

CORRÉLATION ENTRE LES IgE SÉRIQUES TOTALES, LES TESTS CUTANÉS ET LES TESTS DE PROVOCATION CHEZ 76 ENFANTS ASTHMATIQUES

M. TAUSANOV *

RÉSUMÉ

L'auteur rapporte les résultats d'une étude corrélative entre d'une part les tests cutanés et les tests de provocation et d'autre part, les IgE sériques totales. L'étude concerne 76 enfants asthmatiques, 48 garçons et 28 filles âgés de 3 à 15 ans. Le dosage des IgE et les tests cutanés ont été effectués chez tous les enfants, les tests de provocation chez 30 enfants âgés de 6 à 15 ans. On a constaté une concordance de 83 p. cent entre le résultat des tests cutanés et le taux des IgE sériques totales. Le taux des IgE croît parallèlement à l'intensité de la réaction cutanée et au nombre des allergènes sensibilisant la peau. La poussière de maison et surtout le *Dermatophagoides pteronyssinus* représente l'allergène dominant, aussi bien selon sa fréquence que selon son potentiel antigénique, les taux d'IgE les plus élevés correspondant aux intra-dermoréactions positives à *Dermatophagoides pteronyssinus*. La corrélation entre les tests ventilatoires et les taux augmentés d'IgE totales est de 79 p. cent. Là aussi, l'allergie à la poussière de maison apparaît prédominante. Enfin, la comparaison des trois critères a révélé une concordance de 50 p. cent. Bien que le RIST constitue une épreuve valable pour le dépistage ou la confirmation d'une atopie, son association aux tests cutanés permet une meilleure approche du diagnostic étiologique d'un asthme. Mais la méthode isolée ne peut remplacer ni les tests de provocation ni le RAST.

SUMMARY

Correlation between skin tests, inhalation tests and serum IgE levels in 76 asthmatic children. — A comparative investigation of the results of skin tests, RIST and bronchial provocation tests was undertaken on 76 asthmatic children, aged 3 to 15 years. The serum IgE levels and skin tests were performed in all of them, while the provocation inhalative tests could be performed in only 30 children, owing to the lack of cooperation on the part of the rest. Results of intracutaneous tests and RIST showed agreement in 83 per cent of children. The serum IgE and incidence of children with raised IgE were proportional to the intensity of the skin reaction and to the number of allergens to which the patient reacted. House dust allergens proved to be dominant in prevalence as well as in their antigenic potency. *Dermatophagoides pteronyssinus* coincided with the highest serum IgE concentrations found in the series. One third of the investigated children showed negative bronchial provocation tests. The phenomenon has been thoroughly discussed and the author offers a plausible assumption that it could be partly due to the hyposensitization treatment received by some of the patients. 79 per cent of children with positive provocation tests showed raised serum IgE levels. The prevalence of house dust allergens was proved by this investigation. A total concordance between the three parameters was found in 50 per cent of the investigated children. The present results indicate that RIST is a valuable supplement of the usual allergological investigations but it cannot replace neither RAST nor provocative tests.

Les tests cutanés et les tests de provocation par inhalation d'allergène comportent des limites bien connues. Les tests cutanés sont de réalisation et d'interprétation parfois difficiles chez le nourrisson et le très jeune enfant. Même au-delà de cet âge ils ne permettent pas toujours des diagnostics précis, car le sérum des sujets allergiques peuvent contenir une quantité non négligeable de réagines diverses dont la

plupart ne correspondent pas à une sensibilité active sur le plan clinique [5, 25]. Les tests de provocation par voie respiratoire constituent un témoin moins faillible [45]. Mais, eux aussi, sont plus difficilement utilisables chez les enfants au-dessous de 5 ans et l'étude des malades prend beaucoup de temps, étant donné le grand nombre de tests de provocation nécessaires et la difficulté de pratiquer et d'appré-

* Hôpital de Pneumologie infantile de la Faculté de Médecine, SKOPJE (Yougoslavie).

Accepté le 26 juin 1979.

TAUSANOV M. — Corrélation entre les IgE sériques totales, les tests cutanés et les tests de provocation chez 76 enfants asthmatiques. *Rev. franç. Allergol.*, 1979, 19, (n° 3), 145-152.

cier de tels tests en raison de la symptomatologie présente [1, 30, 41].

Le dosage d'IgE sériques spécifiques met en évidence des anticorps circulants vis-à-vis de la plupart des allergènes courants et un test positif peut être en faveur d'une allergie significative du point de vue clinique. Grâce à l'utilisation conjointe des tests cutanés et du RAST, on peut souvent éviter les laborieux tests de provocation [18, 25] tout en sachant bien que le sérum et la peau ne reflètent pas forcément la sensibilisation de l'appareil respiratoire. Le RAST apparaît donc actuellement comme un complément précieux dans le diagnostic d'un asthme [35]. Mais c'est une méthode très coûteuse, ce qui rend son usage assez limité.

