

VARIATIONS DU TAUX DES IgE CHEZ DES ENFANTS ASTHMATIQUES AU COURS D'UN SÉJOUR EN HAUTE ALTITUDE (FONT-ROMEUE)

G. CABANIEU (*), A. CAPBERN, J.-M. NOUYRIT,
P. BLANQUET (**), R. PAUTRIZEL (***)
et le Collège des Médecins de Font-Romeu (****)

RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudié l'influence d'un séjour prolongé en haute altitude (Font-Romeu : 1 800 m) sur le taux des IgE sériques d'enfants asthmatiques, en dehors de toute médication et en l'absence de toute crise.

Les IgE ont été dosées par radio-immunodiffusion (technique de Rowe modifiée) dans des sérums prélevés à intervalles de temps réguliers, chez 38 enfants asthmatiques et 10 enfants non allergiques servant de témoins. Les taux à l'arrivée (moyenne géométrique : 895,2 UI/ml) sont voisins des chiffres habituellement signalés chez les asthmatiques. Après trois mois de séjour, le taux moyen a chuté d'environ 25 p. cent, après six mois de près de 50 p. cent (différences statistiquement très significatives). A l'inverse, chez les témoins non allergiques, le taux des IgE n'est pas altéré par le séjour en altitude.

Les autres immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) ne subissent aucune variation significative, tant chez les témoins que chez les asthmatiques.

Plutôt que la conséquence d'un effet spécifique de l'altitude sur la biosynthèse des anticorps réagins, il semble qu'il faille voir dans cette chute étroitement concordante du taux des IgE au cours du séjour à Font-Romeu, le résultat d'un sevrage de sollicitations antigéniques, dans une atmosphère sèche et hypo-allergénique.

MOTS CLES MEDLARS : Asthme * immunologie - IgE * analyse - Altitude.

SUMMARY

Variations in IgE levels in asthmatic children during a high altitude stay at Font-Romeu. — The authors carried out a survey of the effect of a prolonged stay at high altitude (Font-Romeu, 1 800 metres) on the blood levels of IgE in asthmatic children in the absence of any medication and attacks.

IgE were assessed by radio-immunodiffusion (Rowe's technique with modifications) in sera samples taken at regular intervals from 38 asthmatic children and 10 non-allergic children used as controls. On their arrival, the levels (geometric average : 895.2 I.U./ml) were similar to the usual figures given for asthmatics. At the end of a three month stay, the average figure dropped to about 25 per cent, after six months to almost 50 per cent (very significant statistical variations). On the other hand, the level of IgE in the non-allergic controls did not change as a result of staying at high altitude.

The other immunoglobulins (IgG, IgA and IgM) did not undergo any significant variations either in the controls or the asthmatics.

Rather than a consequence of an aspecific effect of altitude on the biosynthesis of reaginic antibodies, it would seem that this very consistent fall in IgE during the stay at Font-Romeu should be interpreted as the result of removal from antigenic provocation into a dry and hypo-allergenic atmosphere.

INDEX TERMS : Asthma * immunology - IgE * analysis - Altitude.

(*) Service de Médecine et Maladies Allergiques (Pr G. Cabanieu), Pavillon IV, Hôpital Xavier-Arnoz, 33600 PESSAC.

(**) Unité de Recherches sur les applications médicales et biologiques des Isotopes radioactifs (INSERM), Domaine de Carreire, rue Camille-Saint-Saëns, 33000 BORDEAUX.

(***) Unité de Recherches sur l'Immunologie des Affections parasitaires (INSERM), Domaine de Carreire, rue Camille-Saint-Saëns, 33000 BORDEAUX.

(****) P. Cauchois, G. Crastre, G. Enaud-Bruley, P. et Cl. Giraud, P. Largeteau, Cl. Ricard Selva.

Tirés à part : Pr G. Cabanieu, Service de Médecine et Maladies Allergiques, Hôpital Xavier-Arnoz, 33600 PESSAC.

La découverte de la classe des immunoglobulines E, support des propriétés réagéniques, et la mise au point de techniques de dosage sensibles et fidèles ont ouvert des perspectives nouvelles, intéressant aussi bien la définition objective du *terrain allergique* que la surveillance biologique de l'évolution de ces affections.

