

Intérêt de la courbe ROC dans l'interprétation clinique de deux méthodes de dosage d'IgE spécifiques

F. de BLAY *, H. ZANA *, M. OFFNER **, M. VELTEN ***, A. VEROT *, G. PAULI *

RÉSUMÉ

Nous avons comparé les valeurs d'IgE spécifiques obtenues avec Matrix et Phadezym chez 109 patients : 86 sujets allergiques et 23 témoins. Tous les patients allergiques avaient une histoire clinique évocatrice de sensibilisation aux acariens, aux allergènes de chat, aux pollens de graminées et aux pollens de bouleau ainsi qu'un prick-test positif vis-à-vis de l'allergène suspecté cliniquement. Pour les quatre pneumallergènes (acariens, chat, pollens de graminées et pollens de bouleau) en faisant varier les différentes valeurs seuils d'IgE spécifiques nous avons construit une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) grâce à laquelle nous avons pu définir le seuil de positivité offrant le meilleur rapport entre sensibilité et spécificité. En dehors des acariens, il n'y avait pas de correspondance entre le seuil de positivité défini sur la courbe ROC avec Matrix et Phadezym. En valeur de classes d'IgE spécifiques les seuils étaient de classe III pour Matrix pour les quatre pneumallergènes et de classe II pour Phadezym excepté pour les acariens (classe III). Au seuil déterminé par la courbe ROC, la sensibilité et la spécificité sont équivalentes pour les deux tests sauf pour le chat où la sensibilité de Phadezym (0,71) était inférieure à celle de Matrix (0,90). La valeur prédictive d'un seul test positif vis-à-vis des acariens était pour Matrix de 0,96. La spécificité pour Matrix et Phadezym était de 100 p. cent dans les groupes témoins. Ainsi il apparaît que l'analyse ROC est une méthode intéressante pour comparer des dosages d'IgE spécifiques obtenus par différents tests in vitro. Elle met également en évidence l'absence de correspondance entre les unités arbitraires qui expriment les valeurs d'IgE spécifiques pour chaque test. L'analyse ROC semble être une bonne méthode pour essayer d'améliorer la standardisation des tests de dosage d'IgE spécifiques.

SUMMARY

Usefulness of ROC curve in the clinical interpretation of two methods for assay of specific IgE. – Specific IgE levels using both Matrix and Phadezym were compared in 109 patients: 86 allergic patients and 23 controls. All allergic patients had a clinical history of allergy to mite, cat, grass pollen and birch pollen and a positive skin prick test to the suspected allergen. Using various levels of specific IgE we determined the points of the Receiver Operating Characteristic (ROC) curves with the best ratio of true positives to false positives for 4 aeroallergens (i.e., mite, cat, grass and birch pollen). Except for mite allergen there was no correspondence between the positive threshold values determined by ROC analysis with Matrix and Phadezym. In terms of class, using ROC analysis the threshold was class III with Matrix for the 4 aeroallergens and class II with Phadezym for cat allergen, grass and birch pollen and class III with mite. According to the threshold value, sensitivity and specificity for Matrix and Phadezym were similar except for cat, for which Phadezym had a lower sensitivity (0.71) than Matrix (0.90). With mite allergen predictive value of only one positive Matrix was 0.96. The specificities of Matrix and Phadezym were 100 % in both nonatopic and atopic control groups. We conclude that ROC analysis is a reliable method for comparing IgE in vitro tests and that it emphasises the lack of correspondence between arbitrary units given for each in vitro test. ROC analysis appears to be a good method for helping to standardize IgE in vitro tests.

* Pavillon Laennec, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, B.P. 426, 67091 STRASBOURG CEDEX.

** Laboratoire de Biochimie, Pavillon Poincaré, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, B.P. 426, 67091 STRASBOURG CEDEX.

*** Centre Paul-Strauss, 3, rue Porte-de-l'Hôpital, 67000 STRASBOURG.

Tirés à part : Dr F. de Blay, adresse ci-dessus.

Reçu le 26 février 1993. Accepté le 5 mars 1993.

BLAY F. de, ZANA H., OFFNER M., VELTEN M., VEROT A., PAULI G. – Intérêt de la courbe ROC dans l'interprétation clinique de deux méthodes de dosage d'IgE spécifiques. *Rev. fr. Allergol.*, 1993, 33 (2), 124-131.

Le diagnostic en allergologie repose principalement sur les données de l'interrogatoire. Cependant, un diagnostic suspecté par la clinique peut être utilement complété par les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques. Récemment, des multitest permettant la détection d'IgE spécifiques dirigées vis-à-vis de plusieurs allergènes ont été commercialisés comme méthode de dépistage de l'allergie [7, 8, 16]. La principale difficulté posée lors de toute étude comparative de ces tests est l'absence de standardisation et par conséquent l'absence de corrélation entre les valeurs d'IgE spécifiques exprimées en unités arbitraires par chacune de ces méthodes. C'est pourquoi nous avons réalisé une étude comparative de deux tests ELISA de dosage d'IgE spécifiques : un multitest Matrix et la méthode de référence Phadezym en définissant statistiquement le seuil de positivité de chaque méthode grâce à l'utilisation de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristics).