Le dosage d'IgE sériques totales par le RIST étant moins coûteux, le présent travail se propose de déterminer chez un groupe d'enfants asthmatiques, s'il existe une corrélation entre les taux d'IgE totales circulantes d'une part et les tests intradermiques et de provocation d'autre part.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'étude concerne 76 enfants asthmatiques, 48 garçons et 28 filles, âgés de 3 à 15 ans. Chez tous, on a effectué le dosage des IgE sériques totales et les tests cutanés. Les tests de provocation par inhalation d'allergène n'ont pu être réalisés que chez 30 enfants, âgés de 6 à 15 ans.

Les tests cutanés ont été pratiqués par injections intradermiques sur la face antérieure de l'avant-bras. On a utilisé les pneumallergènes standards (poussière de maison, pollens, poils d'animaux, moisissures et bactéries) de l'Institut d'Immunobiologie de Belgrade et l'extrait de *Dermatophagoides pteronyssinus* de l'Institut d'Immunologie de Zagreb. La réaction se lit entre la dixième et la quinzième minute. Les dimensions de la papule et de l'érythème reflètent

en principe l'intensité de la sensibilisation du malade à l'allergène en cause. Les tests entraînant une réaction avec une papule d'au moins 5 mm et toujours plus importante que le témoin sont considérés comme faiblement positifs (+), une papule de 10 mm est considérée comme nettement positive (++) et la réaction papuleuse supérieure à 10 mm et avec des pseudopodes est considérée comme la plus intense (+++).

Les tests de provocation par inhalation ont été effectués avec les mêmes pneumallergènes, sauf les *Dermatophagoides pteronyssinus*, dont on ne disposait pas. On utilise des extraits de concentrations croissantes (de 250 à 4 000 PNU/ml) ce qui permet de déterminer la quantité minimale d'allergène capable de provoquer un bronchospasme. Le bronchospasme a été apprécié par la chute du VEMS (15 p. cent étant le seuil pour la dose liminaire d'allergène) ou par l'augmentation de la résistance des voies aériennes mesurée par pléthysmographe corporel à volume constant de Jaeger.

La concentration des IgE a été mesurée par la méthode radio-immunologique en phase solide (RIST) à l'aide des réactifs Phadebas (Pharmacia, Uppsala). Les chiffres actuellement considérés comme normaux (inférieurs ou égaux à 300 UI/ml) sont en accord avec les résultats personnels qui ont été publiés précédemment [42].

RÉSULTATS

TAUX D'IgE SÉRIQUES TOTALES EN FONCTION DE L'INTENSITÉ DE LA RÉACTION CUTANÉE (tableau I)

12 sur les 76 enfants asthmatiques étudiés avaient des intradermoréactions négatives. 3 parmi eux avaient des IgE sériques totales augmentées, un enfant atteignant même le taux de 3 190 UI/ml.

Dans le groupe d'enfants présentant une faible

TABLEAU I

TAUX D'IgE SÉRIQUES TOTALES EN FONCTION DE L'INTENSITÉ DE LA RÉACTION CUTANÉE

INTENSITÉ	ENFANTS ÉTUDIÉS	IgE AUGMENTÉES	RAPPORT	$\bar{x}$ (VALEURS EXTRÊMES)	P
Tests négatifs	12	3	0,25	368 (28 - 3 190)	
+	27	22	0,81	789 (26 - 5 280)	> 0,05
++	22	16	0,73	757 (53 - 3 168)	> 0,05
+++	15	15	1	1 850 (243 - 6 336)	< 0,05 < 0,001

intensité de la réaction intradermique (+), les IgE sériques totales ont été élevées au-delà de la valeur normale dans 81 p. cent des cas (22/27). Ce pourcentage est évidemment beaucoup plus grand que dans le groupe négatif mais la différence entre leurs moyennes (789 UI et 368 UI/ml) n'est pas significative ($p > 0.05$).

Dans le groupe avec des tests cutanés nettement positifs (++), la concordance entre les deux critères était de 73 p. cent (16/22). Là aussi la moyenne de 757 UI/ml n'était pas significativement plus élevée que celle du groupe négatif.

Enfin, cette corrélation était de 100 p. cent dans le groupe d'enfants ayant une réaction cutanée fortement positive (+++), leurs taux d'IgE totales étant augmentés d'une façon considérable, la moyenne de 1 850 UI/ml est significativement plus grande que celle du groupe négatif ($p < 0.01$) aussi bien que celles des groupes positifs à réaction moins marquée ($p < 0.05$).

La distribution des valeurs individuelles d'IgE sériques totales en fonction de la réaction cutanée est rapportée sur l'histogramme de la figure 1.

TAUX D'IgE TOTALES EN FONCTION DU NOMBRE DES ALLERGÈNES (tableau II)

78 p. cent des enfants montrant une monosensibilité avaient des IgE totales augmentées, tandis que ce pourcentage était de 85 p. cent chez les enfants sensibilisés à deux ou plusieurs allergènes (fig. 2). La différence entre les moyennes de ces deux groupes (342 UI/ml et 1 247 UI/ml) était hautement significative ($p < 0.001$).

