



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2011) xxx-xxx

REVUE FRANÇAISE
D'
Allergologie

Relation entre les tests cutanés, les IgE spécifiques et les tests de provocation bronchique

Relation between allergen skin sensitivity, allergen specific IgE titer and bronchial provocation tests

C. Barnig*, F. de Blay

Pôle de pathologie thoracique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, nouvel Hôpital Civil, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg, France

Résumé

Le test de provocation bronchique (TPB) spécifique est un modèle expérimental d'asthme allergique. Lors d'un TPB, une grande variabilité interindividuelle de la réponse bronchique à l'allergène existe. Différents facteurs prédictifs ont été étudiés. Il a été rapporté que le seuil de sensibilité bronchique à l'allergène lors de TPB est relié à l'hyperréactivité bronchique non spécifique, et également au seuil cutané à l'allergène. Des données contradictoires ont également été rapportées. La discordance de ces travaux est certainement liée, en outre, à la complexité et l'hétérogénéité des méthodologies des TPB utilisées, mais également à l'absence de standardisation des extraits allergéniques utilisés lors des études anciennes.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Test de provocation bronchique ; Réponse bronchique immédiate ; Réponse bronchique retardée ; Hyperréactivité bronchique non spécifique ; Seuil cutané à l'allergène ; IgE spécifiques

Abstract

The bronchial allergen-challenge test (BCT) is a validated model of allergic asthma. During BCTs, there exist a variability of the induced bronchial response to the allergen. Different predictive factors have been studied. Skin sensitivity to allergen and non-specific hyper-responsiveness have been related to the allergen bronchial sensitivity during bronchial allergen-challenge tests. Conflicting data has also been reported. Discrepancy may be explained by challenge procedures that differ between research laboratories and non standardized allergen extracts used in earlier studies.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Bronchial allergen challenge test; Early asthmatic response; Late asthmatic response; Non-specific hyperresponsiveness; Allergen skin test endpoint; Specific IgE

1. Introduction

Le test de provocation bronchique (TPB) à l'allergène est un modèle expérimental d'asthme allergique qui permet d'étudier la réponse bronchique à l'allergène. Les premiers tests de provocation respiratoire à un allergène ont été décrits à la fin du XIX^e siècle par Charles Blackley [1] dans le but de documenter l'étiologie à l'époque controversée de la rhinite et de l'asthme allergique. C'est Tiffeneau en 1959, qui décrit la première

méthode quantitative d'exposition bronchique à des doses progressivement croissantes d'allergènes [2]. Dans les années 1970, les TPB étaient utilisés pour le diagnostic des maladies respiratoires allergiques. Les tests d'inhalation ont ainsi permis de confirmer la responsabilité des acariens dans l'asthme à la poussière domestique [3] ou encore de démontrer l'existence de sensibilisations bronchiques aux blattes [4]. Le TPB a été utilisé par la suite par Pepys et Hutchcroft pour poser le diagnostic d'asthme professionnel [5]. Progressivement, l'intérêt des TPB dans le diagnostic a diminué en raison de l'amélioration considérable des techniques de tests cutanés, de la découverte des IgE [6] et de la mise en application des techniques de mesures de leurs taux sériques [7]. Les indications des TPB ont

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : cindy.barnig@chru-strasbourg.fr (C. Barnig).

ainsi beaucoup évolué ces dernières années. Cette procédure reste de réalisation complexe mais peut être standardisée [8,9].

À l'heure actuelle, le TPB allergénique est surtout utilisé en recherche clinique, soit à visée physiopathologique pour mieux comprendre les mécanismes de la maladie asthmatique, soit à visée thérapeutique pour évaluer l'efficacité de nouvelles molécules antiasthmatiques ou d'une désensibilisation à l'allergène [10]. Nous avons ainsi étudié l'effet du formaldéhyde [11] et des endotoxines sur la réponse bronchique immédiate [12] et également l'importance de la taille des particules portant les allergènes lors de TPB allergéniques [13,14].

