



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

INDICATIONS DU DOSAGE DES IGE SPÉCIFIQUES DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DES MALADIES ALLERGIQUES

Mai 2005

La Haute Autorité de santé diffuse un document réalisé
par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en
santé au titre de son programme de travail de 2004

Service Affections longue durée et accords conventionnels

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.
Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de la Haute Autorité de santé est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en **mai 2005**
HAS (Haute Autorité de santé)
Service communication
2, avenue du Stade-de-France – 93218 Saint-Denis-la-Plaine CEDEX –
Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00
©2005. Haute Autorité de santé

AVANT-PROPOS

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

La Haute Autorité de santé (HAS) évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts dans le cadre d'une étude d'évaluation des technologies.

Alain COULOMB
Directeur

L'ÉQUIPE

Ce travail a été réalisé par le D^r Jean-Marc RAME, sous la direction du D^r Emmanuel CORBILLON, et du D^r Olivier OBRECHT, responsable du service évaluation en santé publique.

La recherche documentaire a été effectuée par M^{lle} Mireille CECCHIN, documentaliste, et M^{lle} Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste ; sous la direction de M^{me} Frédérique Pagès, responsable du service documentation.

Le secrétariat a été effectué par M^{lle} Nathalie BROTHÉ et M^{me} Sophie DUTHU.

La planification du projet a été réalisée par M^{me} Sylvie LAOT-CABON et M^{me} Hélène ROBERT-ROUILLAC.

GROUPE DE TRAVAIL

P^r Michel ABBAL, biologiste en secteur hospitalier, Toulouse

D^r Habib CHABANE, allergologue en secteur hospitalier, Saint-Denis

D^r Dominique CHÂTEAU-WAQUET, allergologue, Paris

P^r Frédéric DE BLAY, pneumologue-allergologue, Strasbourg

D^r Charles DZVIGA, allergologue, Saint-Étienne

D^r Jacques GAYRAUD, pneumologue-allergologue, Tarbes

D^r Laurence GUILLOUX, pharmacien biologiste, Lyon

D^r Henri MALANDAIN, biologiste en secteur hospitalier, Vannes

P^r Anne MONERET-VAUTRIN, interniste allergologue, Nancy

D^r Fabienne RANCÉ, pédiatre-allergologue, Toulouse

D^r Claudine ROUSSEL, médecin généraliste, Barbazan

D^r Hélène SUSINI DE LUCA, biologiste en secteur libéral, Fouesnant

GROUPE DE LECTURE

D^r Étienne BEAUDOUIN, interniste allergologue, Remiremont
D^r Michel BOUHEY, allergologue, Auxerre
D^r Pierre-François DELZANNO, médecin généraliste, Saint-Étienne
P^r Francisque LEYNADIER, interniste allergologue, Paris
P^r Antoine MAGNAN, pneumologue, Marseille
D^r Pascale NICAISE, immunologiste, Paris
D^r Jean-Luc OLIVIER, biochimiste, Nancy
D^r Anne SCHUWER, médecin généraliste, Besançon
D^r Gaël TABURET, allergologue, Brest
D^r Bernard TAVAUD, pneumologue-allergologue, Le Puy-en-Velay
P^r Alain VERGNENÈGRE, médecin de santé publique, Limoges
D^r Mylène VIVINUS, immunologiste, Nice
D^r Bertrand XERRI, méthodologiste, Saint-Denis-la-Plaine

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	10
RÉSUMÉ	11
INTRODUCTION	12
GÉNÉRALITÉS	13
I. DÉFINITIONS	13
II. LES DOSAGES D'IGE SPÉCIFIQUES	15
II.1. LES « DOSAGES D'IGE SPÉCIFIQUES » ET LES AUTRES TESTS <i>IN VITRO</i> DE DIAGNOSTIC ALLERGOLOGIQUE.....	15
II.2. CLASSIFICATION DES « DOSAGES D'IGE SPÉCIFIQUES »	17
II.3. LES DIFFÉRENTS TESTS D'IGE-RÉACTIVITÉ SÉRIQUE	18
II.4. L'EXPRESSION DES RÉSULTATS	19
II.5. REMARQUE	19
MÉTHODES	20
I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	20
I.1. SOURCES D'INFORMATIONS	20
I.2. STRATÉGIE DE RECHERCHE	20
I. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ARTICLES CLINIQUES	24
I.1. CRITÈRES D'INCLUSION DES ÉTUDES	24
I.2. CRITÈRES D'EXCLUSION DES ÉTUDES	24
I.3. IDENTIFICATION DES ÉTUDES PRIMAIRES.....	24
I.4. ANALYSE CRITIQUE MÉTHODOLOGIQUE	24
II. RÉSULTATS DE LA SÉLECTION DES ARTICLES.....	24
III. AVIS DU GROUPE DE TRAVAIL	24
RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE	25
I. L'ALLERGIE ALIMENTAIRE	25
I.1. RÉSULTATS DES ÉTUDES DIAGNOSTIQUES ANALYSÉES	25
I.2. VALIDITÉ DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	31
II. ALLERGIE RESPIRATOIRE.....	33
II.1. RÉSULTATS DES ÉTUDES DIAGNOSTIQUES ANALYSÉES	33
II.2. VALIDITÉ DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	33
III. ALLERGIE AU LATEX.....	41
IV. ALLERGIE AUX PIQÛRES D'INSECTES	43
IV.1. ALLERGIE AUX VENINS D'HYMÉNOPTÈRES	43
IV.2. AUTRES INSECTES	44
V. ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE.....	44
VI. RÉACTIONS PERANESTHÉSIE GÉNÉRALE	44
VII. ALLERGIES PROFESSIONNELLES.....	45

VIII.	CONJONCTIVITES ALLERGIQUES	46
IX.	AUTRES CAS (PARASIToses, LIQUIDE SÉMINAL, ETC.)	46
AVIS DU GROUPE DE TRAVAIL SUR LES INDICATIONS DES DOSAGES D'IGE		
SPÉCIFIQUES DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DES MALADIES ALLERGIQUES . 47		
I.	REMARQUES GÉNÉRALES	47
II.	SUSPICION DE MANIFESTATIONS CLINIQUES D'ORIGINE ALIMENTAIRE	47
II.1.	DIAGNOSTIC	47
III.1.	SUIVI D'UNE ALLERGIE ALIMENTAIRE	48
IV.	SUSPICION DE RÉACTIONS ORL OU BRONCHIQUES D'ORIGINE ALLERGIQUE	53
IV.1.	REMARQUES GÉNÉRALES	53
IV.2.	DIAGNOSTIC	53
IV.3.	SUIVI DE L'ALLERGIE RESPIRATOIRE.....	54
V.	SUSPICION DE RÉACTIONS ALLERGIQUES AU LATEX	54
VI.	SUSPICION DE RÉACTIONS ALLERGIQUES DUES AUX PIQÛRES OU AUX	
	MORSURES D'INSECTES	59
VI.1.	REMARQUES GÉNÉRALES	59
VI.2.	DIAGNOSTIC	59
VI.3	SUIVI.....	59
VII.	SUSPICION DE RÉACTIONS ALLERGIQUES AUX MÉDICAMENTS.....	62
VII.1.	REMARQUES GÉNÉRALES	62
VII.2.	DIAGNOSTIC	62
VII.3.	SUIVI.....	63
VIII.	SUSPICION DE RÉACTIONS ALLERGIQUES PROFESSIONNELLES	65
IX.	CONJONCTIVITES CHRONIQUES ISOLÉES	65
PROPOSITIONS DU GROUPE DE TRAVAIL		
66		
ANNEXE I. NIVEAU DE PREUVE DES ÉTUDES		
67		
ANNEXE II. ÉTUDES RETENUES.....		
68		
I.	L'ALLERGIE ALIMENTAIRE	68
I.1.	ÉTUDES DIAGNOSTIQUES	68
II.	ALLERGIE RESPIRATOIRE.....	79
II.1.	RECOMMANDATIONS.....	79
II.2.	ÉTUDES DIAGNOSTIQUES	81
III.	ALLERGIE AU LATEX.....	87
III.1.	ÉTUDES DIAGNOSTIQUES	87
	REVUE	92
IV.	ALLERGIE AUX PIQÛRES D'INSECTES	92
IV.1.	ALLERGIE AUX VENINS D'HYMÉNOPTÈRES	92
IV.2.	AUTRES INSECTES	93
V.	ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE.....	93

V.2.	ÉTUDES DIAGNOSTIQUES	93
VI.	RÉACTIONS PER-OPÉRATOIRES	96
VII.	ALLERGIES PROFESSIONNELLES.....	96
VIII.	CONJONCTIVITES ALLERGIQUES	96
IX.	AUTRES CAS (PARASITOSE, LIQUIDE SÉMINAL, ETC.)	96
ANNEXE III. ÉTUDES NON RETENUES.....		97
I.	ARTICLES GÉNÉRAUX.....	97
I.1.	RECOMMANDATIONS.....	97
I.2.	REVUES	97
I.3.	ÉTUDES DIAGNOSTIQUES	99
I.4.	ÉDITORIAL.....	100
II.	ALLERGIE ALIMENTAIRE	100
II.1.	RECOMMANDATIONS.....	100
II.2.	REVUES	100
II.3.	ÉTUDES DIAGNOSTIQUES	103
III.	ALLERGIE RESPIRATOIRE.....	106
III.1.	RECOMMANDATIONS.....	106
III.2.	ÉTUDES DIAGNOSTIQUES	107
III.3.	REVUES	110
III.4.	LETTRES	113
IV.	CONJONCTIVITES ALLERGIQUES	113
IV.1.	REVUES	113
IV.2.	ÉTUDES DIAGNOSTIQUES	113
V.	ALLERGIE AU LATEX.....	114
V.1.	ÉTUDES.....	114
V.2.	REVUES	114
V.3.	RECOMMANDATIONS.....	114
VI.	ALLERGIE AUX PIQÛRES D’HYMÉNOPTÈRES	114
VI.1.	DIAGNOSTIC	114
VI.2.	SUIVI	115
VII.	ALLERGIES MÉDICAMENTEUSES.....	116
VII.1.	RECOMMANDATIONS.....	116
VII.2.	REVUES	116
VII.3.	ÉTUDES DIAGNOSTIQUES	118
VIII.	RÉACTIONS PEROPÉRATOIRES	118
VIII.1.	REVUES	118
IX.	ALLERGIES PROFESSIONNELLES.....	119
IX.1.	RECOMMANDATIONS.....	119
IX.2.	ÉTUDES DIAGNOSTIQUES	120
IX.3.	REVUES	120
X.	AUTRES CAS (PARASITOSE, LIQUIDE SÉMINAL, ETC.)	123

ANNEXE III. NOMENCLATURE DES ACTES DE BIOLOGIE MÉDICALE	124
RÉFÉRENCES	126
ÉTUDES RETENUES.....	126
ÉTUDES NON RETENUES.....	130

LISTE DES ABRÉVIATIONS

APT	<i>atopy patch-test</i>
HC	histoire clinique
IDR	intradermo-réaction
IgE	immunoglobuline E
ITS	immunothérapie spécifique
NABM	nomenclature des actes de biologie médicale
PT	prick-test
RAST	<i>radio-allergo-sorbent test</i>
ROC	<i>receiver operating curve</i>
Se	sensibilité
Sp	spécificité
TC	test cutané
HLL	test d'histamino-libération leucocytaire
TPO	test de provocation par voie orale
TPODA	test de provocation par voie orale en double aveugle
VPN	valeur prédictive négative
VPP	valeur prédictive positive

RÉSUMÉ

Objectif

L'objectif de ce travail a été de préciser les indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques

Méthodes

Ce rapport a été établi par une méthode reconnue d'évaluation technologique associant une analyse critique de la littérature et des avis d'experts. Les bases de données Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis), Embase et Pascal ont été interrogées sur une période allant de 1988 à Mai 2004 ; les sites Internet utiles ont été consultés et la littérature grise a été recherchée. Un rapport préliminaire a été rédigé et soumis pour avis à un groupe de travail (n = 12) dont les membres furent recrutés auprès des sociétés savantes concernées. Le rapport amendé a ensuite été soumis pour commentaire à 13 relecteurs de formation différente.

Résultats

Une analyse critique de la littérature a été réalisée portant sur les allergies : alimentaires, respiratoires, au latex, aux piqûres d'insectes, aux venins d'hyménoptères, aux médicaments, ainsi que sur les réactions per-opératoires, les allergies professionnelles et les conjonctivites allergiques. La plupart des recommandations pour la pratique clinique, ou des revues de synthèse n'a pu être prise en compte en raison d'une faible valeur méthodologique. L'applicabilité de ces études en pratique courante était faible.

Les experts du groupe de travail ont émis des avis sur les indications des dosages d'IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des allergies précédentes. Ces avis ont complété les données de faible niveau de preuve de la littérature internationale.

Conclusions

Le groupe de travail a exprimé la nécessité :

- De poursuite de la recherche,
- De formation des médecins aux aspects fondamentaux et pratiques de l'allergologie, dans le cursus des études médicales comme dans les programmes de formation continue,
- De réécriture du chapitre allergie de la NABM afin de rendre ce dernier plus précis, exhaustif, et applicable,
- D'information complète des professionnels (Prescripteurs et Biologistes) sur les règles de prescription et de remboursement des examens d'allergie.
- D'information des patients sur la nature et la signification des examens qui leur sont prescrits.

INTRODUCTION

La prévalence des maladies allergiques a doublé au cours des 15 dernières années. L'Organisation mondiale de la santé classe les maladies allergiques au 4^e rang des maladies chroniques. Elles ont un retentissement économique important en termes de santé publique.