Cent neuf patients ont été sélectionnés : 86 sujets allergiques à au moins un des pneumallergènes suivants : acariens, chat, pollen de graminées et pollen d'arbres ; 20 sujets non atopiques et 3 sujets ayant des taux élevés d'IgE totales. Au seuil de positivité défini par l'analyse ROC, la sensibilité et la spécificité de Matrix et de Phadezym vis-à-vis de ces quatre pneumallergènes ont été calculées.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Patients

Cent neuf sujets ont été sélectionnés et divisés en trois groupes selon les critères suivants :

- Le groupe A était composé de 86 patients (50 hommes, 36 femmes) âgés de $27,8 \pm 10,9$ ans, présentant une histoire clinique d'allergie vis-à-vis d'un ou plusieurs pneumallergènes suivants : acariens, chat, pollen de graminées, pollen d'arbres et au moins un test cutané positif vis-à-vis de l'allergène suspecté cliniquement.

- Le groupe B était composé de 20 sujets non atopiques (12 hommes, 8 femmes) âgés en moyenne de $35,3 \pm 8$ ans, sélectionnés sur l'absence de symptomatologie clinique vis-à-vis d'un des quatre pneumallergènes et sur la négativité des tests cutanés.

- Le groupe C était composé de trois sujets (3 femmes), d'âge moyen $43,6 \pm 13$, sélectionnés en raison de taux d'IgE totales élevés (660-860 kU/l) et sur l'absence d'histoire clinique d'allergie aux quatre pneumallergènes et sur la négativité

des tests cutanés. Ces patients ont été sélectionnés pour apprécier l'existence de fixation non spécifique en cas de taux élevés d'IgE totales.

Tous les patients du groupe A présentaient un asthme et/ou une rhinite (25 rhinites isolées, 31 asthmes et rhinites et 30 asthmes isolés). Si l'histoire clinique d'une sensibilisation aux allergènes de chat, au pollen d'arbre ou au pollen de graminées est facile à établir, elle demeure plus difficile pour l'allergie aux acariens. C'est pourquoi nous avons ajouté les critères cliniques de définition d'allergie aux acariens suivants :

- asthme et/ou rhinite per-annuelle et/ou
- amélioration de la symptomatologie au-dessus de 1 500 mètres et/ou
- absence de symptômes cliniques vis-à-vis d'un pneumallergène per annuel.

Toutes les investigations cliniques ont été réalisées par le même médecin.

Tests cutanés

Ils ont été réalisés par prick-tests avec les dix pneumallergènes suivants : Dpt, Df, *Alternaria*, *Aspergillus*, chat et chien (Laboratoires Dome-Hollister-Stier), pollens de graminées, d'armoise, de plantain et de bouleau (Laboratoires Stallergènes-Pasteur). Un témoin négatif avec du sérum physiologique et un témoin positif avec de l'histamine à 1 mg/ml ont également été réalisés. Le test était considéré comme étant positif si le diamètre moyen $(D + d)/2$ de la papule obtenue avec l'allergène était supérieur ou égal à 75 p. cent du diamètre obtenu avec l'histamine.

Méthodes de dosage des IgE spécifiques

Matrix Aéro (Laboratoire Abbot, I.L., États-Unis) est une méthode ELISA de dosage d'IgE spécifiques et a été décrite précédemment [6]. En bref, le système comprend des cartouches contenant 14 aéro-allergènes (*Dermatophagoïdes pteronyssinus*, *Dermatophagoïdes farinae*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*, *Penicillium*, chat, chien, pollen de dactyle, pollen de phléole, pollen de bouleau, pollen d'olivier, pollen d'armoise, pollen de pariétaire et pollen de plantain) fixés sur une membrane de nitrate de cellulose ainsi que deux témoins négatif et positif. Dix cartouches peuvent être analysées dans le même temps. Les courbes de calibration sont déterminées pour chaque allergène par le fabricant et sont lues par un système de code-barre. La première étape

consiste à incuber 500 µl de sérum avec la cartouche pendant 16 heures. Puis une anti-IgE humaine marquée à la phosphatase alcaline est incubée pendant 90 minutes. Après ajout du substrat, les résultats sont lus par un lecteur optique qui mesure la réflectance. Les résultats sont exprimés selon les classes suivantes en unité Matrix S IgE :

classe 0	< 0,25
classe I	0,25 à 0,49
classe II	0,50 à 2,49
classe III	2,5 à 12,49
classe IV	> 12,5.