Les nombreux travaux consacrés depuis quelques années aux différents facteurs susceptibles d'influer sur le taux des IgE, font ressortir des variations souvent sensibles, mais rarement concordantes, aussi bien lors de sollicitations allergéniques saisonnières spontanées au cours des pollinoses [4, 19], que chez les malades soumis à l'effet de thérapeutiques diverses : désensibilisation spécifique [2, 3], corticothérapie à forte dose [10, 12].

L'interprétation des discordances entre certains résultats doit tenir compte, non seulement des facteurs individuels régissant la biosynthèse des anticorps réagéniques, mais aussi de l'intrication fréquente de nombreux paramètres, intrication bien difficile à éviter en clinique humaine.

Aussi nous a-t-il semblé d'un particulier intérêt de suivre l'évolution des IgE chez des allergiques (enfants asthmatiques), au cours de séjours prolongés en haute altitude, réalisant des conditions très privilégiées, quasi expérimentales : atmosphère sèche, hypo-allergénique, en particulier pratiquement dépourvue d'acariens.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre étude a porté sur un groupe de 38 enfants, âgés de 7 à 14 ans, pour la plupart asthmatiques sévères, ayant profité d'un séjour prolongé (6 à 9 mois) en haute altitude (Font-Romeu : 1 800 m).

Le taux des IgE sériques a été suivi par des prélèvements régulièrement espacés :

— Temps 0 : entre 10 et 15 jours après l'arrivée à Font-Romeu, pour éliminer l'effet éventuel d'une corticothérapie antérieure ; tous les premiers prélèvements ont été effectués en septembre ou octobre, donc à distance de la période de pollinisation.

— Temps 1 : après 3 mois de séjour en altitude.

— Temps 2 : après 6 mois de séjour.

— Temps 3 : après 9 mois de séjour.

Quatorze de ces enfants ont pu être revus ultérieurement, trois mois environ après la cure à Font-Romeu.

L'étude des dossiers des malades a notamment porté sur :

1) *l'intensité de l'asthme* avant la cure, quantifiée de 1 à 4 selon une classification adoptée habituellement :

— Type 1 : 1 à 8 jours de crise par an,

— Type 2 : 8 à 60 jours de crise par an,

— Type 3 : plus de 60 jours de crise par an,

— Type 4 : asthme invalidant ou plus de 300 jours de crise par an ;

2) *l'éventualité d'une thérapeutique*, corticothérapie ou désensibilisation spécifique en particulier ;

3) *l'exploration allergologique* comportant la recherche des sensibilisations cutanées aux divers pneumallergènes courants (groupes de poussières, de pollens, de moisissures atmosphériques, plumes, etc.) et des tests ventilatoires, parmi lesquels nous n'avons retenu que la mesure de la sensibilité bronchique à l'acétylcholine (DLAC).

GROUPE TÉMOIN

Un groupe de dix enfants non allergiques, venant poursuivre leur scolarité au lycée climatique de Font-Romeu dans des conditions identiques à celles de nos malades, a servi de témoin à notre étude. Les premiers prélèvements ont été effectués dès la rentrée scolaire.

DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES

Les immunoglobulines IgG, IgA et IgM ont été dosées par immunodiffusion radiale, selon la technique classique de MANCINI [14].

Pour les IgE, nous avons conservé la méthode précédemment décrite par nous dans cette revue [6], méthode dérivant de la technique initialement proposée par Rowe [16].

Après leur prélèvement, les sérums ont été conservés (congelés à -80°C) jusqu'aux dosages réalisés simultanément pour éliminer certains risques d'erreurs inhérents à toute technique radio-immunologique.

Suivant les recommandations de l'OMS [17, 18], les taux d'IgE sont exprimés en unités internationales par référence à un sérum humain standard stabilisé et lyophilisé (Standard OMS 68/34). Selon Bazaral et Hamburger [1] une unité internationale équivaldrait à 2,42 nanogrammes d'IgE.

ETUDE STATISTIQUE

La répartition des taux sériques d'IgE dans une population homogène n'est pas gaussienne, mais suit pratiquement une distribution logarithmiquement normale [9, 13]. Pour définir le degré de signification des variations des taux d'IgE, nous avons donc été amenés à comparer, selon les critères statistiques habituels, non les moyennes arithmétiques, mais les moyennes géométriques, beaucoup plus représentatives d'une telle distribution.