Le TPB garde néanmoins un intérêt diagnostique, surtout en pathologie professionnelle, où encore aujourd'hui il est parfois la seule investigation permettant d'établir formellement un diagnostic étiologique [15].

2. Facteurs prédictifs de la réponse bronchique lors du TPB allergénique

Lors du TPB, une réponse obstructive bronchique peut être obtenue après inhalation d'un allergène vis-à-vis duquel le sujet a développé une réponse immunologique médiée par les IgE. Cette obstruction bronchique survient immédiatement après l'exposition allergénique (réponse immédiate). Il existe une grande variabilité interindividuelle de cette réponse bronchique immédiate à l'allergène, en termes de sensibilité bronchique à l'allergène ainsi qu'en termes d'intensité de la réponse. Chez certains sujets, une seconde phase d'obstruction bronchique peut survenir quelques heures après cette première phase (réponse retardée).

Un lien entre la réponse bronchique immédiate à l'allergène et l'hyperactivité bronchique non spécifique (HRBNS) a été mis en évidence [16–20]. Différents travaux ont démontré que le seuil de sensibilité bronchique à l'allergène était corrélé négativement au degré d'HRBNS. Ces résultats ont depuis été confirmés par des travaux plus récents [21,22].

En 1975, Bryant et al. [23] rapportent une corrélation entre la sensibilité cutanée à divers allergènes (*D. pteronyssinus*, pollens de graminées, pollens de plantain et *A. fumigatus*) et la sensibilité bronchique à ces allergènes. Par la suite, plusieurs études dans les années 1970 et début des années 1980 retrouvent des résultats similaires pour les allergènes d'acariens [24–26] et les allergènes de chat [18]. Dans ce sens, Cockcroft et al. ont étudié en 1979 la relation entre le seuil de réactivité bronchique à l'allergène, le degré de réactivité bronchique non spécifique à l'histamine et le seuil cutané à l'allergène lors de TPB allergéniques [19]. Ils ont proposé par la suite une équation mathématique permettant de prédire la sensibilité bronchique à l'allergène lors d'un test d'inhalation, en tenant compte de la réactivité bronchique à l'histamine et de la sensibilité cutanée à l'allergène [27]. Depuis, cette équation est admise comme élément prédictif majeur de la réponse bronchique immédiate à l'allergène et figure dans les recommandations de standardisation des TPB de l'European Respiratory Society (ERS) [8] et de l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) [28].

De nombreux travaux contradictoires ont également été publiés [21,22,29–34]. En utilisant un extrait d'allergène d'acariens récent [21] ou un extrait d'allergène majeur d'acarien purifié (*Der p 1*) [22], il n'existe pas de corrélation significative observable. De même, pour les allergènes de chat, aucune liaison n'est observée [33]. La sensibilité cutanée à l'allergène est néanmoins définie de façon différente dans chaque étude, rendant l'interprétation et la comparaison de ces résultats délicats.

Début des années 1970, différents auteurs rapportent que des malades avec des taux élevés d'IgE spécifiques avaient tendance à développer une réponse bronchique après inhalation de plus faibles doses d'extraits allergéniques [35,36]. Bryant et al. [23] en 1975 exposent également une liaison significative inverse entre le taux d'IgE spécifiques et le seuil de réactivité bronchique lors de TPB allergéniques. Ces résultats sont confortés en 1977 par le travail de Pauli et al. [24] lors de TPB à *D. pteronyssinus*. Néanmoins, le rôle des IgE spécifiques circulantes n'a à l'heure actuelle qu'un rôle très limité comme facteur prédictif de la réponse bronchique à l'allergène lors de TPB.

Les facteurs prédictifs de la réaction retardée ne sont, eux également, pas clairement définis et la plupart des travaux ont rapporté des résultats contradictoires [37,38]. La quantité d'allergène, et le degré de sensibilisation allergique (seuil cutané à l'allergène, IgE spécifiques) ont été proposés [39].