Phadezym RAST : Il s'agit d'un test enzymatique *in vitro* (Pharmacia, Uppsala, Suède) basé sur le principe du radioallergosorbent [11]. L'allergène est fixé par covalence sur un disque de cellulose activé au bromure de cyanogène. 50 µl de sérum sont incubés avec le disque pendant 3 heures puis après lavage, des anti-IgE humaines marquées à la bêta-galactosidase sont ajoutées. Après addition du substrat, la densité optique est mesurée au spectrophotomètre à 420 nm. La courbe de référence est obtenue par dilution standardisée d'un pool de sera humain contenant des IgE spécifiques dirigées contre le pollen de bouleau. Les résultats sont exprimés en 5 classes en Pharmacia RAST Unit (PRU/ml) :

classe 0	< 0,35
classe I	0,35-0,7
classe II	0,7-3,5
classe III	3,5-17,5
classe IV	>17,5.

Courbes ROC (Receiver Operating Characteristics) et valeurs prédictives

La sensibilité d'un test [rapport des vrais positifs (VP)/les vrais positifs + les faux négatifs (FN)] correspond au pourcentage de sujets présentant la symptomatologie clinique avec un test positif (VP) sur l'ensemble de patients présentant la maladie avec un test soit positif (VP) soit négatif (FN). La spécificité [rapport des vrais négatifs (VN)/vrais négatifs + les faux positifs (FP)] correspond au pourcentage de patients n'ayant pas de symptomatologie clinique avec un test négatif (VN) sur l'ensemble des sujets sans symptomatologie et présentant soit un test négatif, soit un test faussement positif (FP).

La courbe ROC représente la relation entre le pourcentage de FP ce qui correspond à 1 moins la spécificité ($1 - Sp$) et le pourcentage de VP correspondant à la sensibilité (Se). Nous avons défini comme seuil de positivité la valeur d'IgE spéci-

fiques qui offre le meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité d'un test [15, 18]. Le seuil optimal est déterminé par mesure sur le graphique de la plus courte distance entre la courbe ROC et un point idéal (fig. 1, 2, 3, 4). C'est à partir de ce seuil de positivité ainsi défini par l'analyse ROC que les sensibilité et spécificité ont été calculées. De façon à déterminer la probabilité « *a posteriori* » qu'un patient présente une allergie cliniquement patente en fonction de la positivité ou négativité d'un test, nous avons utilisé le théorème de Bayes [18]. Les valeurs prédictives positives de Matrix et de Phadezym ont été calculées à partir des prévalences des allergies aux différents aéroallergènes estimées sur un groupe de 3 962 sujets venus en consultation dans notre service entre 1968 et 1984. La valeur prédictive positive est calculée comme suit :

$$\frac{(\text{sensibilité}) (\text{prévalence})}{(\text{sensibilité}) (\text{prévalence}) + (1 - \text{spécificité}) (1 - \text{prévalence})}$$

Un test du Chi 2 a été réalisé de façon à apprécier l'indépendance statistique entre les groupes « malades » (patients cliniquement allergiques) et les patients « non malades » (les patients non allergiques cliniquement).

RÉSULTATS

Seuil de positivité du taux d'IgE spécifiques

À partir de 8 à 10 valeurs d'IgE spécifiques, les pourcentages de VP et de FP ont été déterminés permettant de construire les courbes ROC (tableau 1). Le seuil de positivité en valeur absolue a été défini à partir de la courbe ROC pour chaque allergène et pour chaque test. Tous les taux d'IgE spécifiques supérieurs ou égaux à la valeur seuil ont été considérés comme positifs. Pour exprimer les résultats en « classe » d'IgE spécifiques, nous avons considéré arbitrairement que la classe seuil était celle à laquelle appartenait la valeur seuil. Les classes d'IgE spécifiques supérieures ou égales à la classe seuil ont été considérées comme positives. Le seuil de positivité des IgE spécifiques vis-à-vis des acariens était de 3,5 en valeur absolue pour les deux tests correspondant à la classe III (fig. 1). Pour les allergènes du chat (fig. 2) le seuil était de 0,75 PRU/ml pour Phadezym et de 3 SIgE pour Matrix. Pour les graminées, le seuil était de 7,5 SIgE pour Matrix et de 2,5 PRU/ml pour Phadezym (fig. 3). Pour le pollen d'arbres, le seuil était de 7,7 SIgE pour Matrix et de 2,7 PRU/ml pour Phadezym (fig. 4).

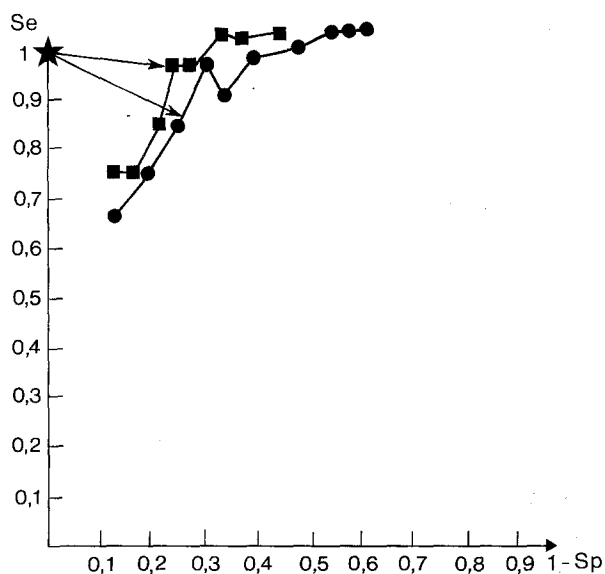


Fig. 1. - Courbe ROC obtenue avec Matrix ● et Phade-zym ■ pour les acariens.