RÉSULTATS ET COMMENTAIRES

Le tableau I et la figure 1, qui rendent compte de l'évolution des IgE sériques chez les enfants asthmatiques au cours de la cure d'altitude, font nette-

TABLEAU I
 TAUX DES IgE SÉRIQUES CHEZ LES ENFANTS ASTHMATIQUES
 AU COURS DU SÉJOUR EN HAUTE ALTITUDE ET 3 MOIS APRÈS CURE

NOM	SEXÉ	AGE	TYPE ASTHME	TESTS CUTANÉS POSITIFS	DÉSENSIBILISATION	ÉOSINOPHILIE	DLAC	TAUX DES IgE SÉRIQUES (UI/ml)				
								DÉBUT DE CURE	SÉJOUR EN ALTITUDE			3 MOIS APRÈS CURE
									3 mois	6 mois	9 mois	
ZIM...	M	10	2	PM	+	5 %	30 µg	400	400	300		200
TOU...	M	9	2	PM Plumes	0	11 %	1 500 µg	2 000	2 400	1 100		700
PAN...	M	13	4	PM	0	12 %	200 µg	800	580	450	325	525
MIL...	F	11	3	PM	+	13 %	100 µg	1 600	1 500	975		
APP...	M	13	3	PM Plumes	+	8 %	750 µg	675	500	330	220	
BOC...	M	12	4	PM Plumes	+	5 %	95 µg	925	700	550		2 000
GUI...	M	7	2	PM	0	10 %	410 µg	500	500	300		160
LEB...	M	11	3	PM Plumes	+	6 %	90 µg	550	580	300		
ALO...	F	9	4	PM Plumes	+	8 %	50 µg	700	650	500		500
PAY...	F	11	4	PM	0	7 %	30 µg	675	600	425	300	
DUV...	M	10	3	PM Pollen	+	14 %	250 µg	2 000	1 400	1 050		
PAU...	M	7	4	PM Pollen	+	5 %	380 µg	520	280	270		500
LEF...	M	9	3	PM Plumes	0	10 %	35 µg	3 400	2 500	1 000		1 200
CAR...	M	10	2	PM	0	10 %	300 µg	600		310	230	150
DEL...	F	9	2	PM	0	9 %	250 µg	200	125	70		
DID...	M	10	3	PM Penicillium	+	7 %	75 µg	2 250	1 600	1 250		1 400
MER...	F	15	4	PM	0	1 %	100 µg	80	90	< 50		< 50
SEG...	M	10	2	PM Plumes	0	3 %	250 µg	2 400	1 400	1 120		1 700
ROH...	M	11	4	PM Plumes	+	6 %	120 µg	1 800	1 600	1 120	1 000	
POU...	F	13	4	PM Pollen	+	9 %	100 µg	2 200	1 360	725	1 000	
POR...	M	14	4	PM	0	5 %	530 µg	150	140	100	95	
LOP...	M	13	2	PM Pollen	0	21 %	2 000 µg	1 100	900	600	500	
LET...	M	11	3	PM Plumes	+	8 %	1 600 µg	170	150	100	100	

TABLEAU I (Suite)

NOM	SEXE	AGE	TYPE ASTHME	TESTS CUTANÉS POSITIFS	DÉSENSIBILISATION	ÉOSINOPHILIE	DLAC	TAUX DES IgE SÉRIQUES (UI/ml)				
								DÉBUT DE CURE	SÉJOUR EN ALTITUDE			3 MOIS APRÈS CURE
									3 mois	6 mois	9 mois	
LAV...	F	10	2	PM	+	2 %		1 600	1 400	1 100	1 000	1 600
HUB...	M	14	4	PM Plumes	+	4 %	140 µg	250	130	100	75	
HEN...	M	9	3	PM Pollen	0	2 %	2 000 µg	250	100	60	50	
GER...	M	13	4	PM Pollen	0	2 %	10 µg	1 120	1 000	500	400	
COL...	M	8	3	PM Pollen	+	3 %	1 150 µg	1 000	800	1 000	1 000	
BOU...	F	13	3	PM Pollen	0		75 µg	1 360	880	860	760	
DED...	M	11	3	PM Pollen	0	3 %	900 µg	1 400	610	620		750
ROU...	M	9	4	PM Pollen	+		180 µg	2 800	1 100	1 200		
SOU...	M	13	4	PM	+	11 %	85 µg	3 900	3 200	2 600		
BRI...	M	11	3	PM	+	12 %		300	300	300		
ART...	M	14	3	PM Plumes	0	10 %	200 µg	1 200	900	700		
QUE...	M	11	3	PM Plumes	0	5 %	280 µg	3 200	2 250	1 900	1 500	
BER...	M	9	3	PM Pollen	+		1 070 µg	4 400	3 800	3 250	2 600	
RAB...	M	11	4	PM	0	12 %	200 µg	1 520	1 300	640		
BRI...	M	11	3	PM	+	15 %	950 µg	490	650	450		