3. Conclusion

Des données contradictoires existent dans la littérature en ce qui concerne la relation entre le seuil cutané à l'allergène et les IgE spécifiques circulantes avec la réponse bronchique à l'allergène lors de TPB. La discordance de ces travaux est certainement liée à la complexité et l'hétérogénéité des méthodologies des TPB utilisées, mais également à l'absence de standardisation des extraits allergéniques utilisés lors de travaux plus anciens.

Conflit d'intérêt

Absence de conflits d'intérêts.

Références

- [1] Blackley C. Experimental researches on the course and nature of catarrhus aestivus (hay-fever or hay-asthma). London: Bailliere, Tindal and Cox; 1873.
- [2] Tiffeneau R. Quantitative research on bronchoconstrictor mediators produced by continuous inhalation of allergens. *Pathol Biol (Paris)* 1959;7: 2293–310.
- [3] Pauli G, Bessot J, Guisard G, Roegel EPO. Importance clinique des acariens chez les asthmatiques allergiques à la poussière domestique. Résultats des tests de provocation ventilatoire. *Rev Fr Allergol* 1972;141–53.
- [4] Kang B. Study on cockroach antigen as a probable causative agent in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:357–65.
- [5] Pepys J, Hutchcroft BJ. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1975;112:829–59.
- [6] Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-e-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 1967;99:1187–98.