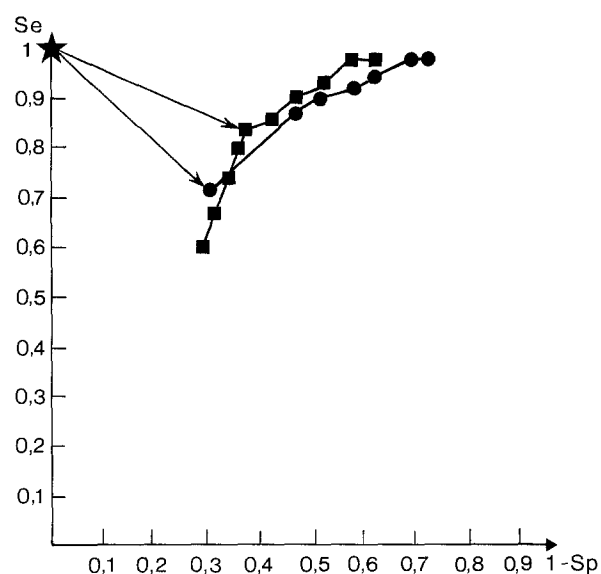


Fig. 3. - Courbe ROC obtenue avec Matrix ● et Phade-zym ■ pour les pollens de graminées.

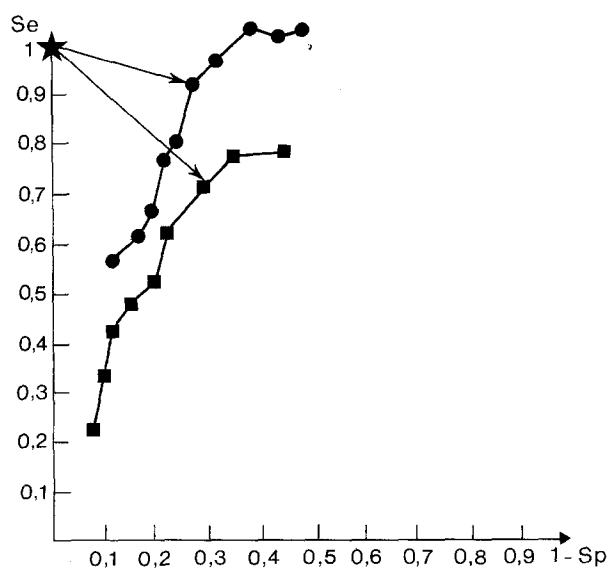


Fig. 2. - Courbe ROC obtenue avec Matrix ● et Phade-zym ■ pour les allergènes de chat.

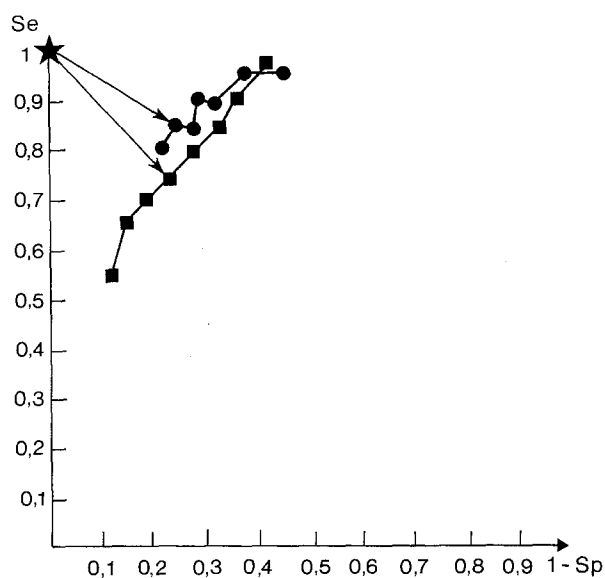


Fig. 4. - Courbe ROC obtenue avec Matrix ● et Phade-zym ■ pour les pollens d'arbres.

Remarques pour les figures 1, 2, 3 et 4 :

-se : sensibilité = pourcentage de vrai positif, $1 - sp = 1 - \text{spécificité} = \text{pourcentage de faux positif}$.