L'identification de l'allergène en cause dans la maladie allergique conduit à des mesures environnementales, et peut faire proposer une immunothérapie spécifique. Actuellement ce sont les seuls traitements susceptibles de prévenir l'évolution de la maladie (1,2). Un traitement pharmacologique symptomatique peut également être proposé même si sa mise en œuvre ne nécessite pas forcément un diagnostic étiologique de la maladie allergique, cependant toujours souhaitable.

Le diagnostic allergologique étiologique est complexe en raison de la non-spécificité des symptômes cliniques et de la multiplicité des mécanismes et des causes. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique, la réalisation de tests cutanés (TC) et/ou d'examens biologiques dont le dosage des immunoglobulines de type E (IgE) dites spécifiques des réactions d'hypersensibilité IgE dépendantes. Des tests de provocation ou de réexposition à l'allergène peuvent être utiles.

Compte tenu du nombre élevé de prescriptions de dosages d'IgE spécifiques en allergie, et de la variabilité des pratiques, et afin de rationaliser ces dernières, la Caisse nationale d'assurance-maladie des travailleurs salariés a saisi la Haute Autorité de santé afin qu'elle précise les indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques. Ce rapport a pour cible les médecins généralistes, les pédiatres, et les médecins spécialistes en allergologie et/ou en biologie médicale.

GÉNÉRALITÉS

I. DÉFINITIONS

L'*European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI) a publié, au cours de l'année 2001, une nomenclature révisée de termes usités en allergologie (3). Les définitions suivantes sont issues de la traduction, réalisée par Meyer *et al.* (4), des termes proposés par l'EAACI.

L'atopie est la tendance individuelle ou familiale à produire des IgE en réponse à de petites doses d'antigènes, protéines le plus souvent, et à développer des symptômes typiques tels que l'asthme, la rhinite, la conjonctivite ou l'eczéma. On définit ainsi un trait clinique ou une prédisposition et non une maladie. La preuve immunologique est indispensable.

L'hypersensibilité correspond à des symptômes ou des signes objectivement reproductibles, provoqués par l'exposition à un stimulus précis, à une dose tolérée par des sujets normaux. Sont donc exclus de cette définition des réactions à des infections, des symptômes d'auto-immunité ou de toxicité et des réactions normales mais exagérées. On parlera d'hypersensibilité non allergique lorsque le mécanisme immunologique n'aura pu être prouvé (exemple de l'aspirine).

L'allergie est une réaction d'hypersensibilité initiée par un mécanisme immunologique. Les effecteurs peuvent être des immunoglobulines (IgE ou IgG) ou des cellules (lymphocytes). Les allergies dépendantes des IgE sont les plus classiques : certains asthmes et rhinites, la plupart des allergies alimentaires et aux venins d'hyménoptères, certaines allergies médicamenteuses.

L'anaphylaxie est une réaction d'hypersensibilité sévère, potentiellement mortelle, généralisée ou systémique. Elle se développe souvent graduellement : prurit pharyngé ou palmoplantaire puis réaction d'organe, souvent bronchospasme sévère et hypotension artérielle voire choc, mais bronchospasme sévère ou hypotension artérielle ne sont pas obligatoires au diagnostic.

Les explications suivantes ont été proposées par le D^r Malandain, et validées par le groupe de travail.

Un **allergène** est une molécule bien identifiée. Les produits naturels allergisants (ex. : le latex d'hévéa, le pollen de bouleau, la graine d'arachide) renferment de nombreuses molécules différentes, dont certaines sont des allergènes. Un même produit allergisant peut donc être composé de plusieurs molécules d'allergènes différentes. Une molécule définie (un médicament, une protéine recombinante) peut seule être dénommée allergène. Il est impossible de dire « Le pollen de bouleau est un allergène... » sans aboutir à des confusions. Il est, en revanche, possible de dire « Le pollen de bouleau est un produit allergisant dans lequel on a caractérisé plusieurs allergènes (Bet v 1, Bet v 2, etc.) ».

Une classification des produits allergisants reposant sur leur voie de pénétration dans l'organisme et leur nature chimique (5) a été proposée. On distingue :

- les « produits allergisants » atmosphériques, également qualifiés de pneumallergènes (ou aéro-allergènes selon les Anglo-Saxons), qui pénètrent essentiellement par voie respiratoire, d'où leur ancienne dénomination de

pneumallergènes. Ils représentent la majorité des sensibilisations. Ils sont surtout responsables des manifestations allergiques bronchopulmonaires, rhinologiques et oculaires, et plus rarement de manifestations cutanées ;

- les « produits allergisants » alimentaires, également qualifiés de trophallergènes qui pénètrent par voie digestive ;
- des « produits allergisants » divers, qui pénètrent dans l'organisme par des voies variées (médicaments et substances biologiques, venins d'hyménoptères).

Pour désigner les allergènes, la nomenclature retenue (*International Union of Immunological Societies*) inclut l'abréviation latine du produit d'origine (3 premières lettres du genre et première de l'espèce) et un numéro en caractère arabe, précédé d'un espace : par exemple, Bet v 1 pour l'allergène majeur de *Betula verrucosa* (6,7).

Un **épitope** est une séquence courte d'acides aminés, dépendant de la structure primaire de la protéine.

IgE spécifiques

Les immunoglobulines ne sont pas spécifiques d'un seul épitope d'un seul antigène. Cette hétérospecificité s'applique aussi aux IgE : une même IgE peut se lier à des épitopes différents, provenant notamment d'allergènes différents. Le terme d'IgE spécifiques est donc impropre.

En pratique, quand le contact entre le produit allergisant et le patient (par exemple lors d'un test cutané) ou son sérum (test *in vitro*) conduit à une réponse positive, on peut parler d'IgE-réactivité cutanée ou biologique. Mais, il est impossible en l'état actuel des techniques de différencier une liaison de l'IgE avec l'épitope/l'allergène « prévu » d'une liaison « croisée » de ces IgE avec un autre épitope/allergène. Cette réactivité « croisée » est fréquente. Il en résulte un risque élevé d'interprétation erronée des résultats des tests, risque auquel s'ajoute la confusion déjà relevée entre « allergène » et « produit allergisant ».

Sensibilisation

Ce terme correspond communément à un phénomène biologique *in vivo* et/ou *in vitro* : la positivité des tests cutanés et/ou des dosages d'IgE sériques spécifiques, sans référence à la présence de symptômes cliniques. Les individus atteints d'allergie sont ceux qui, sensibilisés, ont des symptômes adhésives secondaires au développement de la réaction antigène-anticorps. L'allergie correspond donc à l'expression clinique d'une sensibilisation. Ce n'est pas un phénomène obligatoire, 10 à 20 % de sujets sensibilisés n'ont pas de manifestations cliniques.

L'adjectif « sensibilisé » désigne l'état du patient. il est impossible de dire qu'un sujet IgE-réactif pour la pomme a été sensibilisé (directement) par la pomme ou s'il montre une réactivité « croisée » due à une autre sensibilisation. Il est donc impropre de déduire de l'IgE-réactivité constatée que le sujet est « sensibilisé par la pomme ». Pour les mêmes raisons, les sujets « multisensibilisés » ou ayant une « multisensibilisation » ne devraient être désignés que comme étant multiréactifs.

Quelques cas très précis pourraient faire exception, quand la coïncidence entre l'agent sensibilisant et la réactivité constatée ne semble pas faire de doute (par exemple une molécule définie comme un médicament, sans contact connu du patient avec d'autres molécules apparentées) : on pourrait alors dire que le patient est sensibilisé à cette molécule.

Réactions « croisées »

L'hétérospecificité des IgE s'exprime quand un certain degré d'homologie (spatiale et/ou séquentielle) existe au niveau de l'épitope « croisant ». Les tests *in vitro* sont donc le siège de réactions « croisées », lesquelles peuvent exagérer la réponse attendue, voire créer des faux positifs. Cette réactivité « croisée » existe aussi *in vivo*, bien que les chances d'une double réactivité « croisée » soient plus faibles *in vivo* (les phénomènes cellulaires n'étant déclenchés que si au moins 2 IgE se lient à des épitopes du même allergène). Quand la réactivité « croisée » va jusqu'aux symptômes, on parle traditionnellement d'allergie « croisée ».

La réciprocité qu'évoque l'adjectif « croisé » est loin d'être la règle : il ne semble pas que l'on devienne allergique au pollen de bouleau en mangeant des pommes. Cette dissymétrie immunologique est confirmée *in vitro* : dans environ la moitié des travaux ayant testé (par méthodes d'inhibition) la réactivité « croisée » entre 2 produits allergisants dans les 2 sens, un produit inhibe la liaison des IgE à l'autre produit tandis que l'inverse n'est pas vrai (inhibition très faible, voire nulle). Le mot « croisé » est donc inadéquat. Il laisse croire que, si une allergie initiale au produit A peut s'accompagner par la suite d'une allergie au produit B, cela s'applique aussi en sens inverse.

Chez un patient qui a une réactivité pour 2 produits (*in vitro*, en tests cutanés, cliniquement) on ne peut guère conclure qu'à une coréactivité du patient pour les 2 produits (coréactivité *in vitro*, coréactivité cutanée, coallergie).

Quand l'observation de nombreux patients s'avère concordante (mêmes réactivités associant tel et tel produit, ordre d'apparition des réactivités, confirmation *in vitro* d'une inhibition d'un produit par l'autre, etc.), il est fréquent de désigner ces situations cliniques sous le nom de « syndromes » (bouleau-pomme, latex-fruits exotiques). Quand un lien causal et temporel est ainsi confirmé, la coréactivité clinique semble ressortir de l'appellation d'allergies associées (8).

II. LES DOSAGES D'IGE SPÉCIFIQUES

L'ensemble de ce paragraphe a été rédigé par le D^r Malandain, et validé par le groupe de travail.

Par définition, les « dosages d'IgE spécifiques » s'adressent aux réactions à médiation IgE (ou IgE-dépendante). Ils n'explorent donc qu'une partie des maladies allergiques : l'allergie IgE-dépendante. Ils ne sont pas pertinents dans les formes d'allergie à médiation cellulaire, par exemple certaines formes digestives d'allergie alimentaire ou les dermites de contact.

L'allergie IgE-dépendante, ou « immédiate », a cependant une place prépondérante parmi les maladies allergiques. Cette importance explique la large expansion des « dosages d'IgE spécifiques » disponibles pour le prescripteur.

II.1. Les « dosages d'IgE spécifiques » et les autres tests *in vitro* de diagnostic allergologique

Les « dosages d'IgE spécifiques » se distinguent :

- du dosage des IgE totales ;
- des tests cellulaires ;
- des immunoempreintes.

Le dosage des **IgE totales** fait appel à un anticorps reconnaissant la chaîne lourde ϵ des immunoglobulines E présentes dans le sérum du patient. Le résultat de ce dosage représente la concentration pondérale en IgE mais n'est pas la somme des réactivités immunologiques du patient vis-à-vis des produits allergisants.

Les **tests cellulaires** mettent les basophiles du patient au contact d'un extrait du produit à tester. La réactivité cellulaire s'exprime sous la forme de libération d'histamine, de leucotriènes, par l'expression de marqueurs cellulaires (CD63, etc.). Du fait du pontage au moins bivalent nécessaire à cette réactivité, ces tests sont censés traduire de façon plus fidèle les réactions cliniques que les tests basés sur la détection d'une IgE-réactivité sérique. Les tests sériques détectent en effet des liaisons monovalentes entre les IgE du patient et les épitopes présents dans le test, puisque les IgE sont libres dans le sérum.

Les **immunoempreintes** (ou *immuno-blots*) cherchent à mieux préciser l'origine de l'IgE-réactivité sérique du patient vis-à-vis d'un produit allergisant donné. Ces tests comportent une étape initiale de séparation électrophorétique des protéines contenues dans le produit à tester. L'incubation avec le sérum du patient puis avec un anti-IgE marqué permet ensuite de révéler l'IgE-réactivité sous forme de « bandes ». La position de ces dernières, le long d'une échelle de masse en kDa, peut indiquer la réactivité du patient vis-à-vis de tel ou tel allergène dans le produit. Les immunoempreintes bidimensionnelles sont plus résolutive : elles sont encore du domaine de la recherche.

Les « **dosages d'IgE spécifiques** » sont aussi des tests sériques. Mais, à la différence des immunoempreintes, la réponse observée est globale, toutes les IgE-réactivités entre les IgE du patient et les différents allergènes du produit testé étant additionnées dans le résultat.

Traditionnellement, on entend par « dosages d'IgE spécifiques » les tests mettant en présence le sérum avec un produit particulier (ex : un pollen, un aliment précis), tout du moins avec un extrait de ce produit. Le terme de « RAST » (*Radio Allergo-Sorbent Test*) est encore souvent employé pour désigner ces tests, bien que le procédé technique correspondant ne soit pratiquement plus utilisé.

Les « dosages d'IgE spécifiques » recouvrent aussi des tests plus précis car faisant appel non pas à un extrait allergénique mais à un allergène pur. Cette approche individuelle des réactivités du patient vis-à-vis d'allergènes précisément connus est déjà appliquée pour certains médicaments ou produits chimiques. Elle est en voie de s'étendre aux allergènes issus des produits allergisants naturels (pollens, aliments, etc.) du fait du nombre rapidement croissant d'allergènes recombinants disponibles. Elle pourrait se concrétiser sous la forme de « puces à allergènes » permettant de tester simultanément l'IgE-réactivité de centaines d'allergènes différents. Pour le moment, les dosages d'IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes purifiés ou recombinants sont principalement du domaine de la recherche.