PM : poussières de maison.

ment apparaître l'importance de la chute des anticorps réagins en fonction de la durée du séjour, ainsi que la parfaite concordance de cette chute, malgré des taux initiaux très variés.

Les moyennes des concentrations (tableau II) subissent des variations importantes :

— les taux à l'arrivée sont voisins des chiffres habituellement signalés chez les asthmatiques [6, 9, 13] ;

— après 3 mois de séjour en altitude, le taux moyen a chuté de 25 p. cent environ, différence hautement significative puisque l'écart réduit de la

TABLEAU II

MOYENNES DES TAUX D'IgE SÉRIQUES
CHEZ LES ENFANTS ASTHMATiques
AU COURS DE LA CURE D'ALTITUDE

PRÉLÈVEMENTS	MOYENNES DES TAUX D'IgE	
	ARITHMÉTIQUE	GÉOMÉTRIQUE
Au début de la cure	1 328,6 UI/m	895,2 UI/ml
Après 3 mois de cure	1 037,2 UI/ml	699,8 UI/ml
Après 6 mois de cure	743,6 UI/ml	486,6 UI/ml

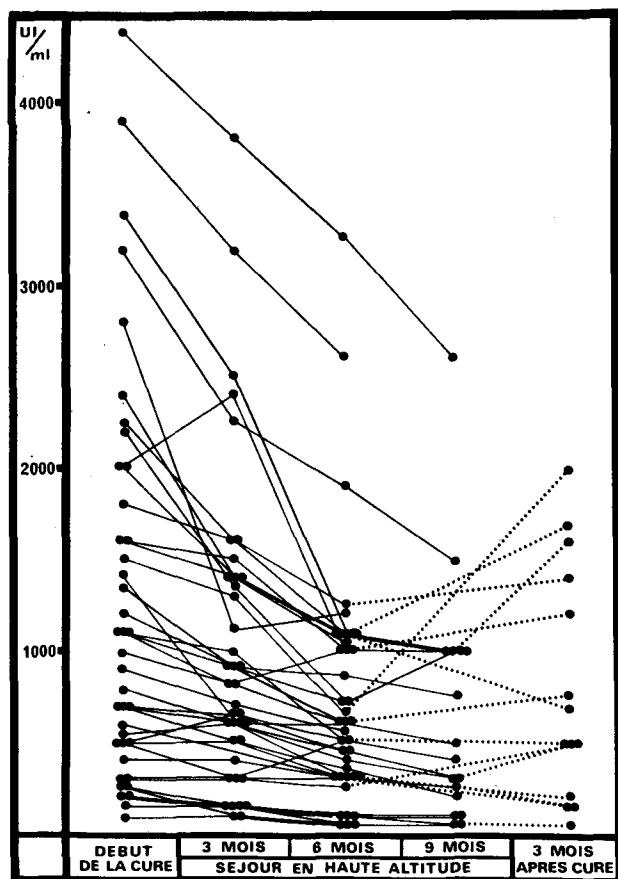


FIG. 1. — Evolution des IgE sériques chez les enfants asthmatiques au cours de leur séjour à Font-Romeu.

En pointillé : évolution des IgE sériques après le retour des enfants dans leur milieu d'origine.

moyenne des pourcentages de chute des IgE par rapport aux taux initiaux est de 5,696 ;

— les prélèvements du sixième mois montrent une baisse de près de 50 p. cent par rapport au taux moyen de départ, également significative (écart réduit = 8,643).

Par contre, l'étude approfondie des dossiers des malades n'a pas permis de noter de différence dans l'évolution des IgE en fonction des divers critères retenus : type d'asthme précédant la cure, poursuite éventuelle d'une désensibilisation spécifique, résultats de l'exploration allergologique.