TAUX D'IgE SÉRIQUES TOTALES EN FONCTION DU TYPE D'ALLERGÈNE (tableaux III et IV)

Dans cette partie de l'étude, on a tenté de rechercher les corrélations qui pouvaient exister entre les taux des IgE sériques totales et le type d'allergène étudié (fig. 3). Elle ne permet évidemment pas elle-même de tirer de conclusions statistiques, étant donné l'étroitesse des échantillons explorés, la polysensibilisation souvent associée et la dispersion des valeurs individuelles. Néanmoins, on peut constater que la poussière de maison se présente comme le plus important des allergènes, tant selon la fréquence que selon les taux d'IgE globales correspondantes. 82 p. cent (52/64) des enfants étudiés étaient sensibilisés aux allergènes de la poussière de maison. 87 p. cent (45/52) d'entre eux montraient des taux élevés d'IgE sériques totales, leur valeur moyenne étant plus grande que celles correspondant à d'autres pneumallergènes. Le *Dermatophagoides pteronyssinus* apparaît de loin l'allergène qui donne les élévations les plus importantes des IgE.

Les tests de provocation par inhalation de l'allergène étaient effectués chez 30 enfants, ils ont tous

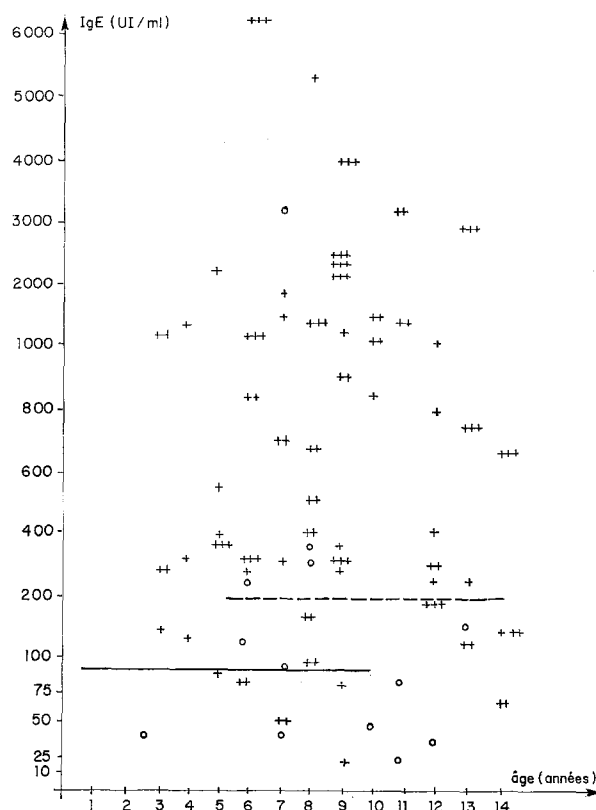


FIG. 1. — Histogramme de répartition des valeurs individuelles d'IgE sériques totales en fonction de l'intensité de la réaction cutanée : 95^e percentile du groupe témoin personnel en trait plein, 95^e percentile du groupe de référence de Kjellman [27] en pointillés.

été négatifs. La comparaison entre les tests de provocation négatifs et les IgE totales est rapportée sur le tableau V.

TESTS DE PROVOCATION ET IgE TOTALES (tableaux V et VI)

15 sur les 19 enfants aux tests de provocation positifs avaient des taux augmentés d'IgE circulantes. Il existe, donc une concordance de 79 p. cent. L'étude du taux d'IgE sériques totales en fonction du type d'allergène s'est heurtée aux mêmes obstacles que ceux qui ont rendu impossible une interprétation statistique des résultats de l'étude cherchant à établir une corrélation entre le RIST et les tests cutanés.

TESTS CUTANÉS, TEST DE PROVOCATION ET IgE SÉRIQUES TOTALES (tableau VII)

On a trouvé une corrélation positive chez 15 enfants (50 p. cent) et une corrélation négative chez un enfant. Chez 13 enfants, sans corrélation complète entre les trois paramètres étudiés, on peut faire les constatations résumées sur le tableau VIII.

TABLEAU II

TAUX D'IgE SÉRIQUES TOTALES EN FONCTION DU NOMBRE DES ALLERGÈNES

RÉSULTATS DE TESTS CUTANÉS	ENFANTS ÉTUDIÉS	IgE AUGMENTÉES	RAPPORT	$\bar{x}$ (VALEURS EXTRÊMES)	P
Polysensibilité	45	38	0,85	1 247 (26 - 6 336)	< 0,001
Monosensibilité	19	15	0,78	342	
Négatifs	12	3	p < 0,001	(53 - 1 430)	
			0,25	368	
				(28 - 3 190)	
Total	76	56	0,75	740 (26 - 6 336)	