Avant d'aborder en détail les différentes techniques des « dosages d'IgE spécifiques » actuellement disponibles, il est utile de positionner ces tests par rapport aux autres tests de diagnostic allergologique. Le tableau ci-après synthétise les points principaux à retenir :

	Le test prouve un mécanisme IgE-dépendant	Le test permet de conclure à une		Le produit testé est			Robustesse (répétabilité, objectivité, normalisation)	Importance de la coréactivité
		IgE-réactivité	Allergie	Natif	Un extrait	Un allergène pur		
<i>Dénominations traditionnelles</i>		« sensibilisation »		« allergène »				réactivité « croisée »
IgE totales	non	non	non	non	non	non	oui	sans objet
« IgE spécifiques »	oui	oui	non	non	oui	oui (rare)	oui	oui ++
Immunoempreintes	oui	oui	non	non	oui	oui	± oui	oui (± limitée)
Tests cellulaires	oui (indirect)	oui	non	non	oui	Oui (haptènes)	± oui	oui
Tests cutanés (prick, IDR)	supposé (réactions immédiates)	oui	non	oui possible	Oui (le plus souvent)	Oui (recherche)	faible	oui
Tests cutanés (patches)	plutôt non (réactions retardées)	± non (réactivité cellulaire)	non (sauf dermite de contact)	oui	oui	oui (haptènes)	très faible	oui
Tests d'éviction/réintroduction	non	non	oui	oui	non	non	absente	possible (non maîtrisée)
Tests de provocation	non	non	oui	oui	oui	oui (haptènes)	très faible	sans incidence sur l'interprétation du test

II.2. Classification des « dosages d'IgE spécifiques »

Selon les données concernant les réactifs utilisés en biologie de l'allergie en 2003 (9), les « dosages d'IgE spécifiques » réalisés actuellement en France concernent dans leur immense majorité des produits allergisants naturels (pollens, aliments, phanères, etc.). Ces tests mettent le sérum du patient en présence d'un grand nombre de protéines, parmi lesquelles certaines sont des allergènes. Plus rarement, des molécules allergisantes nommément définies sont testées, comme un médicament ou un produit chimique ou une protéine recombinante.

Inversement, des mélanges de produits allergisants sont aussi disponibles, dans le but de tester simultanément un groupe plus ou moins homogène de produits. Par leur format, ces mélanges s'adressent plutôt à la phase d'orientation du diagnostic allergologique.

L'expression « dosage des IgE spécifiques » pouvant porter à confusion, certaines notions méritent d'être rappelées avant d'aborder la description des différentes techniques actuellement disponibles :

- il ne s'agit pas d'un « dosage » à proprement parler du fait de l'absence d'un étalon auquel se comparer. On peut parler de dosage des IgE totales, car un standard OMS d'IgE existe (10), mais pas de dosage des « IgE spécifiques ». En ce sens, la mention « quantitative » associée au résultat d'un dosage d'IgE spécifiques est trompeuse : au mieux, le résultat est numérique, exprimé en unités arbitraires (kU_A/l), non transposables d'un produit allergisant à un autre, ni d'un fabricant de réactif à un autre ;
- le terme d'« allergène » est inadapté pour désigner le mélange complexe qu'est, en fait, tout produit allergisant naturel. Le mot allergène devrait être réservé aux cas où l'on désigne une molécule précise, isolée ;
- il est maladroit de parler d'IgE spécifiques quand on sait que justement les IgE sont capables d'hétérospécificité. On ne peut que tester l'**IgE-réactivité** (apparente) pour le produit ou l'allergène testé ;

- les tests *in vitro* ne permettent donc pas une « identification » formelle du produit allergisant qui est à l'origine de la réactivité observée : ce peut être le produit testé mais aussi un autre produit auquel le patient s'est sensibilisé et croisant avec le produit testé ;
- le vocable de dépistage est inadapté pour désigner certains tests comportant des mélanges de produits allergisants. En effet, ces tests ne sont utilisés que chez des patients ayant des signes cliniques évocateurs. Il s'agit donc de test d'« orientation diagnostique ».

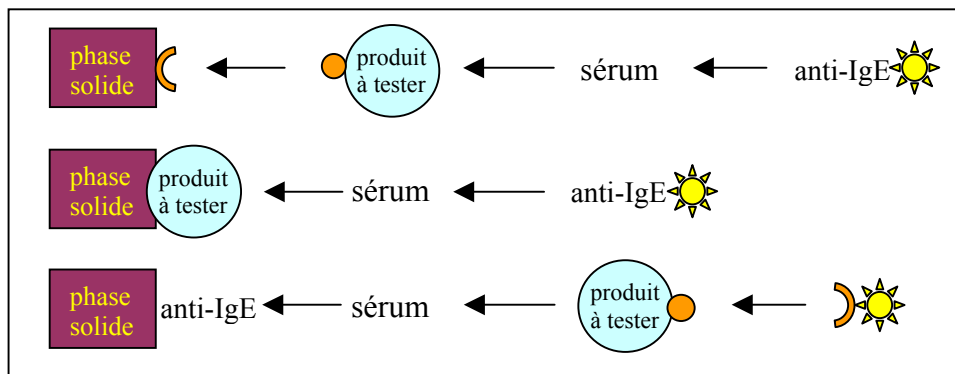
II.3. Les différents tests d'IgE-réactivité sérique

Le premier critère pour classer les tests d'IgE-réactivité sérique est fondé sur la plus ou moins grande multiplicité des allergènes présentés au sérum au cours du test :

Le test contient :	1 seul allergène	Plusieurs allergènes	1 produit allergisant <i>= plusieurs allergènes testés simultanément</i>	plusieurs produits allergisants <i>= plusieurs produits testés simultanément</i>
Réponse globale	Test ciblé (certains « RAST »)		Test ciblé (classiques « RAST »)	Les produits allergisants sont mélangés : test groupé
Réponse individualisée pour chacun des composants		<i>Futures « puces à allergènes »</i>	Immunoempreinte	Les produits allergisants ne sont pas mélangés : test multiple

À de rares exceptions près, les tests d'IgE-réactivité sérique effectués dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale en France sont d'origine industrielle. Les fabricants de ces tests ont choisi des procédés techniques variés, tant pour la présentation des allergènes que pour la séquence analytique :

- l'extrait allergénique (ou l'allergène pur, le cas échéant) est fréquemment fixé par voie chimique sur un support solide afin de faciliter les étapes de lavage au cours de l'analyse. Certains industriels ont préféré une autre voie où les allergènes se présentent sous forme soluble, biotinylée (cf. schémas ci-après) ;
- les étapes analytiques peuvent être assez différentes selon les procédés commerciaux. Par exemple, une séquence analytique commençant par la fixation des IgE sur le support solide et non par le contact des allergènes et du sérum permet d'éviter la liaison éventuelle des IgG du sérum avec les allergènes. Les trois schémas analytiques principaux actuellement commercialisés sont représentés ci-après :



Séquences analytiques : additions successives (de gauche à droite) séparées par



II.4. L'expression des résultats

Un second critère différencie les tests d'IgE-réactivité sérique : le mode d'expression des résultats. Il est en effet possible d'attribuer au résultat un format chiffré ou non. Cela dépend de la finalité du test : par exemple, les immunoempreintes et les mélanges de produits allergisants avec réponse globale (**tests groupés**) peuvent se satisfaire d'une réponse qualitative de type positif, négatif, douteux.

Cela dépend aussi du niveau métrologique de la technique : automatisation ou non, calibration ou non, maîtrise du rapport volume de sérum/épitopes présentés. Ainsi, parmi les tests actuellement commercialisés en France, seuls les **tests ciblés** (traditionnellement appelés « tests unitaires ») sont compatibles avec une réponse numérique (habituellement en kU/l).

Certains **tests multiples** ont une réponse semi-quantitative (par exemple en « classes »).

Parce qu'ils testent simultanément plusieurs produits allergisants, les tests groupés sont adaptés à une étape d'orientation dans la démarche diagnostique. Mais il ne faut pas attribuer, *a contrario*, une valeur excessive au caractère numérique des résultats des tests ciblés de type « RAST » :

- un test ciblé pour un produit allergisant donne un résultat global, fait de l'addition des IgE-réactivités des différents allergènes que ce produit contient. Deux résultats numériques égaux (à kU/l égales) peuvent correspondre à des sensibilisations (voire des réactivités cliniques) très différentes ;
- dans un test ciblé pour un produit allergisant la multiplicité des allergènes crée autant de potentialités de coréactivité (réactivité « croisée ») ;
- enfin, la relation entre le degré de réactivité *in vitro* (les kU/l) et la probabilité d'une réelle allergie (= signes cliniques) est très imprécise : il est hasardeux de définir des seuils en kU/l qui permettraient, pour un patient quelconque, de poser le diagnostic d'allergie avec une vraisemblance suffisante (ex. : VPP 95 % ou plus).

II.5. Remarque

Du fait de la multiplicité des allergènes dans les produits allergisants et de la grande hétérogénéité immunologique entre les patients, et parce que l'on ne sait pas reconnaître l'origine étiologique de telle ou telle IgE, il paraît indispensable d'utiliser une terminologie n'affirmant pas plus que ce que l'on observe ou que ce que l'on peut démontrer.

L'ensemble des réactifs disponibles sur le marché en octobre 2003 est décrit par Hamberger et Guilloux (9).

À la demande du groupe de travail, il n'est fait référence dans ce rapport à aucun nom commercial.

MÉTHODES

La méthodologie d'évaluation technologique de la Haute Autorité de santé est fondée sur l'analyse critique de la littérature (analyse du niveau de preuve : cf. *annexe I*) et l'avis des membres d'un groupe de travail constitué d'experts recrutés auprès des sociétés scientifiques concernées par le thème.

I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

I.1. Sources d'informations

I.1.1. Bases de données bibliographiques

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (Institut National de l'Information Scientifique et Technique, France) ;
- Econlit (*American Economic Association*, États-Unis) ;
- Adis Newsletters (Adis Data Information BV., États-Unis) ;
- Ei Compendex (Elsevier Engineering Information, Inc., Pays-Bas) ;
- ExtraMED (Informania Limited, Royaume-Uni) ;
- Teme (FIZ Technik, Allemagne) ;
- Wilson Abstracts (H. W. Wilson Company, États-Unis)
- Cochrane Library (Wiley Interscience, États-Unis) ;
- National Guideline Clearinghouse (AHRQ, États-Unis) ;
- HTA Database (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) ;

I.1.2. Autres sources

- Internet : sites des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- Internet : moteurs de recherche ;
- Bibliographie des articles et documents sélectionnés.

I.2. Stratégie de recherche

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis avec le chef de projet et le chargé de projet.

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude. Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche et les résultats en termes de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée ; dans ce tableau lorsque le champ de recherche n'est pas précisé, il s'agit du champ descripteur.

Type d'étude/Sujet Termes utilisés	Période de recherche	Nb. de réf.
DOSAGE DES IGE POUR LE DIAGNOSTIC D'ALLERGIE		
Recommandations	88 - 04	47
Étape 1 <i>Immunoglobulin E / diagnostic use</i> OU Étape 2 ((<i>IgE OU Immunoglobulin... E</i>)[titre, résumé] OU <i>Immunoglobulin E</i>) ET (<i>hypersensitivity/diagnosis OU allerg*...test*</i> [titre, résumé] OU (<i>hypersensitivity ET diagnosis</i>)) OU Étape 3 (<i>IgE OU Immunoglobulin... E</i>) titre, résumé] OU <i>Immunoglobulin E</i> ET Étape 4 ((<i>hypersensitivity OU allergy OU allergic* OU allergen*</i>)[titre] OU <i>hypersensitivity OU allergens OU allergy and immunology</i>) ET (<i>in vitro test*</i> [titre, résumé] OU <i>diagnosis OU diagnosis, differential OU serologic tests OU reagent kits, diagnostic</i>) OU ((<i>hypersensitivity OU allergy OU allergic* OU allergen*</i>)[titre] OU <i>hypersensitivity OU allergen OU allergenicity</i>) ET (<i>in vitro test*</i> [titre, résumé] OU <i>diagnosis OU differential diagnosis OU laboratory diagnosis OU allergy test OU serology</i>) OU ((<i>hypersensitivity OU allergy OU allergic* OU allergen*</i>)[titre] OU <i>allergen OU allergenicity OU allergy OU hypersensitivity OU immediate hypersensitivity OU delayed hypersensitivity</i>) ET (<i>in vitro test*</i> [titre, résumé] OU <i>diagnosis OU serological method OU immunological investigation OU immunological method OU immunoreagent</i>) ET Étape 5 <i>guideline*</i> OU <i>practice guideline</i> OU <i>health planning guidelines</i> OU <i>guideline*</i> [titre] OU <i>recommendation*</i> [titre] OU <i>consensus development conference</i> OU <i>consensus development conference, NIH</i> OU <i>consensus conference</i> [titre] OU <i>consensus statement</i> [titre]		
Méta-Analyses	88 - 04	10
Étape 1 OU Étape 2 OU (Étape 3 ET Étape 4) ET Étape 6 <i>metaanalys*</i> [titre] OU <i>meta... analys*</i> [titre] OU <i>meta-analysis</i> OU <i>meta analysis</i> OU <i>metaanalysis</i> OU <i>meta-analysis</i> [type publication]		
Revue de la littérature	88 - 04	80
Étape 1 OU Étape 2 OU (Étape 3 ET Étape 4) ET Étape 7 <i>review... effectiveness</i> [titre] OU <i>systematic*...review*</i> [titre] OU <i>review literature</i> OU <i>review</i> OU <i>bibliographic review</i> OU <i>review literature</i> [type publication] OU <i>review, academic</i> [type publication]		
Performances des tests	88 - 04	105
Étape 1 OU Étape 2 OU (Étape 3 ET Étape 4) ET Étape 8 <i>sensitivity 'and' specificity</i> OU <i>false negative reaction*</i> OU <i>false positive reaction*</i> OU <i>reproducibility of result*</i> OU <i>reproducibility</i> OU <i>reliability</i> OU <i>predictive value of test*</i> OU <i>diagnostic accuracy</i> OU <i>quality control</i> OU <i>reference standard*</i> OU <i>diagnostic value</i> OU <i>diagnostic error*</i> OU <i>observer variation</i>		