- ★ : point idéal qui représente un seuil positif théorique d'IgE spécifiques qui permet d'obtenir, pour un test idéal, une sensibilité et une spécificité égale à 1. Pratiquement, le point sur la courbe ROC le plus proche de ce point idéal est la valeur seuil d'IgE spécifiques offrant le meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité. Ces points sont représentés sur chaque courbe ROC par une flèche. Lorsque la valeur seuil déterminée directement sur la courbe se trouve entre 2 points de la courbe, on choisit comme valeur seuil le point de la courbe le plus proche de celle-ci.

TABLEAU I. – Valeurs de sensibilité (Vrai Positif), de spécificité et 1-spécificité (Faux Positif) obtenues avec 8 et 9 valeurs d'IgE spécifiques pour les acariens avec Matrix et Phadezym.

Seuil de positivité *	Matrix			Seuil de positivité **	Phadezym		
	Se	Sp	1-Sp		Se	Sp	1-Sp
≥ 0,25	1	0,41	0,59	≥ 0,35	1	0,6	0,4
≥ 0,4	1	0,46	0,54	≥ 0,5	1	0,6	0,4
≥ 0,5	1	0,49	0,51	≥ 0,7	1	0,65	0,35
≥ 0,8	0,96	0,55	0,45	≥ 2	0,92	0,69	0,31
≥ 1	0,96	0,59	0,41	≥ 2,5	0,92	0,73	0,27
≥ 2,5	0,88	0,69	0,31	≥ 3,5	0,84	0,77	0,23
≥ 3,5	0,84	0,74	0,26	≥ 10	0,73	0,77	0,23
≥ 5	0,76	0,80	0,20	≥ 17	0,73	0,83	0,17
≥ 12,5	0,65	0,84	0,16				

* en unités Matrix (SIgE) ; ** en PRU/ml.

TABLEAU II. – Sensibilité et spécificité des tests cutanés (TC), de Matrix (M) et Phadezym (P).

Seuil de positivité *	Acariens n = 26			Chat n = 21			Pollen de graminées n = 43			Pollen d'arbres n = 21		
	TC	M **	P ^Δ	TC	M	P	TC	M	P	TC	M	P
valeur absolue	–	3,5	3,5	–	3,0	0,75	–	7,5	2,25	–	7,7	2,7
classe	–	III	III	–	III	II	–	III	II	–	III	II
Sensibilité	1	0,84	0,84	1	0,90	0,71	1	0,79	0,81	1	0,85	0,80
Spécificité	0,32	0,74	0,77	0,63	0,75	0,78	0,36	0,66	0,64	0,67	0,73	0,73

Remarques : * Sensibilité et spécificité sont calculées selon le seuil de positivité d'IgE spécifiques. ** Valeurs exprimées en unités Matrix ; ^Δ Valeurs exprimées en PRU/ml (Phadebas RAST unit) ; 86 patients ont été inclus dans le groupe A ce qui correspond à 111 sensibilisations (36 patients polysensibilisés et 75 mono-sensibilisés).

Sensibilité et spécificité

Une indépendance statistique a été mise en évidence entre les patients allergiques et non allergiques par le test du Chi 2 pour les quatre pneumallergènes (résultats non présentés).

Le tableau II résume les résultats de sensibilité et de spécificité obtenus avec les prick-tests, Matrix et Phadezym, dans le groupe A. La sensibilité du prick-test est égale à un pour les quatre pneumallergènes puisqu'il s'agissait d'un critère de sélection. La spécificité des tests cutanés pour les graminées était basse (0,36) comparée à celle obtenue avec Matrix et Phadezym (0,66 et 0,64 respectivement). Les sensibilité et spécificité obtenues avec Matrix étaient tout à fait comparables à celles de Phadezym, excepté pour les allergènes du chat, pour lesquels Matrix semblait être plus sensible que Phadezym.

Les sensibilité et spécificité ont aussi été déterminées avec les patients du groupe A qui avaient

un Matrix ou un Phadezym positif uniquement vis-à-vis d'un des quatre pneumallergènes testés (tableau III). Dans ce cas, la sensibilité des deux tests était diminuée sauf pour les patients allergiques aux acariens. En revanche la spécificité était très élevée pour les deux tests avec les quatre pneumallergènes. Aucun patient du groupe B ou C n'avait des taux mesurables d'IgE spécifiques vis-à-vis des quatre pneumallergènes.

Valeurs prédictives

Les valeurs prédictives positives obtenues avec Matrix et Phadezym sont résumées dans le tableau IV. Selon les résultats des tests cutanés obtenus parmi 3 962 patients, 47 p. cent étaient considérés comme allergiques aux acariens, 39 p. cent aux pollens de graminées, 8 p. cent aux pollens d'arbres et 32 p. cent aux allergènes de chat.

TABEAU III. – Sensibilité et spécificité obtenues pour 1 seul Matrix (M) ou Phadezym (P) positif pour l'allergène suspecté chez les patients du groupe A.