TABLEAU III

TAUX D'IgE SÉRIQUES TOTALES EN FONCTION DU TYPE D'ALLERGÈNE CHEZ 57 ENFANTS

ALLERGÈNE	ENFANTS SENSIBILISÉS A UN SEUL ALLERGÈNE	IgE AUGMENTÉES	$\bar{x}$ (VALEURS EXTRÊMES)	P	ENFANTS POLYSENSIBILISÉS (L'ALLERGÈNE MAJEUR PEUT ÊTRE DISTINGUÉ)	IgE AUGMENTÉES	$\bar{x}$ (VALEURS EXTRÊMES)	P
Poussière de maison	30	27	817 (53-5 280)		6	5	1 990 (69-4 013)	
<i>Dermatophagoides pteronysinus</i>	1	1	1 430		8	8	220 (396-6 336)	
Pollens	7	5	353 (95-530)	> 0,05	4	4	1 722 (638-2 640)	
Moississures	—	—	—		1	17	116	
Total	38	33	880 (53-5 280)		19	—	1 605 (69-4 013)	< 0,01

TABLEAU IV

TAUX D'IgE SÉRIQUES TOTALES CHEZ 7 ENFANTS
PRÉSENTANT UNE POLYSENSIBILISATION DE LA MÊME INTENSITÉ

ALLERGÈNES	NBRE DE CAS	IgE AUGMENTÉES	$\bar{x}$ (VALEURS EXTRÊMES)
Poussière, pollens	2	1	212 (84-340)
Poussière, bactéries	1	1	242
Poussière, pollens, moississures	2	—	107 (26-187)
Poussière, poils, moississures	1	1	2 112
Poussière pollens, bactéries, moississures	1	1	1 056
Total	7	4	746 (26-2 112)

TABLEAU V

TESTS DE PROVOCATION NÉGATIFS ET IgE SÉRIQUES TOTALES
CHEZ 11 ENFANTS

TAUX D'IgE	NBRE DE CAS	$\bar{x}$ (VALEURS EXTRÊMES)	SOUS TRAITEMENT (HYPOSENSIBI- LISATION)
Normaux	4	116 (54-148)	3
Modérément augmentés	4	285 (240-360)	1
Fortement augmentés	3	2 553 (950-5 280)	—

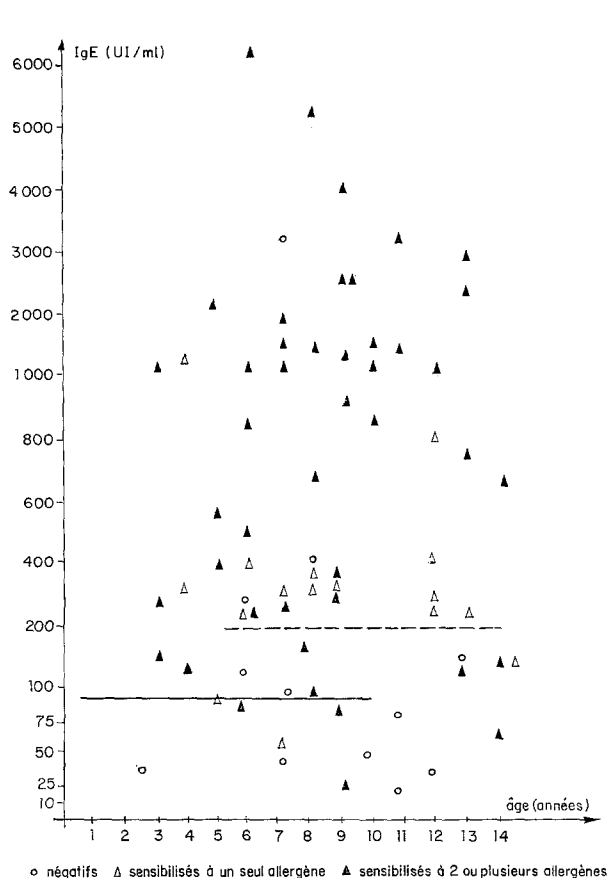


FIG. 2. — Histogramme de répartition des valeurs individuelles d'IgE sériques totales en fonction du nombre des allergènes : 95^e percentile du groupe témoin personnel en trait plein, 95^e percentile du groupe de référence de Kjellman [27] en pointillés.