Par son intensité et sa concordance étroite chez presque tous les malades, l'effondrement des IgE au cours de la cure à Font-Romeu diffère nettement des fluctuations saisonnières faibles et inconstantes observées en plaine, notamment chez certains sujets souffrant de pollinose. En raison de la date des premiers prélèvements (septembre ou octobre), de telles variations saisonnières n'auraient d'ailleurs pu qu'entraîner une élévation des IgE en cours de séjours lors de la période de pollinisation.

La signification de cette chute générale et concordante des IgE demande à être précisée :

— faut-il y voir l'effet aspécifique de la haute altitude sur le système immunitaire, affectant tout spécialement la réponse réaginique ?

— s'agit-il au contraire d'un effet spécifique, par élimination des stimuli immunogènes, au cours d'un séjour prolongé dans une atmosphère sèche et hypoallergénique ?

Des travaux portant sur certaines peuplades d'Amérique latine (Bolivie) vivant à très haute altitude ont permis de constater des altérations sensibles des réactions immunitaires [5] ; mais il s'agissait en l'occurrence de sujets vivant vers 3 800 mètres, altitude où l'organisme fait appel à des processus adaptatifs nouveaux, la limite physiologique pouvant être située vers 3 500 mètres.

D'autres auteurs [11] ont suivi le taux des immunoglobulines (IgG, IgA et IgM exclusivement) chez des asthmatiques en cure d'altitude dans les Carpathes (Montagnes Tatra : 1 350 m) et ont noté des variations significatives, mais non homogènes, des IgG et des IgA, tandis que les IgM n'étaient pas modifiées.

Pour notre part, nous avons dosé à titre comparatif les IgG, IgA et IgM chez les asthmatiques en cure à Font-Romeu (tableau III), sans mettre en évidence de modifications d'ensemble autres que les variations individuelles contingentes, bien connues en plaine.

TABLEAU III

TAUX DES IgG, IgA ET IgM
CHEZ LES ENFANTS ASTHMATIQUES
EN CURE A FONT-ROMEU

PRÉLÈVEMENTS	CONCENTRATIONS MOYENNES ± ÉCARTS TYPES		
	IgG (mg/ml)	IgA (mg/ml)	IgM (mg/ml)
En début de cure	12,1 ± 2,2	2,54 ± 0,82	1,30 ± 0,35
Après 3 mois de cure	12,3 ± 2,4	2,62 ± 0,76	1,33 ± 0,41
Après 6 mois de cure	12,1 ± 2,1	2,74 ± 0,87	1,23 ± 0,38

Ce résultat semble aller à l'encontre de l'hypothèse d'un effet aspécifique de l'altitude sur les réactions immunitaires humores ; mais faut-il nécessairement lier le sort des IgE à celui des autres immunoglobulines ?

Plus significative pouvait paraître l'étude des anticorps réaginaires chez des sujets non allergiques, séjournant à Font-Romeu dans les mêmes conditions que les asthmatiques. Certaines difficultés à consti-

TABLEAU IV
TAUX DES IgE SÉRIQUES
CHEZ LES ENFANTS NON ALLERGIQUES
AU COURS DU SÉJOUR EN ALTITUDE

NOM	SEXE	AGE	TAUX DES IgE (UI/ml)	
			AU DÉBUT DU SÉJOUR EN ALTITUDE	APRÈS 6 MOIS DE SÉJOUR EN ALTITUDE
ART.	M	16	270	500
ANT.	M	17	300	350
BRU.	M	17	50	70
CAR.	M	15	150	200
VER.	M	11	150	90
TRI.	M	15	90	65
RAM.	M	17	500	310
MIL.	M	15	250	250
MEU.	M	12	80	50
MAS.	F	15	200	250
MOYENNE ARITHMÉTIQUE			202 UI/ml	213,5 UI/ml
MOYENNE GÉOMÉTRIQUE			158,2 UI/ml	163,8 UI/ml

tuer un groupe témoin valable et à obtenir plusieurs prélèvements, à trois mois d'intervalle, chez des enfants normaux, ne nous ont permis de retenir qu'un nombre de cas limité (10 enfants). Il semble cependant, à la vue des chiffres consignés dans le tableau IV, que l'altitude n'influe pas sur le taux des IgE des enfants non allergiques, non plus d'ailleurs que sur le taux des autres immunoglobulines.