	Acariens 18, (26)		Chat 5, (21)		Pollen de graminées 9, (43)		Pollen d'arbres 5, (21)	
Seuil de positivité	M	P	M	P	M	P	M	P
* valeur absolue	3,5	3,5	3,0	0,75	7,5	2,25	7,7	2,7
* classe	III	III	III	II	III	II	III	II
Sensibilité	0,76	0,73	0,42	0,29	0,3	0,23	0,23	0,24
Spécificité	0,95	0,96	0,97	0,98	0,95	0,97	0,98	0,96

Remarques : Les nombres sans parenthèses correspondent aux patients du groupe A qui avaient un seul Matrix ou un seul Phadezym positif pour 1 des 4 pneumallergènes parmi les sujets cliniquement allergiques à cet allergène (nombre entre parenthèses) : c'est-à-dire lorsque le taux d'IgE vis-à-vis d'un allergène suspecté était supérieur ou égal à la valeur seuil et que les autres taux d'IgE spécifiques vis-à-vis des trois autres pneumallergènes étaient en-dessous de leur seuil de positivité. Lorsque les valeurs d'IgE spécifiques déterminées par M ou P vis-à-vis de l'allergène suspecté étaient en-dessous ou au-dessus de la valeur seuil et un des trois autres aéro-allergènes était supérieur à la valeur seuil, les patients étaient considérés comme allergiques avec un test négatif (Faux Négatif).

TABEAU IV. – Valeur prédictive d'un seul dosage d'IgE spécifiques positif vis-à-vis d'un des 4 pneumallergènes avec Matrix ou Phadezym au seuil de positivité déterminé par la courbe ROC.

	Matrix	Phadezym
Acariens (0,47) *	0,96	0,94
Graminées (0,39) *	0,78	0,82
Bouleau (0,08) *	0,48	0,34
Chat (0,32) *	0,87	0,87

* Prévalence des tests cutanés positifs parmi 3 962 patients venus en consultation entre 1968 et 1984.

DISCUSSION

Dans une étude comparative de deux techniques de dosage d'IgE spécifiques, la définition clinique précise des patients sélectionnés revêt un caractère particulièrement important et est souvent négligé dans les études publiées.

Nous avons essayé de définir le plus précisément possible le diagnostic clinique de nos patients en se basant sur un interrogatoire évocateur d'une sensibilisation à un allergène donné et sur la positivité d'un test cutané à l'allergène suspecté. Si pour les allergènes du chat, les pollens de graminées et d'arbres, l'histoire clinique est évocatrice, il n'en est pas de même pour l'allergie aux acariens. C'est pourquoi nous avons dressé une liste de critères cliniques pour définir le plus précisément possible une sensibilisation clinique aux acariens. Un des critères majeurs de sélection était l'absence d'une sensibilisation clinique per annuelle à un autre pneumallergène. Ce qui nous

a permis de sélectionner plutôt des patients « monosensibilisés » cliniquement aux acariens, ce qui n'est pas obligatoirement la caractéristique clinique de tous les patients allergiques aux acariens. Les quatre pneumallergènes ont été choisis en fonction de leur fréquence relative en allergologie [4, 9, 23]. Nous n'avons pu inclure dans notre étude d'autres patients présentant une sensibilisation clinique à des allergènes plus rares en raison du trop petit nombre de cas. Il serait cependant souhaitable d'étendre notre étude à d'autres pneumallergènes plus rares pour apprécier si les performances de Matrix aéro par rapport à Phadezym avec de tels allergènes seraient équivalentes à celles obtenues avec les quatre plus fréquents. La définition d'un seuil de positivité grâce à l'analyse ROC a été initialement décrite en radiologie [10, 12, 21], en pneumologie [19] et en allergologie par Ollier et coll. [17]. Souille et coll. [20] ont réalisé chez des enfants asthmatiques, une étude comparative entre les tests de provocation bronchique, les tests cutanés et les IgE spécifiques au moyen de la courbe ROC. Plus récemment Willams et coll. [24] ont réalisé une étude comparative entre trois tests in vitro de dosage d'IgE spécifiques (Pharmacia CAP système, RAST Phadebas, RAST Modifié) par analyse ROC. L'intérêt de la courbe ROC est d'objectiver les variations de la sensibilité et la spécificité d'un test et de guider le choix d'un seuil de positivité. En effet, la sensibilité et la spécificité d'un examen ne sont pas des indices indépendants et l'augmentation de la sensibilité se fait toujours au détriment de la spécificité. Nous aurions pu choisir un seuil de positivité « bas » privilégiant la sensibilité par rapport à la spécificité au risque de porter par excès le diagnostic d'allergie. Cependant Hoffmann et coll. [13] ont montré que l'augmentation de la sensibilité d'une technique de dosage

d'IgE spécifiques posait de sérieux problèmes de signification clinique. C'est pourquoi nous avons choisi comme seuil de positivité les valeurs d'IgE spécifiques pour lesquelles la sensibilité et la spécificité d'un test étaient maximum pour l'allergène donné. Nous avons considéré, en termes de morbidité et de coût pour la collectivité, qu'un faux diagnostic positif d'allergie était aussi préjudiciable qu'un faux diagnostic négatif.