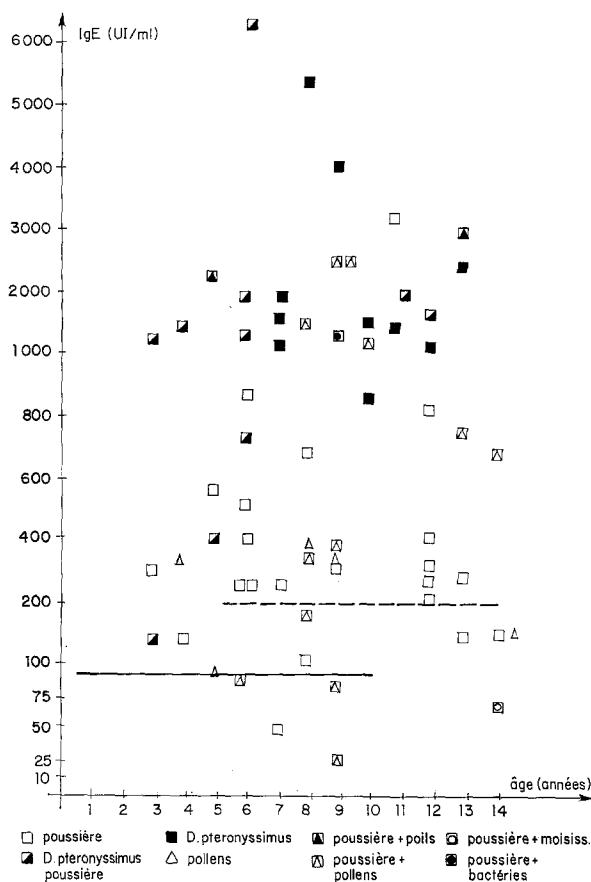


FIG. 3. — Histogramme de répartition des valeurs individuelles d'IgE sériques totales en fonction du type d'allergène : 95^e percentile du groupe témoin personnel en trait plein, 95^e percentile du groupe de référence de Kjellman [27] en pointillés.

TABLEAU VI

TESTS DE PROVOCATION POSITIFS ET IgE SÉRIQUES TOTALES CHEZ 19 ENFANTS

TAUX d'IgE SÉRIQUES TOTALES	NBRE DE CAS	$\bar{x}$ (VALEURS EXTRÊMES)	SENSIBILITÉ A UN SEUL ALLERGÈNE			SENSIBILITÉ A 2 ALLERGÈNES	
			Poussière de maison	Moisissures	Pollens	Poussière et moisissures	Poussière et bactéries
Normaux	4	111 (26-200)	2 (69-200)	1 (40)	—	—	1 (26)
Modérément augmentés	7	560 (238-845)	6 $\bar{x} = 545$ (238-845)	—	1 (638)	—	—
Fortement augmentés	8	1 633 (1 156-2 950)	5 $\bar{x} = 1 840$ (1 162-2 640)	2 $\bar{x} = 2 003$ (1 056-2 950)	—	1 (1 056)	—
Total	19	798 (26-2 950)	13 $\bar{x} = 840$ (69-2 640)	3 $\bar{x} = 1 348$ (40-2 950)	1 (638)	1 (1 056)	1 (26)

TABLEAU VII

TESTS CUTANÉS, TESTS DE PROVOCATION
ET IgE SÉRIQUES TOTALES CHEZ 16 ENFANTS

	TESTS CUTANÉS	TESTS DE PROVOCATION	IgE SÉRIQUES TOTALES
Corrélation complète (16 cas) :			
— 15 cas	Positifs	Positifs	Augmentées
— 1 cas	Négatifs	Négatifs	Normales
Corrélation incomplète : 1 cas	Positifs	Positifs (l'allu- gène ne s'ac- corde pas avec les tests cuta- nés)	Augmentées

DISCUSSION

16 p. cent (12/76) des enfants étudiés ont répondu négativement aux tests cutanés. 25 p. cent des enfants à tests négatifs avaient des IgE totales sériques augmentées. Ces pourcentages sont sensiblement plus importants que ceux de diverses statistiques analogues où ils varient de 5 à 8 p. cent et de 10 à 14 p. cent respectivement [4, 22, 48]. Une explication, au moins partielle de ces discordances peut être trouvée dans le fait que les tests cutanés restent tributaires de la qualité de l'allergène qui a servi à la fabrication des réactifs. D'autre part, la réaction cutanée dépend de l'âge : FOUCARD [17] et DALAYEUN [14] constatent 35 p. cent de tests cutanés négatifs chez des enfants âgés de moins de 5 ans souffrant d'allergie respiratoire. A cet âge, elle dépend aussi du type d'allergène : MORRISON-SMITH [31] a rarement rencontré une cutiréaction positive aux pneumallergènes chez les enfants au-dessous de 5 ans, tandis que les allergènes alimentaires se sont présentés comme des allergènes dominants à cet âge.

Les limites de validité des tests cutanés, comme seul critère du diagnostic causal d'allergie sont d'ailleurs bien connues. Elles ont été confirmées par l'étude de BROWN [5] et plus récemment par MONNEAU et coll. [28]. Dans la série du premier, 32 p. cent des sujets ayant des tests cutanés positifs n'ont jamais eu une manifestation allergique clinique, tandis que 18 p. cent de ceux qui avaient des tests cutanés négatifs ont souffert de maladies allergiques. Les auteurs nancéens [28], dans leur vaste étude épidémiologique, ont relevé 15 p. cent de tests positifs à la poussière de maison dans une population de 36 792 personnes non sélectionnées. Pourtant, ces divergences sont surtout observées chez des sujets à faible hypersensibilité cutanée. Par contre, les tests

TABLEAU VIII

TESTS CUTANÉS, TESTS DE PROVOCATION
ET IgE SÉRIQUES TOTALES CHEZ 13 ENFANTS

NBRE DE CAS	TESTS CUTANÉS	TESTS DE PROVOCATION	IgE SÉRIQUES TOTALES
2	Positifs	Positifs	Normales
10	Positifs	Négatifs	Normales ou augmentées $\bar{x} = 1\,011$ (142-5 280)
1	Négatifs	Positifs	Normales

cutanés nettement positifs, selon plusieurs auteurs, permettent de déterminer avec beaucoup de précision le ou les allergènes responsables des manifestations cliniques. Ceci a été confirmé par les études corrélatives des tests cutanés et du RAST, montrant une concordance de 80 à 100 p. cent [2, 12, 13, 17, 21, 34, 46].