DOSAGE DES IGE POUR LE SUIVI DU PATIENT ALLERGIQUE		
Recommandations		88 - 04 26
Étape 9 ((IgE OU immunoglobulin E)[titre, résumé] OU Immunoglobulin E) ET (hypersensitivity OU allergy OU allergic* OU allergen*)[titre] OU hypersensitivity OU allergen* OU allergy and immunology OU allergenicity OU allergy) ET (management OU followup OU follow-up OU follow up OU surveillance OU supervision)[titre] OU office visits OU long-term care OU life-support care OU decision OU strateg* OU first intention OU secondary intention OU short term therapy OU long term therapy OU first line therapy OU step care therapy OU patient care planning OU critical pathways OU decision trees OU decision theory OU decision tree OU surveillance)		
ET		
Étape 5		
Méta-Analyses		88 - 04 5
Étape 9 ET Étape 6		
Revue de la littérature		88 - 04 41
Étape 9 ET Étape 7		
Performances des tests		88 - 04 31
Étape 9 ET Étape 8		
TESTS CUTANÉS POUR LE DIAGNOSTIC D'ALLERGIE		
Recommandations		88 - 04 36
Étape 10 ((skin test* OU patch test* OU Prick test* OU intracutaneous test* OU intradermal test* OU percutaneous test*)[titre, résumé] OU skin test* OU patch-test* OU patch OU intradermal tests OU intracutaneous test) ET (hypersensitivity/diagnosis OU (hypersensitivity ET diagnosis))		
ET		
Étape 5		
Méta-Analyses		88 - 04 0
Étape 10 ET Étape 6		
Revue de la littérature		88 - 04 109
Étape 10 ET Étape 7		
Performances des tests		88 - 04 99
Étape 11 (skin test* OU patch-test* OU patch) ET (hypersensitivity/diagnosis OU (hypersensitivity ET diagnosis))		
ET		
Étape 8		
TESTS DE PROVOCATION POUR LE DIAGNOSTIC D'ALLERGIE		
Recommandations		88 - 04 47
Étape 12 ((provocat* test* OU provocat* study OU provocat* studies OU challenge test* OU provocat* challenge* OU oral challenge* OU food challenge* OU labial challenge* OU labial test* OU labial provocat* OU nasal challenge OU nasal test* OU nasal provocat*)[titre, résumé] OU bronchial provocation tests OU nasal provocation tests OU rhinometry, acoustic OU nose provocation test OU inhalation test OU provocation test OU rhinomanometry) ET ((hypersensitivity OU allergy OU allergic* OU allergen*)[titre] OU hypersensitivity OU allergen* OU allergy and immunology OU allergenicity OU allergy)		
ET		
Étape 5		
Méta-analyses		88 - 04 31
Étape 12 ET Étape 6		
Revue de la littérature		88 - 04 76
Étape 12 ET Étape 7		
Performances des tests		88 - 04 89
Étape 12 ET Étape 8		
COMPARAISON DOSAGE IGE/TESTS CUTANÉS POUR LE DIAGNOSTIC D'ALLERGIE		
Essais Cliniques		88 - 04 122
(Étape 1 OU Étape 2 OU (Étape 3 ET Étape 4)) ET Étape 10		
ET		
Étape 13 random*[titre] OU randomized controlled trial* OU single-blind method OU single blind procedure OU double-blind method OU double blind procedure OU double blind study OU randomized controlled trial[type publication] OU random allocation OU randomization OU cross-over studies OU crossover procedure		
		88 - 04 111

Études de Cohortes

(Étape 1 OU Étape 2 OU (Étape 3 ET Étape 4)) ET Étape 10

ET

Étape 14 *cohort... stud*[titre] OU cohort stud* OU cohort analysis OU longitudinal stud* OU follow-up studies OU follow up OU prospective stud**

DIAGNOSTIC D'ALLERGIE : CAS PARTICULIER DES PNEUMALLERGÈNES

Recommandations

88 - 04 8

Étape 15 (*hypersensitivity/diagnosis* ET (*pneumallergen*[titre/résumé] OU aeroallergen*[titre/résumé] OU (allergens ET (airborne[titre/résumé] OU air OU air pollution OU air pollutants OU air microbiology OU pollen)))) OU (*respiratory hypersensitivity/diagnosis* ET (*IgE[titre/résumé] OU Immunoglobulin E[titre/résumé] OU immunoglobulin E OU skin test OU patch-test OU intradermal test*))*

ET

Étape 5

Méta-Analyses

88 - 04 0

Étape 15 ET Étape 6

Revue de la littérature

88 - 04 146

Étape 15 ET Étape 7

Essais Cliniques

88 - 04 57

Étape 15 et Étape 13

Études de Cohortes

88 - 04 89

Étape 15 ET Étape 14

ALLERGIES ASPECTS ÉCONOMIQUES

93 - 04 62

Étape 16 *hypersensitivity/economics OU allergy and immunology/economics*
OU

Étape 17 *immunoglobulin E OU (immunoglobulin E OU IgE OU RAST OU radioallergo sorbent ... test* OU radio... allergo... sorbent... test*[titre] OU hypersensitivity /diagnosis OU (hypersensitivity ET (diagnosis OU diagnostic techniques and procedures OU in vitro))*

ET

Étape 18 (*cost* OU economic**) [titre] OU *cost... illness OU burden... disease* [titre, résumé] OU (*cost OU cost allocation OU cost-benefit analysis OU cost benefit analysis OU cost control OU cost of illness OU cost saving* OU cost sharing OU cost planning OU costs analysis OU cost effectiveness analysis OU financing cost OU budget* OU health care sector OU health care financing OU health care cost* OU health economic* OU financing, government OU financial support OU health expenditures OU economic analysis OU economic calculation OU economic data OU economic study OU economic impact OU economic information OU economic aspect OU economics, hospital OU financial management, hospital OU hospital cost* OU hospital charge* OU hospital billing OU hospital finance OU hospital purchasing OU hospital running cost OU insurance, health OU social security OU social insurance*)

ALLERGIES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

02 - 04 162

Étape 19 *hypersensitivity/epidemiology OU (hypersensitivity ET (epidemiolog*[titre] OU epidemiology))*

Nombre total de références obtenues 1547

Nombre total d'articles analysés 375

Nombre d'articles cités 330

I. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ARTICLES CLINIQUES

I.1. Critères d'inclusion des études

- Les études incluses dans ce rapport devaient satisfaire les critères suivants : les revues de synthèse et les recommandations pour la pratique clinique devaient traiter de la place des dosages unitaires d'IgE spécifiques dans le diagnostic allergologique et elles devaient suivre une méthodologie valide et explicite (11) ;
- les études diagnostiques devaient évaluer les performances diagnostiques des dosages unitaires d'IgE spécifiques avec pour référence un autre examen diagnostique (examen clinique, TC, test de provocation ou une association de ces derniers examens).

I.2. Critères d'exclusion des études

Ont été exclues les revues de synthèse et les recommandations pour la pratique clinique ne traitant pas de la place des dosages unitaires d'IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des patients allergiques et/ou ne suivant pas une méthodologie correcte, ainsi que les études diagnostiques n'évaluant pas les performances diagnostiques des dosages unitaires d'IgE spécifiques et/ou ne suivant pas une méthodologie correcte (11).

I.3. Identification des études primaires

Dans un premier temps, les études traitant de la place des dosages des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi du patient allergique ont été recherchées (méta-analyses, recommandations et revues de synthèse).

Dans un second temps, les études évaluant les performances diagnostiques des dosages des IgE spécifiques ont été recherchées. Après lecture des titres et des résumés d'études, les articles potentiellement pertinents ont été commandés puis analysés afin d'identifier les études correspondant aux critères d'inclusion.

I.4. Analyse critique méthodologique

La validité interne (recherche de biais de sélection, d'information, de confusion) et la pertinence clinique (caractéristiques des populations, suivi, pertinence des résultats) ont été analysées pour chaque étude.

Cette analyse critique a été réalisée à partir de grilles dont la composition était spécifique du type d'étude évalué (11).

II. RÉSULTATS DE LA SÉLECTION DES ARTICLES

Les articles retenus pour l'analyse ont été présentés et exploités par pathologie dans la section « résultats ». L'analyse critique détaillée de chaque étude retenue a été présentée en *annexe II*.

Afin de faciliter la lecture du document, pour chaque pathologie, les articles non retenus et les motifs d'exclusion de ces derniers ont été listés en *annexe III* ainsi que les articles non retenus pour l'analyse de la littérature mais cités pour leur valeur informative.

III. AVIS DU GROUPE DE TRAVAIL

Pour la présente étude, le groupe de travail était constitué de 3 allergologues, de 2 pneumologues, d'un pédiatre, d'un interniste, de 4 biologistes et d'un médecin généraliste. La liste des membres et leur provenance géographique ont été présentées aux premières pages du présent rapport.

RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

I. L'ALLERGIE ALIMENTAIRE

I.1. Résultats des études diagnostiques analysées

Treize études diagnostiques ont été analysées.

I.1.1. Méthode diagnostique de référence

L'évaluation des dosages des IgE spécifiques dans l'allergie alimentaire a été réalisée en prenant comme référence les résultats du test de provocation orale (TPO). Le TPO était au mieux effectué en double aveugle *versus* placebo. Les études n'utilisant pas le TPO comme examen de référence n'ont pas été retenues. Les performances des dosages des IgE spécifiques étaient comparées aux autres techniques diagnostiques : prick-tests (PT), voire patch-tests, en particulier en cas de dermatite atopique.

I.1.2. Allergènes étudiés

Les allergènes les plus étudiés dans notre sélection d'articles étaient les suivants : blanc d'œuf (5 études) (tableau 1), protéines du lait de vache (7 études) (tableau 3), farine de blé (2 études) (tableau 4), soja (2 études) (tableau 5), arachide (2 études) (tableau 2). Les études ont été présentées par allergène ; seuls les allergènes étudiés dans au moins 2 études ont été présentés pour que des comparaisons soient possibles. Les allergènes étudiés concernaient des aliments responsables essentiellement de manifestations cliniques chez l'enfant. Nous n'avons pas identifié d'étude concernant des allergènes responsables de manifestations chez l'adulte, et qui répondent aux critères de sélection : au moins 2 études sur le même allergène, réalisation d'un TPO, présence des valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN).

La nature des allergènes explorés par prick-tests était variable : aliment natif, extrait commercial ou protéine allergisante. Cette nature pouvait modifier les performances des TC (12) avec une meilleure sensibilité des extraits natifs.

I.1.3. Performances diagnostiques des dosages d'IgE spécifiques

Les tableaux suivants ne présentent que les études où les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN des dosages des IgE spécifiques étaient communiquées. Les résultats ont été groupés par type d'allergène lorsqu'au moins 2 études portaient sur ces derniers afin de permettre une comparaison des résultats. Les résultats ont été présentés en fonction des valeurs de positivité communément admises par les auteurs (seuil ≥ 3 mm pour les prick-tests, seuil $> 0,35$ kU/l pour les dosages des IgE spécifiques). Ces 2 valeurs sont les limites en dessous desquelles le résultat est rendu négatif. Seuls Vanto *et al.* (13) ont considéré un seuil de positivité $\geq 0,7$ kU/L pour les dosages des IgE spécifiques.

Tableau 1. Études concernant le blanc d'œuf.