- [7] Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Allergen-binding activity of gamma-e, gamma-g and gamma-a antibodies in sera from atopic patients. In vitro measurements of reaginic antibody. *J Immunol* 1967;98:490-501.
- [8] Sterk PJ, Fabbrì LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report working party standardization of lung function tests, european community for steel and coal. Official statement of the european respiratory society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:53-83.
- [9] Melillo G, Bonini S, Cocco G, Davies RJ, de Monchy JG, Frolund L, et al. Eaaci provocation tests with allergens. Report prepared by the european academy of allergology and clinical immunology subcommittee on provocation tests with allergens. *Allergy* 1997;52:1-35.
- [10] Hansel TT, Erin EM, Barnes PJ. The allergen challenge. *Clin Exp Allergy* 2002;32:162-7.
- [11] Casset A, Marchand C, Purohit A, le Calve S, Uring-Lambert B, Donnay C, et al. Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. *Allergy* 2006;61:1344-50.
- [12] Sohy C, Pons F, Casset A, Chesnard MP, Lieutier-Colas F, Meyer P, et al. Low-dose endotoxin in allergic asthmatics: effect on bronchial and inflammatory response to cat allergen. *Clin Exp Allergy* 2006;36:795-802.
- [13] Casset A, Purohit A, Birba E, Chenard MP, Uring-Lambert B, Bahram S, et al. Bronchial challenge test in asthmatics sensitized to mites: role of particle size in bronchial response. *J Aerosol Med* 2007;20:509-18.
- [14] Lieutier-Colas F, Purohit A, Meyer P, Fabries JF, Kopferschmitt MC, Dessanges JF, et al. Bronchial challenge tests in patients with asthma sensitized to cats: the importance of large particles in the immediate response. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1077-82.
- [15] Beach J, Russell K, Blitz S, Hooton N, Spooner C, Lemiere C, et al. A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest* 2007;131:569-78.
- [16] Killian D, Cockcroft DW, Hargreave FE, Dolovich J. Factors in allergen-induced asthma: relevance of the intensity of the airways allergic reaction and non-specific bronchial reactivity. *Clin Allergy* 1976;6:219-25.
- [17] Bryant DH, Burns MW. Bronchial histamine reactivity: its relationship to the reactivity of the bronchi to allergens. *Clin Allergy* 1976;6:523-32.
- [18] Neijens HJ, Degenhart HJ, Raatgeep HC, Kerrebijn KF. Study on the significance of bronchial hyperreactivity in the bronchus obstruction after inhalation of cat dander allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:507-15.
- [19] Cockcroft DW, Ruffin RE, Frith PA, Cartier A, Juniper EF, Dolovich J, et al. Determinants of allergen-induced asthma: dose of allergen, circulating ige antibody concentration, and bronchial responsiveness to inhaled histamine. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:1053-8.
- [20] Zuidema P. Value of inhalation tests in bronchial asthma. *Respiration* 1969;26(Suppl.):141-50.
- [21] Haugaard L, Iversen M, Dahl R. Predictors of early- and late-phase reactions to bronchial allergen challenge. *Allergy* 1997;52:999-1004.
- [22] van der Veen MJ, Lopuhaa CE, Aalberse RC, Jansen HM, van der Zee JS. Bronchial allergen challenge with isolated major allergens of dermatophagoides pteronyssinus: the role of patient characteristics in the early asthmatic response. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:24-31.
- [23] Bryant DH, Burns MW, Lazarus L. The correlation between skin tests, bronchial provocation tests and the serum level of ige specific for common allergens in patients with asthma. *Clin Allergy* 1975;5:145-57.
- [24] Pauli G, Bessot JC, Thierry R, Lamensans A. Correlation between skin tests, inhalation tests and specific ige in a study of 120 subjects allergic to house dust and dermatophagoides pteronyssinus. *Clin Allergy* 1977;7:337-45.
- [25] Crimi E, Brusasco V, Losurdo E, Crimi P. Predictive accuracy of late asthmatic reaction to dermatophagoides pteronyssinus. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:908-13.
- [26] Schultze-Werninghaus G. Comparison of standardized skin and provocation tests with rast and histamine release from leukocytes in bronchial asthma. *Allergy* 1980;35:259-61.
- [27] Cockcroft DW, Murdock KY, Kirby J, Hargreave F. Prediction of airway responsiveness to allergen from skin sensitivity to allergen and airway responsiveness to histamine. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:264-7.
- [28] Melillo G, Aas K, Cartier A, Davies RJ, Debelic M, Dreborg S, et al. Guidelines for the standardization of bronchial provocation tests with allergens. An update by an international committee. *Allergy* 1991;46:321-9.
- [29] Ravensberg AJ, van Rensen EL, Grootendorst DC, de Kluijver J, Diamant Z, Ricciardolo FL, et al. Validated safety predictions of airway responses to house dust mite in asthma. *Clin Exp Allergy* 2007;37:100-7.
- [30] Van Lookeren C, Knol K, De Vries K. House dust provocation in children. *Scand J Respir Dis* 1969;50:76-85.
- [31] Businco L, Borsetto-Menghi AM, Lucarelli S, Frediani T, Salvati L, Businco E. Intradermal skin tests with dermatophagoides pteronyssinus in asthmatic children: correlation with specific ige and bronchial provocation tests. *Clin Allergy* 1979;9:459-63.
- [32] Bowton DL, Fasano MB, Bass DA. Skin sensitivity to allergen does not accurately predict airway response to allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:207-11.
- [33] Sicherer SH, Wood RA, Eggleston PA. Determinants of airway responses to cat allergen: comparison of environmental challenge to quantitative nasal and bronchial allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:798-805.
- [34] Muller BA, Leick CA, Smith RM, Suelzer MT, Richerson HB. Comparisons of specific and nonspecific bronchoprovocation in subjects with asthma, rhinitis, and healthy subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:758-72.
- [35] Berg T, Bennich H, Johansson SG. In vitro diagnosis of atopic allergy. I. A comparison between provocation tests and the radioallergosorbent test. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1971;40:770-8.
- [36] Ahlstedt S, Eriksson N, Lindgren S, Roth A. Specific ige determination by rast compared with skin and provocation tests in allergy diagnosis with birch pollen, timothy pollen and dog epithelium allergens. *Clin Allergy* 1974;4:131-40.
- [37] O'Byrne PM, Dolovich J, Hargreave FE. Late asthmatic responses. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:740-51.
- [38] Machado L, Stalenheim G. Factors influencing the occurrence of late bronchial reactions after allergen challenge. *Allergy* 1990;45:268-74.
- [39] Boulet LP, Roberts RS, Dolovich J, Hargreave FE. Prediction of late asthmatic responses to inhaled allergen. *Clin Allergy* 1984;14:379-85.