Les résultats de notre étude personnelle, portant sur la corrélation entre l'intensité de la réaction cutanée et les IgE sériques totales vont dans le sens des constatations précédentes. De ce travail, il ressort l'excellence de la corrélation entre ces deux critères, chiffrée à 100 p. cent pour les tests fortement positifs et à 77 p. cent pour ceux qui traduisent une sensibilité de moindre degré. La comparaison entre les résultats du RAST et le nombre d'allergènes a montré que les taux d'IgE globales sont plus élevés et la concordance entre les deux paramètres plus grande lorsqu'il y a multiplicité des allergènes. Ces résultats sont conformes à ceux de la littérature, ils amènent à penser que l'importance de la réponse aux tests cutanés peut être en rapport avec le taux d'IgE totales et que ce dernier reflète au moins pour une part, le nombre d'IgE spécifiques fixées [4, 17, 22, 23, 36, 41]. Quant aux résultats de l'étude relative au taux d'IgE globales en fonction du type d'allergène, il paraît difficile d'avancer une conclusion définitive. Pourtant, on s'aperçoit que la poussière de maison, seule ou accompagnée d'autres pneumallergènes, représente l'antigène le plus fréquemment rencontré dans cette étude et qu'au *D. pteronyssimus* correspondent les plus grandes valeurs d'IgE circulantes dans cette série.

Les valeurs individuelles disparates d'IgE globales peuvent être expliquées par des variations en fonction de l'âge [3, 15, 16, 27, 29], du sexe [33, 37], du rythme nyctéméral [19, 39, 40] et surtout de l'intensité de la stimulation allergénique et du traitement. Un pourcentage très élevé des sujets atopiques augmentent leur taux sérique d'IgE à la suite

d'une exposition aiguë à l'antigène, comme l'a montré JOHANSSON [24] dans les pollinoses, et plus récemment CABANIEU [7], HAVNEN [22] dans l'asthme bronchique provoqué par les allergènes de la poussière de maison. La demi-vie des IgE circulantes étant très courte, de l'ordre de 2-3 jours [44], une normalisation rapide du taux sérique d'IgE peut survenir, dans le cas d'exposition allergénique intermittente, donnant alors une image faussement basse [10]. Sous traitement par hyposensibilisation spécifique, les IgE totales, après une augmentation initiale, diminuent rapidement au cours de la première année, plus lentement ensuite, pour se situer au-dessous de valeurs de départ [6, 9, 25, 30, 43].

Quant aux tests de provocation, on sait qu'il existe des difficultés dans leur standardisation, tant en ce qui concerne la pureté et la concentration de l'allergène inhalé qu'en ce qui concerne les critères de l'obstruction bronchique [8, 11, 38]. Ceci pourrait être l'explication, au moins partielle, du fait qu'un grand nombre des enfants étudiés (11/30), y compris même ceux ayant des tests cutanés franchement positifs et des IgE circulantes nettement augmentées, ont donné une réponse négative aux tests de provocation par inhalation de l'allergène. D'autre part, on ne peut pas exclure l'influence du traitement de désensibilisation spécifique, puisque les enfants sous un tel traitement n'ont pas été exclus de l'étude. Par ailleurs, l'influence de l'hyposensibili-

sation peut peut-être expliquer les taux normaux ou modérément augmentés d'IgE globales chez quelques enfants ayant des tests de provocation positifs.

Le pourcentage de 79 p. cent de concordance pour le RIST et les tests d'inhalation, constaté dans cette série, est en accord avec ceux rapportés par d'autres auteurs utilisant pour le test *in vitro*, le RAST [26, 34, 36]. Ils sont de l'ordre de 61 p. cent lorsqu'il s'agit de poussière de maison et de 92 p. cent lorsqu'il s'agit d'un extrait purifié de *Dermatophagoides pteronyssinus*.

CONCLUSION

Ce travail confirme la valeur du dosage d'IgE sériques totales comme moyen de diagnostic de l'asthme infantile. Si le RIST constitue tout d'abord une épreuve valable pour le dépistage ou la confirmation d'une atopie, associée aux tests cutanés, il permet une meilleure approche du diagnostic étiologique d'un asthme. Mais la méthode isolée ne peut remplacer ni les tests de provocation ni le RAST. En même temps, l'étude réaffirme la validité des tests cutanés bien codifiés, ce qui amène à se demander, si, dans les cas évidents, où tests cutanés et clinique sont concordants, il est nécessaire de faire appel à des dosages d'IgE très onéreux et aux tests de provocation, laborieux mais non toujours dénués de danger.