	Caffarelli <i>et al.</i> , 1995 (14)	Sampson et Ho, 1997 (15)	Roehr et al., 2001 (16)	Boyano Martínez <i>et al.</i> , 2001 (17)	Ricci <i>et al.</i> , 2003 (18)
Recrutement	Étude prospective : 21 malades : TC et/ou IgE + à l'œuf et 12 témoins (allergiques alimentaires) : TC et IgE - à l'œuf	Étude rétrospective : allergiques alimentaires 100, plus 10 allergiques à la farine de blé et 10 allergiques au soja et 80 témoins, moins 4 patients de plus de 18 ans	Étude prospective : 98 allergiques alimentaires	Étude prospective : 81 allergiques (manifestations immédiates)	Étude prospective : 151 allergiques
DA	Groupe malades : 90,5 % Groupe témoins : 75 %	100 %	100 %	43 %	41 %
ge	5 mois à 3 ans 2/3	enfants et adolescents	13 mois	moins de deux ans	4 mois à 14 ans
TC	EC : seuil ≥ 3 mm (0)	EC : seuil ≥ 3 mm (0)	AN : seuil ≥ 3 mm	AN : seuil ≥ 3 mm	EC : seuil ≥ 3 mm (0)
IgE	A : utilisation de classes de 0 à 4, seuil \geq classe I	C : seuil $> 0,35$ kU/l	C : seuil $> 0,35$ kU/l	C : seuil $> 0,35$ kU/l	C : seuil $> 0,35$ kU/l
Test de référence	TPODA	TPODA, HC évocatrice	TPODA	TPOo, HC évocatrice	TPOo
Prévalence de la maladie	42 % (n = 33) : par TPODA+ (dont un dans le groupe témoins)	73 % (n = 126) : 87 % par TPODA + et 13 % par HC évocatrice	67 % (n = 42) par TPODA+	78 % (n = 81) : 60 % par TPOo+ et 40 % par HC évocatrice	85 % (n = 40) par TPOo+
Résultats	TC : EC ≥ 3 mm (21+/33) IgE : A \geq classe I (18+/33)	TC : EC ≥ 3 mm (90+/124) IgE : C $> 0,35$ kU/l (145+/196)	TC : AN ≥ 3 mm (31+/98)	IgE : C $> 0,35$ kU/l (36+/98)	TC : AN ≥ 3 mm (67+/81) IgE : C $> 0,35$ kU/l (62+/81) TC : EC ≥ 3 mm (31+/34) IgE : C $> 0,35$ kU/l (38/40)
Se	92 %	85 %	9 %	98 %	8 %
Sp	57 %	68 %	53 %	45 %	57 %
VPP	61 %	66 %	85 %	84 %	81 %
VPN	91 %	86 %	90 %	88 %	73 %
Efficacité diagnostique	NC	NC	86 %	84 %	NC
Autres allergènes étudiés	NON	OUI (lait de vache, soja, farine de blé, arachide et poisson)	OUI (lait de vache, soja et farine de blé)	NON : mais jaune, ovalbumine et ovomucoïde	OUI : lait et aéroallergènes
Remarque	1 TPO+/12 témoins. La technique A n'est plus utilisée actuellement	13 % des diagnostics d'allergie par HC évocatrice. Entre les TC et les dosages des IgE ce ne sont pas les mêmes populations : tous les patients qui ont eu un TC ou un dosage d'IgE n'ont pas eu de TPO		40 % des diagnostics d'allergie par HC évocatrice	La technique H a également été évaluée

DA : dermatite atopique ; EC : extrait commercial (pour les TC) ; AN : aliment natif (pour les TC) ; (nombre) : nombre d'EC disponibles en France ; TPODA : tests de provocation à l'aliment en double aveugle ; HC : histoire clinique ; TPOo : TPO ouvert ; IgE : dosage des IgE spécifiques ; À, C, H : techniques de dosage des IgE.

Les TC et dosages des IgE spécifiques n'ont pas toujours été « appariés » dans la population de patients étudiés (15,18).

Tableau 2. Études concernant l'arachide.

	Sampson et Ho, 1997 (15)	Rancé <i>et al.</i> , 2002 (12)		
Recrutement	Étude rétrospective : allergiques alimentaires 100, plus 10 allergiques à la farine de blé et 10 allergiques au soja et 80 témoins, moins 4 patients de plus de 18 ans	Étude prospective : 363 patients suspects d'allergie alimentaire		
DA	100 %	NC		
Âge	enfants et adolescents	4 ans		
TC	EC : seuil \geq 3 mm (0)	AN et EC : seuil \geq 3 mm (1)		
IgE	C : seuil > 0,35 kU/l	C : seuil > 0,35 kU/l		
Test de référence	TPODA, HC évocatrice	TPODA		
Prévalence de la maladie	49 % (n = 41) : 57 % par TPODA+ et 43 % par HC évocatrice	49 % (n=363) par TPODA		
Résultats	TC : EC \geq 3 mm (20+/41)	IgE : C>0,35 kU/l (136+/196)	TC : AN \geq 3 mm (?/363)	IgE : C>0,35 kU/l (?/363)
Se	90 %	97 %	100 %	96,6 %
Sp	29 %	38 %	66,1 %	62,4 %
VPP	55 %	78 %	73,7 %	71,0 %
VPN	75 %	85 %	100 %	95,1 %
Efficacité diagnostique	59 %	79 %	NC	NC
Autres allergènes étudiés	OUI (Œuf, lait de vache, soja, farine de blé et poisson)		NON	
Remarque	43 % des diagnostics d'allergie par HC évocatrice. Entre les TC et les dosages des IgE ce ne sont pas les mêmes populations : tous les patients qui ont bénéficié de TC ou d'un dosage d'IgE n'ont pas eu de TPO	L'AN est plus performant que l'EC dont les résultats ne sont pas présentés		

DA : dermatite atopique ; EC : extrait commercial (pour les TC) ; AN : aliment natif (pour les TC) ; (nombre) : nombre d'EC disponibles en France ; TPODA : tests de provocation à l'aliment en double aveugle ; HC : histoire clinique ; IgE : dosage des IgE spécifiques ; C : techniques de dosage des IgE.

Les TC et dosages des IgE spécifiques n'ont pas toujours été « appariés » dans la population de patients étudiés (15).

Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques

Tableau 3. Études concernant les protéines du lait de vache.

	Sampson et Ho, 1997 (15)	Majamaa et al., 1999 (19)	Vanto et al., 1999 (13)
Recrutement	Étude rétrospective : allergiques alimentaires 100, plus 10 allergiques à la farine de blé et 10 allergiques au soja et 80 témoins, moins 4 patients de plus de 18 ans	Étude prospective : 143 enfants (suspicion d'allergie au lait)	Étude prospective : 301 enfants présentant une suspicion d'allergie au lait
DA	100 %	NC (problème cutané 47 %)	DA : 66 %
Âge	enfants et adolescents	enfants de moins de 2 ans	7 ans et un mois
TC	EC : seuil ≥ 3 mm (0)	EC : seuil ≥ 3 mm (0)	AN : seuil ≥ 3 mm
IgE	C : seuil $> 0,35$ kU/l	C : seuil non communiqué	C : seuil $\geq 0,7$ kU/l
Test de référence	TPODA, HC évocatrice	TPODA : 37, TPOo : 95, 11 patients non décrits	TPODA
Prévalence de la maladie	50 % (n = 109) : 84 % par TPODA+ et 16 % par HC évocatrice	50 % (n = 143)	58 % (n = 301) par TPODA
Résultats	TC : EC ≥ 3 mm (53 +/- 106)	TC : EC ≥ 3 mm (7/143)	TC : AN ≥ 3 mm (71+/244)
Se	96 %	14 %	69 %
Sp	51 %	94 %	91 %
VPP	66 %	91 %	79 %
VPN	93 %	51 %	85 %
Efficacité diagnostique	74 %	NC	84 %
Autres allergènes étudiés	OUI (Œuf, arachide, soja, farine de blé et poisson)	NON	NON
Remarque	16 % des diagnostics d'allergie par HC évocatrice. Entre les TC et les dosages des IgE ce ne sont pas les mêmes populations : tous les patients qui ont eu un TC ou un dosage d'IgE Seuil des IgE non disponibles. Nombre de TC et de patients n'ont pas eu de TPO	Fréquence de DA inconnue 37 TPODA + 95 TPOo = 132 (\neq 143). Nombre de TPOo et de TPODA positifs inconnu. 69,5 % de TPO positif par des manifestations retardées.	DA : 66 % AN : TC possibles en France. 43 % de TPO positif par des manifestations retardées.
Les TC et dosages des IgE spécifiques n'ont pas toujours été « apparés » dans la population de patients étudiés (15).			
	Garcia-Ara et al., 2001 (20)	Roehr et al., 2001 (16)	Saarninen et al., 2001 (21)
Recrutement	Étude prospective : 170 enfants (suspicion d'allergie au lait)	Étude prospective : 98 allergiques	Étude prospective : 239 enfants (suspicion d'allergie au lait)
DA	DA 23 %	100 %	84 %
Âge	moins de un an	13 mois	7 ans
TC	EC : seuil ≥ 3 mm (0)	AN : seuil ≥ 3 mm	AN : seuil ≥ 3 mm
IgE	C : seuil $> 0,35$ kU/l	C : seuil $> 0,35$ kU/l	C : seuil $> 0,35$ kU/1233 sérum analysés
Test de référence	TPODA, HC évocatrice	TPODA	TPOo
Prévalence de la maladie	45 % (n=170) : 88 % par TPOo, 12 % sur l'HC évocatrice	63 % (n=71) : par TPODA+	49 % (n=239) : par TPOo+
Résultats	TC : EC ≥ 3 mm (?). 170	TC : AN ≥ 3 mm (43 +/- 98)	TC : AN ≥ 3 mm (118 +/- 239)
Se	72 %	78 %	61 %
Sp	62 %	69 %	76 %
			IgE : C $> 0,35$ kU/l (116 +/- 233)
			72 %
			49 %

Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques

VPP	60 %	61 %	81 %	70 %	71 %	58 %
VPN	73 %	81 %	64 %	59 %	67 %	64 %
Efficacité diagnostique	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Autres allergènes étudiés	NON : mais <input type="checkbox"/> - lactalbumine, <input type="checkbox"/> - lactoglobuline et caséine					
Remarque	Nombre de TC et de dosage d'IgE positifs non précisé					
			(farine de blé, blanc d'œuf et soja)		Tous les patients n'ont pas eu des dosages d'IgE d'IgE n'ont pas eu de TPO	

Ricci <i>et al.</i> , 2003 (18)	
Recrutement	Étude prospective : 151 allergiques
DA	41 %
Âge	4 mois à 14 ans
TC	EC : seuil \geq 3 mm (0)
IgE	C : seuil > 0,35 kU/l
Test de référence	TPOo 81 % (n = 27) : par TPOo
Prévalence de la maladie	
Résultats	TC : EC \geq 3 mm (17+/27) IgE : C > 0,35 kU/l (25+/27)
Se	77 %
Sp	91 %
VPP	88 %
VPN	70 %
Efficacité diagnostique	63 %
Autres allergènes étudiés	44 %
	94 %
	97 %
	NC
Remarque	OUI : œuf et aéroallergènes La technique H a également été évaluée

DA : dermatite atopique ; EC : extrait commercial (pour les TC) ; AN : aliment natif (pour les TC) ; (nombre) : nombre d'EC disponibles en France ; TPODA : tests de provocation à l'aliment en double aveugle ; HC : histoire clinique ; TPOo : TPO ouvert ; IgE : dosage des IgE spécifiques ; C, H : techniques de dosage des IgE.
Les TC et dosages des IgE spécifiques n'ont pas toujours été « apparés » dans la population de patients étudiés (15,18,21).

Tableau 4. Études concernant la farine de blé.

	Sampson et Ho, 1997 (15)	Roehr <i>et al.</i> , 2001 (16)						
Recrutement	Étude rétrospective : allergiques alimentaires 100, plus 10 allergiques à la farine de blé et 10 allergiques au soja et 80 témoins, moins 4 patients de plus de 18 ans	Étude prospective : 98 allergiques alimentaires						
DA	100 %	100 %						
Âge	enfants et adolescents	13 mois						
TC	EC : seuil ≥ 3 mm (0)	AN : seuil ≥ 3 mm						
IgE	C : seuil $> 0,35$ kU/l	C : seuil $> 0,35$ kU/l						
Test de référence	TPODA, HC évocatrice	TPODA						
Prévalence de la maladie	22 % (n = 87) : 90 % par TPODA+ et 10 % par HC évocatrice	20 % (n = 35) : par TPODA+						
Résultats	<table border="0"> <tr> <td>TC :</td> <td>IgE</td> </tr> <tr> <td>EC ≥ 3 mm (19 +/- 84)</td> <td>C $> 0,35$ kU/l (23 +/- 196)</td> </tr> </table>	TC :	IgE	EC ≥ 3 mm (19 +/- 84)	C $> 0,35$ kU/l (23 +/- 196)	<table border="0"> <tr> <td>TC : AN \geq 3 mm (20 +/- 98)</td> <td>IgE : C $> 0,35$ kU/l (21 +/- 98)</td> </tr> </table>	TC : AN \geq 3 mm (20 +/- 98)	IgE : C $> 0,35$ kU/l (21 +/- 98)
TC :	IgE							
EC ≥ 3 mm (19 +/- 84)	C $> 0,35$ kU/l (23 +/- 196)							
TC : AN \geq 3 mm (20 +/- 98)	IgE : C $> 0,35$ kU/l (21 +/- 98)							
Se	90 %	96 %						
Sp	51 %	20 %						
VPP	35 %	14 %						
VPN	94 %	97 %						
Efficacité diagnostique	60 %	29 %						
Autres allergènes étudiés	OUI (Œuf, arachide, lait de vache, soja et poisson)	OUI (lait de vache, blanc d'œuf et soja)						
Remarque	La population de patient a été « enrichie » de 10 patients ayant une suspicion d'allergie à la farine 10 % des diagnostics d'allergie par HC évocatrice. Entre les TC et les dosages des IgE ce ne sont pas les mêmes populations : tous les patients qui ont eu un TC ou un dosage d'IgE n'ont pas eu de TPO	7 TPO positifs seulement tous les patients qui ont eu un TC ou un dosage d'IgE n'ont pas eu de TPO						

DA : dermatite atopique ; EC : extrait commercial (pour les TC) ; AN : aliment natif (pour les TC) ; (nombre) : nombre d'EC disponibles en France ; TPODA : tests de provocation à l'aliment en double aveugle ; HC : histoire clinique ; TPOo : TPO ouvert ; IgE : dosage des IgE spécifiques ; C : techniques de dosage des IgE.

Les TC et dosages des IgE spécifiques n'ont pas toujours été « appariés » dans la population de patients étudiés (15).

Tableau 5. Études concernant le soja.