La définition statistique du seuil de positivité rend compte (voir tableaux I et II) de l'absence de correspondance entre les unités utilisées dans chaque test et par conséquent l'absence de correspondance entre les classes de valeurs d'IgE spécifiques. Par conséquent, il est impossible de réaliser une étude comparative entre deux méthodes de dosages d'IgE spécifiques en utilisant comme seul critère de positivité une classe d'IgE spécifiques « de même chiffre ». Nos observations sont confirmées par les commentaires de Bernstein [2] et par une mise au point de l'American Academy of Allergy [22] qui souligne également cette impossibilité de comparer des tests *in vitro* de dosages d'IgE spécifiques et considère qu'il s'agit là d'un phénomène sans précédent en biologie moderne. Au seuil de positivité choisi, Matrix et Phadezym ont des sensibilités et des spécificités équivalentes pour les acariens, les pollens d'arbres et de graminées. Les valeurs que nous avons obtenues avec Phadezym pour les acariens sont comparables à celles publiées par Souille et coll. avec la méthode du RAST au même seuil de positivité (classe 3) obtenant une sensibilité de 0,78 et une spécificité de 0,70. Williams et coll. [24] ont obtenu des résultats de sensibilité et de spécificité plus élevés que les nôtres avec Phadezym pour les pollens de graminées et l'allergène du chat. Cependant dans cette étude, les auteurs n'ont pas utilisé la courbe ROC pour définir le seuil de positivité du test de dosage d'IgE spécifiques mais ont défini celui-ci selon les instructions du fabricant (> 0,35 PRU/ml, classe 1).

L'interprétation clinique des tests *in vitro* des dosages des IgE spécifiques rencontre les mêmes difficultés que celles des tests cutanés. Cependant, le plus souvent ces derniers sont réalisés par des spécialistes qui auront une suspicion diagnostique orientée par une interrogatoire précis. Récemment, des multitest de dosages des IgE spécifiques ont été proposés aux médecins non spécialistes en allergologie comme test diagnostique d'allergie. Une étude socio-économique réalisée par un institut de sondage a permis de mettre en évidence qu'en France, chez des adultes de plus de 18 ans, le diagnostic d'allergie n'est porté par

des spécialistes que dans 12 p. cent des cas [3]. Devant cet état de fait, il nous a semblé nécessaire d'essayer de calculer les valeurs prédictives en cas de positivité d'IgE spécifiques vis-à-vis d'un seul allergène du panel proposé par Matrix. Pour déterminer une valeur prédictive positive, il est nécessaire de connaître la prévalence de la maladie dans la population étudiée. Les valeurs de prévalence calculées à partir d'une étude locale [9] présentaient deux avantages : la population testée provenait de la même région et l'importance des facteurs locaux géographiques en allergologie a été démontré [5] ; de plus il s'agissait de patients se rendant pour la plupart en consultation pour une suspicion d'allergie ce qui correspond à la situation dans laquelle se trouveront des médecins non spécialistes susceptibles de prescrire un multitest. Il ne demeure pas moins que la transposition à la population générale de nos résultats obtenus avec notre échantillon de patients sélectionnés doit rester très prudente. Si les dosages des IgE spécifiques constituent une méthode utile dans le diagnostic d'allergie, l'interprétation des résultats ne peut se faire qu'à la lumière d'un interrogatoire orienté. Les multitest de dosages d'IgE spécifiques peuvent représenter une aide pour les médecins non spécialistes permettant ainsi de poser plus judicieusement le diagnostic d'allergie en sachant que ne seront considérés positifs que les taux d'IgE spécifiques de classe 2 et + pour Phadezym et de classe 3 et + pour Matrix. Cependant, la confirmation du diagnostic et la prise en charge du malade doivent être dans tous les cas du ressort du spécialiste [1]. En effet, plusieurs études ont démontré le bénéfice que trouve un malade asthmatique à être pris en charge par un médecin spécialiste [14, 25] plutôt que par un médecin non spécialiste. La réalisation d'étude comparative de méthodes de dosages d'IgE spécifiques avec des séries de patients cliniquement bien définis ainsi que la détermination objective par analyse ROC du seuil de positivité permettront d'améliorer la standardisation des méthodes de dosages des IgE spécifiques rendant ainsi leur interprétation clinique moins hasardeuse. L'apparition de nouveaux examens paracliniques doit inciter les allergologues à redéfinir la place de ces examens dans la pratique courante de leur spécialité prenant en compte à la fois l'intérêt du malade et le rapport coût-efficacité de chacune de ces techniques.

Les auteurs remercient Yolande Ledermann pour la préparation du manuscrit et Nathalie Renn pour la réalisation des figures.