REFERENCES

1. ASS K., JOHANSSON S.G.O. — The radio-allergosorbent test in the *in vitro* diagnosis of multiple reaginic allergy. A comparison of diagnostic approaches. *J. Allergy*, 1971, 48, 134.
2. ASS K., JOHANSSON S.G.O. — Bronchial provocation tests in asthma. *Arch. Dis. Childh.*, 1976, 45, 221.
3. BERG T., JOHANSSON S.G.O. — Immunoglobulin levels during childhood, with special regard to IgE. *Acta paediatr. scand.*, 1969, 58, 513.
4. BERG T., BENNICHT H., JOHANSSON S.G.O. — *In vitro* diagnosis of atopic allergy. I. — Comparison between provocation tests and radio-allergosorbent test. *Int. Arch. Allergy appl. Immunol.*, 1971, 40, 770.
5. BROWN E.B., CLAVERY O., CAREL B. — The positive value of a negative skin test. In : *Proceedings of VIIth Congress of Allergology, Florence, 1970*.
6. BRUTTMANN G., AGNIUS-DELORD C., RUCKENBUSCH M. — Evolution des IgE après désensibilisation à la poussière. *Nouv. Presse méd.*, 1976, 5, 717.
7. CABANIEU G., PAUTRIZEL R., BLANQUET P. — L'effet des cures d'altitude à Font-Romeu sur les enfants asthmatiques à la lumière des dosages d'immunoglobulines E. In : *Entretiens de Bichat 1975, Thérapeutique*, p. 260. Paris, Expansion Scientifique Française, 1975.
8. CHAI H., FARR R., FROELICH L.A., MATHISON A.D., McLEAN A.J., ROSENTHAL R.R., SHEFFER L.A., SHEDDEN L.S., TOWNLEY G.R. — Standardisation of bronchial challenge procedures. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1975, 56, 323.
9. CHARPIN J., PENAUD A., NOURRIT J., AUTRAN P., RAZZOUK H. — Allergie aux poussières domestiques et *Dermatophagoides*. *Rev. franç. Allergol.*, 1971, 11, 315.
10. CHARPIN J., VINIAKER H. — Les IgE en pathologie respiratoire. *Ann. Méd. Nancy*, 1976, 195.
11. COLLEDAHL H. — A study of provocation tests in patients with bronchial asthma. I. The reliability of provocation tests performed under different conditions. II. The outcome of provocation test with different antigens. *Acta Allergol.*, 1952, 5, 133.
12. COLLEDAHL H. — Inhalation tests with different dust and mite extracts. In *Proceedings of VIIth Congress of Allergology, Florence, 1970*.
13. COLLINS-WILLIAMS C., BREMMER K. — Comparison of skin tests and RAST in the diagnosis of atopic hypersensitivity. *Clin. Allergy*, 1976, 36, 161.
14. DALAYEUN H., TERDJMAN J.P., VALATTE J. — Allergie aux phanères animaux chez l'enfant. *Rev. franç. Allergol.*, 1975, 15, 41.
15. DESSAINT J.P., WATTRE P., LELONG M. — Dosage des IgE sériques chez l'enfant. Valeurs normales en fonction de l'âge. *Rev. franç. Allergol.*, 1974, 14, 189.
16. DUTSU G., CORBERAND C., ENJAUME C., BRU A., ROCHICCIOLI P. — Le dosage des IgE sériques totales par la méthode du PRIST chez l'enfant. In : *Journée d'étude sur l'allergie de type immédiat, Paris, 1977*.
17. FOUCARD T. — A follow-up study of children with asthmatic bronchitis. I. Skin test reaction and IgE antibodies common allergens. *Acta paediatr. scand.*, 1973, 62, 6.