	Sampson et Ho, 1997 (15)	Roehr <i>et al.</i> , 2001 (16)		
Recrutement	Étude rétrospective : allergiques alimentaires 100, plus 10 allergiques à la farine de blé et 10 allergiques au soja et 80 témoins, moins 4 patients de plus de 18 ans	Étude prospective : 98 allergiques alimentaires		
DA	100 %	100 %		
Âge	enfants et adolescents	13 mois		
TC	EC : seuil ≥ 3 mm (0)	AN : seuil ≥ 3 mm		
IgE	C : seuil $> 0,35$ kU/l	C : seuil $> 0,35$ kU/l		
Test de référence	TPODA, HC évocatrice	TPODA		
Prévalence de la maladie	28 % (n = 111) : 93 % par TPODA+ et 7 % par HC évocatrice	16 % (n = 25) : par TPODA+		
Résultats	TC : EC ≥ 3 mm (29+/107)	IgE C $>0,35$ kU/l (34+/196)	TC : AN ≥ 3 mm (12/98)	IgE : C $>0,35$ kU/l (6/98)
Se	76 %	94 %	50 %	75 %
Sp	47 %	25 %	90 %	52 %
VPP	35 %	21 %	50 %	23 %
VPN	84 %	95 %	90 %	92 %
Efficacité diagnostique	55 %	37 %	NC	NC
Autres allergènes étudiés	OUI (Œuf, arachide, lait de vache, farine de blé et poisson)	OUI	OUI (lait de vache, blanc d'œuf et farine de blé)	
Remarque	La population de patient a été « enrichie » de 10 patients ayant une suspicion d'allergie au soja 7 % des diagnostics d'allergie par HC évocatrice Entre les TC et les dosages des IgE ce ne sont pas les mêmes populations : tous les patients qui ont eu un TC ou un dosage d'IgE n'ont pas eu de TPO	4 TPO positifs seulement tous les patients qui ont eu un TC ou un dosage d'IgE n'ont pas eu de TPO		

DA : dermatite atopique ; EC : extrait commercial (pour les TC) ; AN : aliment natif (pour les TC) ; (nombre) : nombre d'EC disponibles en France ; TPODA : tests de provocation à l'aliment en double aveugle ; HC : histoire clinique ; IgE : dosage des IgE spécifiques ; C : technique de dosage des IgE.

Les TC et dosages des IgE spécifiques n'ont pas toujours été « appariés » dans la population de patients étudiés (15).

I.2. Validité des données de la littérature

I.2.1. Validité interne

La validité interne des études sélectionnées était faible. Les populations incluses étaient hétérogènes. L'âge des patients était variable d'une étude à l'autre, voire imprécis : moins de 1 an (16), de l'enfance à l'adolescence (15,18). Les manifestations cliniques étaient variables : par exemple, la fréquence de dermatite atopique allait de 23 % (20) à 100 % (15,16). Les données cliniques n'étaient pas toujours précisées : par exemple dans l'étude de Majamaa *et al.* (19) il est question de 47 % de « problème cutanés » sans plus de précisions. Les études concernaient un ou plusieurs allergènes alimentaires voire des aéro-allergènes (18). D'une manière générale, l'utilisation du test de provocation orale en double aveugle (TPODA), considérée comme l'examen de référence, était variable. D'autres tests ont été utilisés : TPO ouvert et histoire clinique très évocatrice. Il existait donc une grande variabilité des méthodes de sélection des sujets malades et sains. Les groupes témoins n'étaient pas dans tous les cas constitués de sujets « sains ». Les témoins pouvaient être en fait des sujets chez qui était suspectée une allergie alimentaire, mais chez qui les TPO étaient négatifs. Les intervalles de confiance à 95 % des valeurs de sensibilité et de spécificité n'ont pas été communiqués.

I.2.2. Applicabilité des conclusions des auteurs

L'applicabilité de ces études en pratique courante était faible du fait des différentes variations méthodologiques (conception des études, allergènes utilisés), et de la nature des populations étudiées entre les études (prévalence de l'allergie alimentaire globalement plus élevée dans les études analysées qu'en pratique allergologique courante et majorant ainsi la valeur prédictive positive des dosages d'IgE spécifiques).

I.2.3. Valeur intrinsèque des IgE spécifiques dans le diagnostic de l'allergie alimentaire

Les performances des TC par prick-tests et des dosages des IgE spécifiques étaient proches pour le diagnostic d'allergie alimentaire, pour l'œuf (14), pour l'œuf, le lait de vache, l'arachide, le soja, la farine de blé et le poisson (15), pour le lait de vache (13), pour la noisette (22). Les performances diagnostiques des dosages d'IgE spécifiques dans l'allergie alimentaire étaient cependant variables, voire opposées d'une étude à l'autre. La discordance des résultats des études n'a pas permis de tirer de conclusions générales sur les performances diagnostiques des dosages d'IgE spécifiques dans l'allergie alimentaire. L'analyse critique de la littérature n'a pas permis de recommander l'utilisation isolée des dosages d'IgE spécifiques dans le diagnostic de l'allergie alimentaire.

I.2.4. Valeur quantitative des dosages d'IgE spécifiques

Le dosage quantitatif des IgE spécifiques permettrait de définir un risque de manifestation allergique pour certains aliments (blanc d'œuf, lait de vache, arachide et poisson (15), lait de vache (20), lait de vache et blanc d'œuf (16), blanc d'œuf (17,23), arachide (12)). Des seuils ont été définis, au-delà desquels le risque de survenue de manifestation allergique à l'ingestion d'un aliment était d'au moins 90 à 95 % et inversement des seuils en dessous desquels ce risque était inférieur à 95 %. Ces seuils ont été définis pour des allergènes donnés dans des populations de patients données avec des méthodologies variables d'une étude à l'autre. Les seuils proposés étaient très variables d'une étude à l'autre : par exemple, pour l'arachide : le seuil était de 15 pour une VPP de 95 % dans l'étude de Sampson et Ho (15) : alors qu'il était de 57 pour Rancé *et al.* (12). Ces variations dépendaient de nombreux facteurs : âge du patient au moment du diagnostic de la maladie, ancienneté de la maladie, nature de la manifestation clinique : manifestation immédiate ou retardée, nature de l'allergène. Les valeurs seuils n'étaient donc pas extrapolables d'un centre à l'autre, les caractéristiques des populations étudiées étant différentes (24). Toutes les études présentées dans ce domaine n'ont pas suivi la même rigueur méthodologique : utilisation du TPO double aveugle ou test ouvert, voire pas de TPO en cas d'histoire clinique très évocatrice. Ces variations de méthodologies et de résultats entre les études n'ont pas permis de recommander la pratique de dosages quantitatifs des IgE spécifiques dans un but de définition d'un risque allergique pour un patient donné.

Bien que l'objet de ce travail n'ait pas été d'évaluer les performances diagnostiques des *atopy patch-test* (APT) dans l'allergie alimentaire, les performances pronostiques des APT dans l'allergie alimentaire ont été discutées par certains auteurs : Majamaa *et al.* (19) (lait de vache) y étaient très favorables, Roehr *et al.* (16) (lait de vache et blanc d'œuf) y trouvaient un intérêt associé au dosage quantitatif des IgE spécifiques, Vanto *et al.* (13) (lait de vache) n'y trouvent aucun intérêt. Enfin Saarinen *et al.* (21) (lait de vache) ont conclu qu'aucun des 4 tests (PT, dosage des IgE spécifiques, APT et TC) et aucune des combinaisons de tests ne permettait de prédire à coup sûr l'allergie.

II. ALLERGIE RESPIRATOIRE

L'intérêt du diagnostic étiologique des manifestations respiratoires allergiques est l'éviction du ou des allergènes responsables ou/et une immunothérapie spécifique de ce produit atmosphérique.

Seules les études où les valeurs de sensibilité, spécificité, des dosages des IgE spécifiques étaient communiquées ont été analysées. Deux recommandations et 8 études diagnostiques ont été analysées.

II.1. Résultats des études diagnostiques analysées

Il n'existe aucune méthode diagnostique de référence dans l'allergie respiratoire. Dans la littérature analysée, l'évaluation des dosages des IgE spécifiques a été réalisée en prenant comme référence les résultats des TC ou de l'histoire clinique associée aux TC, et plus rarement l'histoire clinique seule pour le chat et la phléole (25).

Concernant les TC, une utilisation complexe et systématique des intradermo-réactions (IDR) (25) a été utilisée. Celle-ci ne correspondait pas à la pratique des TC en France essentiellement fondée sur les prick-tests, les IDR étant pratiquées moins fréquemment et dans des cas particuliers.

Les études ont été regroupées par allergène dans des tableaux synthétiques dans lesquels ne sont présentés que :

- les allergènes étudiés dans au moins 2 études afin de permettre des comparaisons ;
- les études dans lesquelles les Se et Sp étaient communiquées ;
- les études où l'allergène était bien défini : les mélanges (arbres ou graminées par exemple) ont été exclus. Ainsi l'étude de van Houte et Bartels (26) n'est présentée que pour *D ptéronyssinus* et le chat.

Les allergènes les plus étudiés dans la littérature analysée étaient les suivants : le chat (8 études) (tableau 9), *D ptéronyssinus* (6 études) (tableau 6), *alternaria* (5 études) (tableau 11), phléole (3 études) (tableau 10), *D farinae* (tableau 7), dactyle (tableau 8), pariétaire (tableau 13) et ambroisie (tableau 12), (respectivement 2 études).

Les allergènes suivants pour lesquels une seule étude a été identifiée ont été présentés en *annexe* : chien, pâturin, fétuque, ivraie, chénopode, absinthe, chêne, olivier, bouleau, aspergillus, cladosporium, grande ambroisie.

Il n'a pas été possible d'identifier au moins 2 études concernant le même pollen d'arbre.

II.2. Validité des données de la littérature

II.2.1. Validité interne

La validité interne des études analysées dans l'allergie respiratoire était faible en raison des biais suivants :

- la nature des allergènes était hétérogène entre ces études (mélanges d'espèces botaniques très différentes par exemple). Des allergènes ont également été associés de façon artificielle : aéroallergènes saisonnier ou perannuel. Les allergènes testés dans les examens biologiques et les TC étaient parfois différents (espèces botaniques proches mais non identiques par exemple) ;

- les examens diagnostiques considérés comme examens de référence (HC et/ou TC) et les seuils de positivité des dosages des IgE spécifiques étaient variables ;
- l'existence d'un groupe témoin n'était pas systématique ;
- les indicateurs d'efficacité diagnostique utilisés étaient variables : sensibilité, spécificité, VPP, VPN, efficacité diagnostique, courbes ROC. Ils n'étaient pas systématiquement communiqués. Les intervalles de confiance à 95 % des valeurs de sensibilité et de spécificité n'ont pas été communiqués ;
- les moyennes d'âges des patients n'étaient pas présentées dans tous les cas, les auteurs n'ont parfois communiqué que les âges extrêmes ou n'ont pas renseigné cette donnée (26) ;
- les pathologies des patients étaient essentiellement l'asthme et la rhinite mais leur proportion n'était pas toujours connue ; 1 étude a également porté sur une « population de patients consultant une unité d'allergologie » (27). Une disparité des pathologies entre les groupes de malades des différentes études était donc très probable.

La désignation de l'allergène dans les différentes publications était source de confusion dans la mesure où des noms communs voire locaux étaient utilisés mais également des abréviations qui correspondent à des catalogues de firmes produisant des kits de dosage d'IgE spécifiques. Il aurait été plus simple d'utiliser la dénomination internationale de l'allergène ou le nom latin dont est dérivée cette dénomination.

II.2.2. Applicabilité des conclusions des auteurs

L'applicabilité des conclusions des études analysées était limitée pour les raisons suivantes :

- les conclusions des différentes études étaient parfois contradictoires ;
- le nombre d'allergènes disponibles dépasse la centaine. Seule une dizaine de ces produits occasionne suffisamment de sensibilisations pour que des études statistiques soient réalisées ;
- le nombre d'allergènes explorés dans ces études était réduit.

II.2.3. Valeur intrinsèque des IgE dans le diagnostic de l'allergie respiratoire

L'évaluation des performances des dosages d'IgE spécifiques a été limitée par l'absence de méthode diagnostique de référence pour l'allergie respiratoire et la diversité méthodologique des études. De ce fait, il n'a pas été possible de tirer une conclusion globale de ces études concernant la valeur des dosages des IgE spécifiques dans le diagnostic des maladies allergiques respiratoires. Des variations de performances pour un test donné vis-à-vis d'un même allergène entre différentes études ont été notées sans que l'origine de ces variations ait pu être clairement identifiée. Le nombre d'études concernant la valeur diagnostique des dosages d'IgE spécifiques dans l'allergie respiratoire est faible, alors que cette pathologie est la plus fréquemment rencontrée dans le domaine de l'allergie IgE médiée. Parmi ce petit nombre d'études, la faible représentation des pollens d'arbres est à noter.

Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques

Tableau 6. Études concernant **D ptérynyssinus**.

