaro A., Barismak Y. — Allergen specific immunoglobulin E antibodies in tears and serum of vernal conjunctivitis patients. *Int. Arch. Allergy appl. Immunol.*, 1984, 75, 317-321.
21. Esposito G., Cocco G., Fidanza V., Salvatore M. — Specific IgE in the lacrymal secretion : a comparative evaluation with serum levels. *Radiol. med. (Torino)*, 1980, 66, 853.
22. Warnet V.N., Liotet S. — Immunoglobulines E lacrymales spécifiques et allergie conjonctivale. *Bull. Mem. Soc. fr. Ophtalmol.*, 1983, 94, 35.
23. Ballou M., Mendelson L. — Specific immunoglobulin E antibodies in tear secretions of patients with vernal conjunctivitis. *J. Allergy. clin. Immunol.*, 1980, 66, 112.
24. Liotet S., Warnet V.N., Schroeder A. — Etude de la barrière hémato-lacrurale humaine normale. *J. fr. Ophtalmol.*, 1982, 5, 707-710.
25. Kazdan J.J., Crawford J.S., Langer M., Mac Donald A.L. — Sodium cromoglycate (Intal) in the treatment of vernal kerato conjunctivitis and allergic conjunctivitis. *Can. J. Ophthalmol.*, 1976, 11, 300-311.
26. Lindsay-Miller A.C.M. — Group comparative trial of 2 % sodium cromoglycate (Opticron) with placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Clin. Allergy*, 1979, 9, 271.
27. Hyvarinen L. — Sodium cromoglycate in the management of vernal and chronic allergic conjunctivitis. *Int. Ophthalmol.*, 1979, 1, 129.

■ ■ ■