18. FOUCARD T., JOHANSSON S.G.O. — Diagnostic de routine in vivo et in vitro de l'allergie atopique. *Ann. méd. Nancy*, 1976.
19. GAULTIER C., MONTIS G. de, REINBERG A., RENOUX M.L., GIRARD F. — Variations circadiennes des IgE sériques. Relation avec le rythme circadien des facteurs mécaniques ventilatoires chez l'enfant sain et asthmatique. *Ann. méd. Nancy*, 1976.
20. GLEICH G.J., AVERBECK A.M., SWEDLUND H.A. — Concentration of IgE in serum of normal and allergic individuals. *J. Allergy*, 1970, 45, 108.
21. GRALL F., CAROFF J., MORRIN J.F., CLAVIER J., KERBRAT G., MORIN P.P. — Rôle du dosage des IgE spécifiques aux allergènes par le RAST dans le diagnostic et le traitement de l'asthme et ses équivalents respiratoires. *Ann. méd. Nancy*, 1976, 177.
22. HAVNEN J., AMLIE P.A., HVATUM M., OSLEID T., VEGGAN T., ASS K. — IgE concentrations in allergic asthma in children. *Arch. Dis. Childh.*, 1973, 48, 850.
23. HENDERSON L.L., SWEDLUND H.A., VAN DELLEN R.G., MARCOUX J.P., CARRER H.M., PETERS G.A., GLEICH G.J. — Evaluation of IgE tests in allergic practice. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1971, 48, 361.
24. JOHANSSON S.G.O. — Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet*, 1967, 11, 951.
25. JOHANSSON S.G.O., BENNICH H., BERG T. — The clinical significance of IgE. *Progress in clinical immunology*, 1972, 1, 157.
26. KERREBIJN K.F., DEGENHART H.J., HAMMERS A. — Relation between skin tests, inhalation tests and histamine release from leucocytes and IgE in house-dust mite allergy. *Arch. Dis. Childh.*, 1976, 51, 252.
27. KJELLMEN N.I.M., JOHANSSON S.G.O., ROTH A. — Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). *Clin. Allergy*, 1976, 6, 51.
28. MONNEAU J.P., GRILLIAT J.P., BOURA N., HALLONET R., MONNERET-VAUTRIN D.A., VINIAKER H. — La sensibilité à la poussière de maison. Etude épidémiologique de 36 792 personnes. *Rev. franç. Allergol.*, 1975, 5, 3.
29. MONTIS G. (de), CHABROLLE J.P., HEMON D., RENOUX M. — Le dosage des IgE sériques totales chez l'enfant. *Ann. Pédiat.*, 1975, 22, 619.
30. MORR H. — Behaviour of serum IgE in patients with atopic extrinsic asthma. *Med. Klin.*, 1975, 70, 1039.
31. MORRISON-SMITH J. — Skin tests and atopic allergy in children. *Clin. Allergy*, 1973, 3, 269.
32. MYAMOTO T., JOHANSSON S.G.O., ITO K., HORIUCHI Y. — Atopic allergy in Japanese subjects, studies primarily with radioallergosorbent test. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1974, 53, 9.
33. ORREN, DOWDLE E.B. — The effect of sex age on serum IgE concentration in three ethnic groups. *Int. Arch. Allergy appl. Immunol.*, 1975, 48, 824.
34. PAULI G., BESSOT J.C., MEYER P.D., THIERRY R., OUDET P. — Corrélation entre les tests cutanés, les tests ventilatoires et les IgE spécifiques chez 120 malades allergiques à la poussière de maison et à *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Ann. méd. Nancy*, 1976, 187.
35. PERRIN L.F., BRUNET J.L., ECIMOVIC R., LASUÉ Y., CREYSSEL R. — Les IgE spécifiques dans les pollinoses et l'allergie à la poussière de maison. *Ann. méd. Nancy*, 1976, 173.
37. PIN J., RINALDI C., AGNIUS-DELORD C., HENRY P., VILLEMAIN D. — Etude des variations du taux des immunoglobulines E dans les pollinoses. *Ann. méd. Nancy*, 1976, 155.
38. POPA V. — A simple method of quantitative inhalation tests with allergens. *Amer. Rev. res. Dis.*, 1976, 113, 172.
39. REINBERG A., ZAGULA-MALLY Z., GHATA J., HALBERG A. — Circadian reactivity rhythm of human skin to house dust, penicillin and histamine. *J. Allergy*, 1969, 44, 292.
40. RENOUX M.L., MONTIS G. (de). — Les variations physiologiques des IgE. *Ann. méd. Nancy*, 1976, 83.
41. SABBAH A. — Diagnostic de l'hypersensibilité réaginique par dosage radio-immunologique des IgE totales et spécifiques. In : *Journée d'étude de l'allergie de type immédiat*, Paris, 1977.
42. TAUSANOV M. — Les IgE sériques totales dans l'asthme et dans la bronchite asthmatiforme de l'enfant. *Rev. franç. Allergol.*, 1979, 19, 79.
43. TWAROG F., COLBER H.R. — Rational management of allergic diseases. *Pediatrics*, 1977, 60, 320.
44. WALDMANN T.A. — Disorders in immunoglobulin metabolism. *N. Engl. J. Med.*, 1969, 281, 1170.
45. WARNER J.O. — Bronchial provocation tests. *Arch. Dis. Childh.*, 1977, 52, 750.
46. WEEKE E., LOVENSTEIN H., PRAHL P., WEEKE B. — The value of radio-allergosorbent test (RAST) in the diagnosis of bronchial asthma in children. A comparative clinical trial of skin testing, RAST and bronchial provocation tests in 27 children with bronchial asthma. *Ugeskr. Læg.*, 1976, 138, 2712.
47. WIDE L., ARONSON T., FAGERBERG E., ZETTERSTRÖM O. — Radioimmunoassay of allergen-specific IgE. In : *Proceedings of VIIIth European Congress of Allergology*.
48. WOOD C.B.S., OLIVER J.I. — Serum IgE in asthmatic children : relation to age, sex, eczema and skin sensitivity tests. *Arch. Dis. Childh.*, 1972, 42, 256.