	Âge (moyenne ou valeurs extrêmes)	Effectif	Groupe témoin	Population étudiée	Référence (seuil d'un test positif)	Techniques (seuil d'un test positif)	Sensibilité	Spécificité	Efficacité diagnostique
Bousquet et al., 1990 (28)	26,9	106 patients	NON	Rhinite 81 %, asthme 50 %, conjonctivite 30,2 %	HC et TC (≥ 75 % du témoin codéine) (44 +/90=49 %)	C ($\geq 0,35$) A ($\geq 0,35$)	93,2 % 88,6 %	97,8 % 93,4 %	93,2 % 91,1 %
Ewan et Coote, 1990 (29)	17 à 70 ans	69 patients	patients non atopiques (35 %)	Rhinite 58 %, asthme 30 %, conjonctivite 20 %	TC (≥ 2 mm du témoin négatif) (39+/67=58 %)	C ($\geq 0,35$) A ($\geq 0,35$)	77 % 64 %	82 % 96 %	NC NC
Kelso et al., 1991 (30)	Malades : 36,9 témoins : 37,2	104 malades, 24 témoins	HC et TC négatifs (19 %)	Malades : asthme et/ou rhinite	HC et TC ($\geq 3 \times 3$ mm) (60+/128=47 %)	C ($\geq 0,35$) A ($\geq 0,35$) B ($\geq 0,35$)	77 % 62 % 82 %	(37+/128)90 % (49+/128)99 % (46+/128)88 %	84 % 81 % 85 %
van Houte et Bartels, 1992 (26)	NC	54 patients	NON	Patients consultant une unité d'allergologie	TC (≥ 2 mm du témoin négatif) (32+/53=60 %)	C (classe 2 et >) D (classe 2 et >)	72 % 63 % (27+/53) (21+/53)	81 % (27+/53) 95 % (21+/53)	NC NC
Plebani et al., 1996 (31)	Malades : 28,5 témoins : 27	89 patients 20 témoins	patients non atopiques (18 %)	Malades : asthme et/ou rhinite	HC et TC (≥ 25 % du témoin histamine ?) (30+/83=36 %)	C ($\geq 0,4$)	96 %	94%	95 % ASC : 0,958 (VPP, VPN) ASC : 0,971
Corey et al., 2000 (27)	17 à 72 ans	100 patients	NON	Patients consultant une unité d'allergologie	TC (IDR ≥ 7 mm) (48 +/100 = 48 %)	C ($\geq 0,35$) (37 +/100) E ($\geq 0,08$) (34 +/100)	70,83 % 64,58 %	94,23 % 94,23 %	ASC : 0,943

Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques

Tableau 7. Études concernant *D farinae*.

Âge (moyenne ou valeurs extrêmes)	Effectif	Groupe témoin	Population étudiée	Référence (seuil d'un test positif)	Techniques (seuil d'un test positif)	Sensibilité	Spécificité	Efficacité diagnostique
Brock Williams et al., 1992 (25)	NC	181 patients NON	Asthme et/ou rhinite	TC (PT >3 mm) ou IDR >12 mm (54 +/- 181 = 30 %)	C (≥ 0,35) A (≥ 0,35) B (≥ 0,35)	19 % 15 % 35 %	97 % 99 % 91 %	74 % 74 % 74 %
Corey et al., 2000 (27)	17 à 72 ans	100 patients NON	Patients consultant une unité d'allergologie	TC (47+/100 = 47 %) (IDR ≥ 7 mm)	C (≥ 0,35) (37 +/- 100) E (≥ 0,08) (45 +/- 100)	70 % 74 %	92 % 81 %	ASC : 0,945 ASC : 0,845

Tableau 8. Études concernant *Dactyle*.

Âge (moyenne ou valeurs extrêmes)	Effectif	Groupe témoin	Population étudiée	Référence (seuil d'un test positif)	Techniques (seuil d'un test positif)	Sensibilité	Spécificité	Efficacité diagnostique
de Blay et al., 1993 (32)	A : 27,8 B : 35,3 C : 43,6	Deux groupes : A : Malades : 86 B : non atopique B : Témoin : TC négatifs 20 C : idem B mais IgE totales élevées : 3 élevées	Asthme : 61/86 Rhinite : 56/86	HC et TC (diamètre moyen > 75 % du groupe témoins histamine) (21 + 86 = 24 %)	C (classe 2 et >)	81 %	78 %	VPP de 34 % calculée avec une prévalence de 8 %. L'auteur nous a confirmé que les graminées étaient du pollen de dactyle
Bousquet et al., 1990 (28)	26,9	106 patients NON	Rhinite : 81 %, asthme : 50 %, conjonctivite : 30,2 %	HC et TC (≥ 75 % du groupe témoin) (52 +/- 82 = 63 %)	C (≥ 0,35) A (≥ 0,35)	98,1 % 98,1 %	92,8 % 100 %	97,5 % 98,5 %

Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques

Tableau 9. Études concernant le chat.

Âge (moyenne ou valeurs extrêmes)	Effectif	Groupe témoin	Population étudiée	Référence (seuil d'un test positif)	Techniques (seuil d'un test positif)	Sensibilité	Spécificité	Efficacité diagnostique	Remarque
Bousquet <i>et al.</i> , 1990 (28)	26,9	106 patients	NON	Rhinite : 81 %, asthme : 50 %, conjonctivite : 30,2 % HC et TC (≥75 % du groupe témoin codéine) TC	C (≥0,35)	90,9 %	100 %	97,6 %	
Ewan et Coote, 1990 (29)	17 à 70 ans	69 patients	patients non atopiques (35 %)	Rhinite : 58 %, asthme : 30 %, conjonctivite : 20 % TC (≥2 mm du témoin négatif) (33 + / 67 = 49 %)	A (≥0,35)	90,9 %	95,2 %	94,1 %	
Kelso <i>et al.</i> , 1991 (30)	36,9	104 malades, 24 témoins	HC et TC négatifs (19 %)	Malades : asthme et/ou rhinite 128=38 %	C (≥0,35) A (≥0,35) B (≥0,35)	82 % (40+/128) 76 % (37+/128) 100 % (51+/128)	96 % (40+/128) 97 % (37+/128) 77 % (51+/128)	91 % 89 % 86 %	
van Houte et Bartels, 1992 (26)	NC	54 patients	NON	Patients consultant une unité d'allergologie Asthme : 61/86 Rhinite : 56/86	C (classe 2 et >) D (classe 2 et >) C (classe 2 et >)	45 % (9+/52) 25 % (5+/52) 71 %	100 % (9/52) 100 % (5/52) 78 %	NC NC NC	VPP calculée avec une prévalence de 39 % : 82 %
de Blay <i>et al.</i> , 1993 (32)	A : 27,8 B : 35,3 C : 43,6	À : Malades : 86 B : Témoins : 20 C : IgE totales élevées : 3	Deux groupes : B : non atopique TC négatifs C : idem B mais IgE totales élevées	HC et TC (diamètre moyen > 75 % du groupe témoin histamine) (21 + 86 = 24 %)					
Brock Williams <i>et al.</i> , 1992 (25)	NC	181 patients	NON	Asthme et/ou rhinite HC (71+/181 = 39 %) TC	C (≥0,35) A (≥0,35) B (≥0,35) TC C (≥0,35)	61 % 61 % 74 % 57 % 63 %	82 % 82 % 70 % 84 % 91 %	74 % 74 % 72 % 73 % 77 %	Les IDR sont peu pratiquées en France pour le diagnostic des sensibilisations

Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques

				A ($\geq 0,35$)	61 %	90 %	76 %	sensibilisations aux allergènes respiratoires
				B ($\geq 0,35$)	75 %	79 %	77 %	
				C ($\geq 0,50$)	100 %	98 %	98 %	ASC : 0,960 (VPP, VPn)
Plebani <i>et al.</i> , 1996 (31)	Malades : 89 patients 28,5 20 témoins : 27	patients non atopiques (18 %)	Malades : asthme et/ou rhinite	(PT >3 mm) ou IDR > 12 mm (89+/181 = 49 %) HC et TC (≥ 25 % du groupe témoin histamine ?) (16 +/ 81 = 20 %)				
Corey <i>et al.</i> , 2000 (27)	17 à 72 ans 100 patients	NON	Patients consultant une unité d'allergologie	TC (45 +/ 100 = 45 %) (IDR ≥ 7 mm)	84 %	94 %	ASC : 0,979	ASC : 0,930

Tableau 10. Études concernant la phléole.

	Âge (moyenne ou valeurs extrêmes)	Effectif	Groupe témoin	Population étudiée	Référence (seuil d'un test positif)	Techniques (seuil d'un test positif)	Sensibilité	Spécificité	Efficacité diagnostique	Remarque
Ewan et Coote, 1990 (29)	17 à 70 ans	69 patients	patients non atopiques (35 %)	Rhinite : 58 %, asthme : 30 %, conjonctivite : 20 %	TC (≥ 2 mm du témoin négatif) (30+/67 = 45 %)	C ($\geq 0,35$)	80 %	92 %	NC	
Brock Williams <i>et al.</i> , 1992 (25)	NC	181 patients	NON	Asthme et/ou rhinite	HC (101+/181 = 56 %)	C ($\geq 0,35$) A ($\geq 0,35$) B ($\geq 0,35$) TC	65 % 58 % 77 % 75 %	86 % 89 % 81 % 89 %	74 % 71 % 79 % 81 %	
Corey <i>et al.</i> , 2000 (27)	17 à 72 ans	100 patients	NON	Patients consultant une unité d'allergologie	TC (PT >3 mm) ou IDR > 12 mm (96+/181 = 53 %) TC (IDR ≥ 7 mm) (38 +/ 100 = 38 %)	C ($\geq 0,35$) A ($\geq 0,35$) B ($\geq 0,35$) C ($\geq 0,35$) (38+/100) E ($\geq 0,08$) (37+/100)	80 % 72 % 91 % 84 % 87 %	99 % 100 % 92 % 90 % 93 %	89 % 85 % 91 % ASC : 0,928	ASC : 0,953

Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques

Tableau 11. Études concernant *Alternaria*.

Age (moyenne ou valeurs extrêmes)	Effectif	Groupe témoin	Population étudiée	Référence (seuil d'un test positif)	Techniques (seuil d'un test positif)	Sensibilité	Spécificité	Efficacité diagnostique	Remarque
Bousquet <i>et al.</i> , 1990 (28)	106 patients	NON	Rhinite : 81 %, asthme 50 %, conjonctivite : 30,2 %	HC et TC (≥ 75 % du groupe témoin codéine (14 +/ 74 = 19 %)	C (≥ 0,35)	100 %	100 %	100 %	
Ewan et Coote, 1990 (29)	69 patients	patients non atopiques (35 %)	Rhinite : 58 %, asthme : 30 %, conjonctivite : 20 %	TC (≥ 2 mm du groupe témoin négatif) (17 +/ 67 = 25 %)	C (≥ 0,35)	35 %	94 %	NC	
Kelso <i>et al.</i> , 1991 (30)	104 malades, 24 témoins : 37,2	HC et TC négatifs (19 %)	Malades : asthme et/ou rhinite	HC et TC (≥ 3×3 mm) (39 +/ 128=30 %)	C (≥ 0,35)	64 % (25+/128)	100 % (25 +/ 128)	NC	
Brock Williams <i>et al.</i> , 1992 (25)	181 patients	NON	Asthme et/ou rhinite	TC (PT>3 mm) ou IDR>12 mm (36+/181=20 %)	B (≥ 0,35)	82 % (17+/128)	90 % (32+/128)	88 %	
Corey <i>et al.</i> , 2000 (27)	100 patients	NON	Patients consultant une unité d'allergologie	TC (IDR ≥ 7 mm) (26 +/ 100=26 %)	C (≥ 0,35)	56 % (32+/128)	96 %	88 %	
						58 %	93 %	86 %	
						75 %	83 %	82 %	
						88 %	97 %	ASC : 0,982	
						81 %	9 %	ASC : 0,966	

Tableau 12. Études concernant l'ambroisie.

Âge (moyenne ou valeurs extrêmes)	Effectif	Groupe témoin	Population étudiée	Référence (seuil d'un test positif)	Techniques (seuil d'un test positif)	Sensibilité	Spécificité	Efficacité diagnostique	Remarque
Kelso <i>et al.</i> , 1991 (30)	104 malades, 24 témoins : 37,2	HC et TC négatifs (19 %)	Malades : asthme et/ou rhinite	HC et TC ($\geq 3 \times 3$ mm) (67 +/ 128 = 52 %)	C ($\geq 0,35$) A ($\geq 0,35$) B ($\geq 0,35$)	69 % (47 +/ 128) 61 % (41 +/ 128) 91 % (62 +/ 128)	97 % (47 +/ 128) 98 % (41 +/ 128) 89 % (62 +/ 128)	82 % 79 % 90 %	SHORT RAGWEED
Brock Williams <i>et al.</i> , 1992 (25)	181 patients	NON	Asthme et/ou rhinite	TC (PT > 3 mm) ou IDR > 12 mm (105 +/ 181 = 58 %)	C ($\geq 0,35$) A ($\geq 0,35$) B ($\geq 0,35$) E ($\geq 0,08$) (45 +/ 100)	61 % 65 % 82 % 84 %	97 % 99 % 95 % 96 %	76 % 80 % 87 % ASC : 0,974	SHORT RAGWEED

Tableau 13. Études concernant la pariétaire.

Âge (moyenne ou valeurs extrêmes)	Effectif	Groupe témoin	Population étudiée	Référence (seuil d'un test positif)	Techniques (seuil d'un test positif)	Sensibilité	Spécificité	Efficacité diagnostique
Bousquet <i>et al.</i> , 1990 (28)	106 patients	NON	Rhinite : 81 %, asthme : 50 %, conjonctivite : 30,2 %	HC et TC (≥ 75 % du groupe témoin codéine) (12 +/ 74 = 16 %)	C ($\geq 0,35$) A ($\geq 0,35$)	91,6 % 83,3 %	98,3 % 98,3 %	98,9 % 96,5 %
Plebani <i>et al.</i> , 1996 (31)	89 patients, 20 témoins : 27	patients non atopiques (18 %)	Malades : asthme et/ou rhinite	HC et TC (≥ 25 % du groupe témoin histamine ?) (26 +/ 83 = 31 %)	C ($\geq 0,65$)	92 %	98 %	96 % ASC : 0,960 (VPP, VFN)

III. ALLERGIE AU LATEX

Le latex est responsable de près de 12 % des manifestations anaphylactiques peropératoires (33). Par ailleurs, cet allergène est également présent dans le domaine professionnel surtout médical et paramédical. Le diagnostic d'allergie au latex a de fortes conséquences pratiques (en cas de future intervention chirurgicale) et médicolégales.

Huit publications ont été analysées : 1 revue de synthèse et 7 études diagnostiques (tableau 14), dont 5 concernaient des professionnels exposés aux protéines de latex, et 2 concernaient des patients ayant un *spina-bifida*.