RÉFÉRENCES

1. Adkinson N.F. – Current status and future trends of in vitro tests. *ACI News*, 1990, 2, 43-46.
2. Bernstein I.L. – Proceedings of the task force on guidelines for standardizing old and new technologies used for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 82, 487-526.
3. Campistron G. – Etude socioéconomique des allergies. *Le nouveau biologiste*, 1988, 108, 50-57.
4. Charpin D., Vervloet D., Lanteaume A., Kleisbauer J.P., Kulling G., Razzouk H., Charpin J. – Allergie respiratoire et animaux domestiques. Enquêtes réalisées en population générale. *Rev. Mal. Resp.*, 1989, 6, 325-328.
5. D'Amato G., Lobefalo G. – Allergenic pollens in the southern mediterranean area. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 83, 116-123.
6. Donohue J., Balley M., Gray R., Holen J., Huang T., Keevan J., Mattimiro C., Putterman C., Stalder A., Defreese J. – Enzyme immunoassay system for panel testing. *Clinical Chemistry*, 1989, 35, 1874-1877.
7. Eriksson N.E. – Allergy screening with Phadiatop and CAP Phadiatop in combination with a questionnaire in adults with asthma and rhinitis. *Allergy*, 1990, 45, 285-292.
8. Finnerty J.P., Summerell S., Holgate S.T. – Relationship between skin-prick tests, the multiple allergosorbent test and symptoms of allergic disease. *Clin. Exp. Allergy*, 1989, 19, 51-56.
9. Fraisse P., Bessot J.C., Kopferschmitt-Kubler M.C., Dietemann-Molard A., Lenz D., Quoix E., Pauli G. – Profil d'une consultation d'allergie respiratoire d'après les données informatisées de 1968 à 1984 (3 962 dossiers). *Rev. Pneumol. Clin.*, 1987, 43, 282-288.
10. Gohagan J., Spitz-Nagel E., McCrate M., Frank T. – ROC analysis of mammography and palpation for breast screening. *Invest. Radiol.*, 1984, 19, 587-592.
11. Halpern G.M., Bedossa A., Levy C. – Comparison between RIA and Enzyme Immunoassay (E.I.A.) for the determination of total serum and IgE antibodies. In : Ring J., Burg J., *New Trends in Allergy*, pp. 137-138. Berlin, Springer-Verlag, 1981.
12. Hanley J., McNeil B. – The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 1982, 143, 29-36.
13. Hoffman D.R. – Comparison of methods of performing the radio-allergosorbent tests : Phadebas, Fadal. Nalebuff and Hoffman protocols. *Ann. Allergy*, 1980, 45, 343-346.
14. Mayo P.H., Richman J., Harris H.W. – Results of a program to reduce admissions for adults asthma. *Ann. Intern. Med.*, 1990, 112, 864-871.
15. Moïse A., Salomon P., Commenges D., Clément B. – L'utilisation des courbes ROC. *Rev. Epidémiol. Santé Publ.*, 1986, 34, 209-217.
16. Moneret-Vautrin D.A., Kanny G., Gérard H., Guéant J.L., Nicolas J.P., Brignon J.J., Maria Y. – Détermination des IgE spécifiques aux allergènes alimentaires par le MAST-CLA. Corrélation avec les tests cutanés et le RAST. *Rev. Fr. Allergol.*, 1990, 30, 225-231.
17. Ollier S., Osman J., Hordle D.A., Amin N., Overell B., Davies R. – Skin prick test preparation of Dermatophagoides pteronyssinus for prediction of a positive response to provocation testing. *Clin. Exp. Allergy*, 1989, 19, 457-462.
18. Patton D.D. – Introduction to clinical decision making. *Semin. Nucl. Med.*, 1978, 8, 273-282.
19. Reynaud C., Slosman D., Polla B.S. – Precipitins in bird breeder's disease : how useful are they ? *Eur. Resp. J.*, 1990, 3, 1155-1161.
20. Souille B., Boissinot E., Terrisse M., Duguet-Gruau F., Varaigne F., Moline J. – Epreuve de provocation bronchique chez 59 enfants asthmatiques. *Rev. Mal. Resp.*, 1987, 4, 225-230.
21. Swetz J.A. – ROC analysis applied to the evaluation of imaging techniques. *Invest. Radiol.*, 1979, 14, 109-121.
22. The use of in vitro test for IgE antibody in the specific diagnosis of IgE mediated disorders and the formulation of allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 263-267.
23. William S.C., Goldman G. – The incidence of immediately reacting allergy skin tests in a « normal » adult population. *Ann. Intern. Med.*, 1961, 55, 777-782.
24. Williams P.B., Dolen W., Koepke J., Selner J. – Comparison of skin-testing and three in vitro assays for specific IgE in the clinical evaluation of immediate hypersensitivity. *Ann. Allergy*, 1992, 68, 35-45.
25. Zeiger S.R., Heller S., Mellon M., Wald J., Falkoff R., Schatz M. – Facilitated referral to asthma specialist reduces relapses in asthma emergency room visits. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 1160-1168.