Par ailleurs, la détermination du taux sérique moyen, sur un groupe de 35 sujets non allergiques résidant en permanence à Font-Romeu, a fourni un chiffre de 139,7 UI/ml, très voisin de la moyenne générale des sujets du même âge vivant en plaine.

L'hypothèse d'un effet aspécifique de l'altitude sur la biosynthèse des immunoglobulines paraissant ainsi pratiquement exclue, reste la possibilité d'un effet spécifique de la cure, par sevrage des stimulations allergéniques. La sécheresse du climat de Cerdagne et la pauvreté en acariens notée dans la poussière de Font-Romeu [7] seraient en mesure d'expliquer la chute des anticorps réagins chez des sujets souvent polysensibilisés, mais réagissant tous à la poussière de maison.

Cependant, rien ne permet d'affirmer que l'effondrement du taux global des IgE résulte exclusivement de la disparition des réagins spécifiques des allergènes dont l'atmosphère de Font-Romeu serait

dépourvue. A la lumière de travaux récents [8, 15], il semble que la biosynthèse des anticorps homocytotropes soit sujette à des phénomènes de *potentialisation* : ainsi, l'infestation du rat par un nématode, *Nippostrongylus brasiliensis*, entraîne une montée considérable du taux des IgE, touchant non seulement la fraction spécifique du parasite, mais également des anticorps dirigés contre d'autres antigènes injectés quelques jours avant l'infestation. Il serait donc concevable qu'à l'inverse, le fait de supprimer la stimulation allergénique prédominante suffise à faire effondrer la totalité des anticorps réagins.

Seul le dosage des IgE spécifiques serait en mesure d'apporter des éléments décisifs pour interpréter la signification de nos résultats. Malheureusement, une telle étude est encore difficilement envisageable chez des asthmatiques généralement polysensibilisés, en raison de l'extrême complexité de la structure antigénique des allergènes en cause (poussières de maison, moisissures, plumes, etc.). Sauf dans quelques cas exceptionnels d'allergènes particulièrement simples (pollens), les problèmes du dosage des IgE spécifiques ne peuvent en effet, à l'heure actuelle, être considérés comme correctement résolus.

Le devenir des IgE après retour dans le milieu contaminant constitue un autre aspect intéressant de l'effet de la cure.

Dans un nombre de cas malheureusement limité, nous avons pu disposer de prélèvements pratiqués dans les trois mois suivant le retour des enfants à leur domicile, et confronter le devenir des IgE après cure, aux éléments cliniques évolutifs dont nous avons eu connaissance. Cette étude, encore incomplète puisque ne portant que sur 14 enfants, laisse cependant apparaître le plus souvent une certaine réascension des taux, parfois assez brutale, comme face à un véritable choc antigénique, parfois plus modérée (l'évolution des IgE après retour dans le milieu d'origine est représentée en pointillés dans la figure 1). Cette tendance à l'élévation du taux sous l'effet de la réexposition aux sollicitations allergéniques, ainsi que la grande variabilité des réactions individuelles, sont à rapprocher des variations saisonnières chez les sujets sensibilisés aux pollens.

Le recul nous manque encore pour juger valablement des effets à long terme de la cure en altitude, et notamment du devenir plus lointain des taux d'IgE apparus stabilisés chez certains enfants dans le troisième mois de retour.

Les premiers éléments d'une enquête actuellement en cours laisseraient apparaître une certaine corrélation avec la persistance de l'amélioration clinique.

CONCLUSION

Bien que l'étude du taux des IgE semble actuellement constituer un des meilleurs moyens biologiques d'investigation du terrain allergique, les nombreux travaux consacrés aux variations des anticorps

réaginaires sous l'influence de divers facteurs (exposition allergénique, thérapeutiques diverses) conduisent à des résultats parfois divergents et toujours sujets à des fortes variations individuelles.

La concordance étroite de la chute des IgE chez les asthmatiques en cure à Font-Romeu contraste avec ces observations. Peut-être s'explique-t-elle par les conditions très privilégiées dont bénéficiait cette étude : groupe relativement homogène d'enfants asthmatiques, observés en collectivité, dans une atmosphère hypo-allergénique, en l'absence de toute crise et en dehors de toute médication.

L'effondrement du taux des anticorps réaginaires au cours du séjour à Font-Romeu est-elle la conséquence d'un effet aspécifique de la haute altitude sur les mécanismes immunitaires ? L'absence de

variation des autres immunoglobulines et plus encore la constance du taux des IgE chez les sujets non allergiques placés dans des conditions similaires paraissent infirmer cette hypothèse.

Faut-il plutôt y voir un effet spécifique, résultat du sevrage de stimuli antigéniques ? La remontée de certains taux après retour dans le milieu contaminant tendrait à le laisser croire.

Une étude plus prolongée du devenir de nos malades, des recherches analogues poursuivies chez des asthmatiques soumis à un environnement hypo-allergénique en plaine et le développement de méthodes nouvelles de dosage des IgE spécifiques devraient permettre de préciser le mécanisme de telles variations spectaculaires des anticorps réaginaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAZARAL M., HAMBURGER R. N. — Standardization and stability of immunoglobulin E (IgE). *J. Allergy clin. Immunol.*, 1972, 49, 189-191.
2. BERG T., JOHANSSON S. G. O. — IgE concentrations in children with atopic diseases. *Int. Arch. Allergy*, 1969, 36, 219-232.
3. BERG T., JOHANSSON S. G. O. — In vitro diagnosis of atopic allergy. II. - IgE and reaginic antibodies during and after rush desensitization. *Int. Arch. Allergy*, 1971, 41, 434-442.
4. BERG T., JOHANSSON S. G. O. — In vitro diagnosis of atopic allergy. IV. - Seasonal variations of IgE antibodies in children allergic to pollen. *Int. Arch. Allergy*, 1971, 41, 452-462.
5. BERNARD J., RUFFIE J. — In : *Hématologie géographique*. Paris, Masson, 1972.
6. CABANIEU G., BEZIAN J.-H., CAPBERN A., NOUYRIT J.-M., BLANQUET P., PAUTRIZEL R. — Étude du taux des IgE dans différents syndromes allergiques. *Rev. franç. Allergol.*, 1972, 12, 323-331.
7. CAUCHOIS P. — Études comparatives des tests cutanés et des tests de provocation réalisés avec la poussière de maison standard, la poussière de Font-Romeu et le *Dermatophagoides*. *Lyon Méditerranée Medical*, 1972, 8, 1475-1490.
8. JARRET E. E. E., STEWART D. C. — Potentiation of rat reaginic (IgE) antibody by helminth. *Immunology*, 1972, 23, 749-755.
9. JOHANSSON S. G. O. — Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet*, 1967, 2, 951-953.
10. JOHANSSON S. G. O., JUHLIN L. — Immunoglobulin E in « healed » atopic dermatitis and after treatment with corticosteroids and azathioprine. *Brit. J. Dermatology*, 1970, 82, 10.
11. KOLESAR J., CÍCMANCOVA L. — Veränderungen des Immunoglobulin Spiegels (IgE, IgA und IgM) während einer Hodgebirgsklimatur bei Asthmatikern. *Allergie U. Immunol. Dtsch.*, 1971, 17, 255-261.
12. KUMAR L., NEWCOMB R. W., HORN BROOK M. — A year round study of serum IgE levels in asthmatic children. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1971, 48, 305-312.
13. KUMAR L., NEWCOMB R. W., ISHIZAKA K., MIDOLETON E., HORN BROOK M. — IgE levels in sera of children with asthma. *Pediatrics*, 1971, 47, 848-856.
14. MANCINI G., CARBONARA A. O., HEREMANS J. E. — Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, 1965, 2, 235-254.
15. ORR T. S. C., BLAIR A. M. J. N. — Potentiated reagin response to egg-albumin and conalbumin in *Nippostrongylus brasiliensis* infected rats. *Life Sci.*, 1969, 8, 1073-1077.
16. ROWE D. S. — Radioactive single radial diffusion : a method for increasing the sensitivity of immunochemical quantification of protein in agar gel. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1969, 40, 613-616.
17. ROWE D. S., ANDERSON S. G., GRAB B. — A research standard for human serum immunoglobulins IgG, IgA and IgM. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1970, 42, 535-552.
18. ROWE D. S., TACKETT L., BENNICH H., ISHIZAKA K., JOHANSSON S. G. O., ANDERSON S. G. — A research standard for human serum immunoglobulin E. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1970, 43, 609-611.
19. YUNGINGER J. W., GLEICH G. J. — Seasonal changes in serum and nasal IgE concentrations. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1973, 51, 174-186.