L'analyse de ces études a révélé une variabilité :

- Des types de populations étudiées :
deux types de populations ont été préférentiellement étudiés : des professionnels médicaux et paramédicaux, et des patients atteints de *spina-bifida*. Les voies de sensibilisation au latex pour ces 2 populations étaient donc différentes ;
- De l'examen considéré comme référence :
les tests de référence étaient variables : test de provocation au gant dans 1 étude (34), histoire clinique dans 3 études (35-37), tests cutanés dans 2 études (35,38), 3 éléments positifs (TC et/ou dosage des IgE spécifiques et histoire clinique) (39), TC (1 EM) \pm confirmé par TP (dont 7 ont été refusés) pour les groupes de malades (40). L'allergénicité du latex utilisé lors d'un test de provocation pouvait varier d'une étude à l'autre (lots de gants différents) ;
- De la nature du produit allergénique :
les extraits utilisés pour réaliser les TC étaient variables : extrait natif, extrait « maison », extrait commercial (pas toujours disponibles en France). Les techniques de dosage des IgE spécifiques étaient variables. L'allergène utilisé comme référence pour classer les malades et non-malades pouvait être plus ou moins proche d'un des produits utilisés comme test à évaluer.

Seules les études dans lesquelles étaient communiquées les données de sensibilité, spécificité, VPP et VPN ont été présentées dans cette synthèse.

Tableau 14.

	Hamilton <i>et al.</i> , 1999 (35)			Kütting <i>et al.</i> , 2001 (39)						
Recrutement	PRO 312 patients			Surtout PRO						
Âge	NC			NC						
TC	TC \geq 3 mm 1 EC (0)			Si un des TC (\geq 3 mm et 50 % du groupe témoin histamine) : 4EC (1), 1 EM						
IgE	C \geq 0,35 D \geq 0,35 E \geq 0,005			C \geq 0,35 D \geq 0,35 I \geq 0,35 J : classes						
Référence (prévalence)	HC (117 +/ 312 = 37,5 %) ou TC : (131 +/ 312 = 42 % dont 14 patients HC+ et TC- : sensibilisés non allergiques car TPG-)			HC et TC+ (111+/215=52 %)						
Résultats	Par rapport à l'HC			Par rapport aux TC			Par rapport à l'HC et aux TC			
Technique	C	D	E	C	D	E	C	D	I	J
Se	75,2 %	78,6 %	89,8 %	76,3 %	73,3 %	91,6 %	90 %	73,7 %	74,5 %	73,9 %
Sp	90,8 %	95,4 %	67,5 %	96,7 %	97,2 %	73,3 %	85,3 %	87,7 %	89,8 %	85,5 %
VPP	83 %	91,1 %	62,5 %	94,3 %	95 %	71,4 %	NC	NC	NC	NC
VPN	85,9 %	91,1 %	91,6 %	85 %	83,4 %	92,3 %	NC	NC	NC	NC
Efficacité diagnostique	84,9 %	89,1 %	75,9 %	88,1 %	87,2 %	81 %	NC	NC	NC	NC
Remarque	Pas d'évaluation des TC par rapport à l'HC			Pas d'évaluation des TC par rapport à l'HC, tous les patients n'ont pas bénéficié de tous les dosages : C : 229 allergiques/380, D : 133/302, I : 133/272, J : 230/375 J : technique semi-quantitative						

PRO : professionnels exposés au latex ; EC : extrait commercial ; (nombre) : EC disponible en France ; EN : extrait natif ; EM : extrait « maison » ; TP : test de provocation ; TPG : test de provocation au gant ; TPB : test de provocation bronchique ; HC : histoire clinique.

Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques

	Blanco <i>et al.</i> , 1998 (40)	Marais <i>et al.</i> , 1997 (36)												
Recrutement	PRO 64 % pour le groupe des malades	PRO												
Âge	Malades : 32,7 ; 50 témoins appariés et 30 atopique dont l'âge n'est pas précisé.	NC												
TC	TC ≥ 3 mm : 4 EC (1), 1 EM, 4 EN	TC ≥ 3 mm 1 EC (1), 1 EM												
IgE	C ≥ 0,35 D ≥ 0,35	C ≥ 0,35												
Référence	50 HC et TC (1 EM) ± confirmé par TP : 27 TPG +, 6 TPB + et 10 TP contre-indiqués et 7 TP refusés ; 50 témoins appariés (atopie, IgE totales exposition au latex) et 30 atopiques donc prévalence 38 %.	HC : 23 malades et 10 témoins exposés HC-Prévalence 69 %.												
Résultats	Par rapport à l'HC et aux TC													
Technique	Par rapport à l'HC													
Se	EM	EC1	EC2	EC3	EC4	EN1	EN2	EN3	EN4	C	D	EM	EC	C
Sp	98 %	90 %	98 %	94 %	90 %	84 %	96 %	64 %	82 %	86 %	84 %	80,9 %	85,7 %	56,5 %
VPP	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	NC	NC	100 %	100 %	100 %
VPN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Efficacité diagnostique	99 %	95 %	99 %	97 %	95 %	92 %	98 %	82 %	91 %	NC	NC	NC	NC	NC
Remarque	Test de référence : EM qui est logiquement le plus performant							Pas de TC pour deux patients ayant présenté une réaction sévère donc : Se TC/21 patients et Se C/23 patients Sp/10 patients						

PRO : professionnels exposés au latex ; EC : extrait commercial ; (nombre) : EC disponible en France ; EN : extrait natif ; EM : extrait « maison » ; TP : test de provocation ; TPG : test de provocation au gant ; TPB : test de provocation bronchique ; HC : histoire clinique.

	Biagini <i>et al.</i> , 2001 (38)	McAllister <i>et al.</i> , 1998 (37)	Niggemann et Wahn, 2000 (34)									
Recrutement	PRO 311 patients	Spina bifida 102 patients	Spina bifida 135 patients									
Âge	NC	NC	10,8 ans									
TC	TC ≥ 3 mm 1 EC (0)	Aucun ?	TC ≥ 3 mm EM									
IgE	C ≥ 0,35 D ≥ 0,35 E ≥ 0,11	A ≥ 0,35, C ≥ 0,35, C' ≥ 0,35, D ≥ 0,35	C ≥ 0,35, J : classes									
Référence	TC : 131+/311 = 42 %	HC : 68+/102=67 %	TPG = 47+/135=34,8 %									
Résultats	Par rapport à l'HC et aux TC											
	C			E			D			J		
Se	76,3 %	83,2 %	73,3 %	91,2 %	92,6 %	92,6 %	88,2 %	48,9 %	95,7 %	91,5 %	85,1 %	
Sp	96,7 %	92,8 %	97,2 %	88,2 %	79,4 %	85,3 %	94,1 %	93,2 %	75 %	70,5 %	75 %	
VPP	94,3 %	89,3 %	95,1 %	93,9 %	90 %	92,6 %	96,8 %	79,3 %	67,2 %	62,3 %	64,5 %	
VPN	84,9 %	88,4 %	83,3 %	83,3 %	84,4 %	85,3 %	80 %	77,4 %	97,1 %	93,9 %	90,4 %	
Efficacité diagnostique	88,1 %	88,7 %	87,1 %	90,2 %	88,2 %	90,2 %	90,2 %	48,9 %	95,7 %	91,5 %	85,1 %	
Remarque	Même équipe que (35) et résultats très proches Pas d'évaluation des TC par rapport à l'HC Courbes ROC : ASC de C : 0,869, D : 0,858, E : 0,92			C' : utilisation d'allergènes de gant HC comme « gold-standard »			Seule étude avec pour « gold-standard » un TP avec évaluation des performances de la clinique, des TC et des dosages des IgE J : technique semi-quantitative					

PRO : professionnels exposés au latex ; EC : extrait commercial ; (nombre) : EC disponible en France ; EN : extrait natif ; EM : extrait « maison » ; TP : test de provocation ; TPG : test de provocation au gant ; TPB : test de provocation bronchique ; HC : histoire clinique.

Des variations de performances pour une même technique ont été décrites dans 4 études (34,35,37,38) :

- sensibilité de C : de 76,3 % (35,38) à 92,6 % (37) ;
- spécificité de C : de 70,5 % (34) à 96,7 % (35,38) ;
- VPP de C : de 62,3 % (34) à 94,3 % (35,38) ;
- VPN de C : de 84,4 % (37) à 93,9 % (34).

Les méthodes diagnostiques de référence utilisées dans ces 4 études étaient différentes : TC (35,38), histoire clinique (37) et test de provocation au gant (TPG) (34).

Seule l'étude de Niggemann et Wahn (34) a été réalisée avec comme examen diagnostique de référence un TPG et une évaluation des sensibilités, spécificité, VPP et VPN des TC et dosages des IgE spécifiques. Les TC semblaient plus performants que les dosages d'IgE spécifiques, l'histoire clinique était très insuffisante pour diagnostiquer l'allergie au latex.

Mais les performances des TC par rapport aux dosages des IgE spécifiques étaient difficiles à évaluer car l'EM utilisé pour réaliser les TC n'était pas disponible de façon courante en France. L'utilisation d'un TPG qui permettait une évaluation des performances diagnostiques de l'histoire clinique a permis de relativiser les conclusions des études où l'histoire clinique était prise comme référence pour différencier les malades des sujets sains.

Cette étude (34) était également la seule où les performances des TC et dosages des IgE spécifiques ont été comparées au moyen des sensibilités, spécificité, VPP et VPN.

Les résultats des dosages des IgE spécifiques dans les différentes études étaient donc hétérogènes, y compris quand les différents auteurs utilisaient la même technique de dosage des IgE spécifiques.

IV. ALLERGIE AUX PIQÛRES D'INSECTES

IV.1. Allergie aux venins d'hyménoptères

Le diagnostic étiologique d'une allergie aux venins d'hyménoptères établit la réalité de l'IgE-réactivité vis-à-vis de ces allergènes. Une piqûre d'hyménoptère peut avoir des conséquences gravissimes (choc anaphylactique). Le risque de récurrence d'un incident sévère après nouvelle piqûre est étroitement corrélé à la sévérité de la piqûre initiale. Le diagnostic d'IgE-réactivité par TC et/ou dosage des IgE spécifiques permet de confirmer la sensibilisation au venin responsable de la manifestation clinique.

La littérature analysée concernant l'allergie aux venins d'hyménoptères a comporté 1 étude diagnostique et une recommandation (41,42). Elle a montré que les dosages des IgE spécifiques permettaient, comme les TC, de confirmer les mécanismes d'IgE-réactivité à un venin donné.

Les dosages d'IgE spécifiques, comme les TC, permettaient de « choisir » le ou les venins utilisés pour l'immunothérapie spécifique. Les TC par IDR étaient indispensables au bilan et étaient considérés comme la méthode diagnostique de référence.

En cas de manifestation sévère avec des TC négatifs, il semblait intéressant de renouveler les dosages d'IgE spécifiques qui, s'ils étaient positifs, devaient inciter le praticien à renouveler les TC.

Au cours de l'immunothérapie spécifique, l'évolution des dosages des IgE spécifiques et des TC étaient un des éléments permettant l'arrêt de l'immunothérapie à 5 ans de traitement, les éléments de jugement principaux restant cliniques.

Un taux élevé d'IgE spécifiques n'est pas associé à la survenue d'une manifestation clinique ou à la sévérité de cette dernière comme cela est proposé dans d'autres domaines. Des patients ayant eu des réactions systémiques seront considérés comme « malades », mais des personnes n'ayant pas eu de réaction systémique ne seront pas considérées comme « malades » même si elles ont des TC positifs ou des dosages d'IgE spécifiques positifs. Ainsi des VPP, VPN n'ont pas de sens pour les hyménoptères des non-malades ayant des tests positifs. Enfin, des dosages isolés d'IgE spécifiques ne peuvent en aucun cas prétendre constituer un bilan allergologique.

IV.2. Autres insectes

Aucune étude portant sur les allergies aux autres insectes n'a pu être identifiée.

V. ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE

Le diagnostic étiologique d'une allergie médicamenteuse a pour objectif l'éviction du médicament responsable. Des inductions de tolérances sont plus rarement proposées. Alors que les autres allergènes (pneumallergènes et trophallergènes) sont constitués par des protéines, les médicaments sont de petites molécules (haptènes) qui se lient à des protéines pour être allergisantes. Ils peuvent alors induire des réactions allergiques médiées par les IgE.

Quatre publications ont été étudiées dont 1 recommandation et 3 études diagnostiques.

Deux études (43,44) ont porté sur les performances des IgE spécifiques pour le diagnostic d'allergie aux pénicillines (Amoxicilline et Pénicilline G). Les méthodologies de ces deux études étaient très différentes : une étude concernait les consultants pour suspicion d'allergie médicamenteuse et la deuxième a sélectionné différents groupes de malades et non malades, la prévalence de l'allergie était donc bien supérieure dans cette deuxième étude (44) et peu en rapport avec ce qui est observé dans une consultation d'allergologie. Ces 2 études ont confirmé que les dosages des IgE spécifiques avaient un intérêt dans le diagnostic d'allergie médicamenteuse, mais les sensibilités et spécificités étaient divergentes, et médiocres pour l'étude la plus récente (44).

Une autre étude (45) a confirmé l'intérêt de réaliser les investigations allergologiques précocement après l'incident ; les marqueurs d'hypersensibilité immédiate (TC et dosages des IgE spécifiques) se négativant dans le temps (45).

Concernant les autres médicaments, la revue de la littérature n'a pas permis de tirer de conclusion concernant la valeur des autres dosages d'IgE spécifiques disponibles. La recommandation de la *Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology* (46) a confirmé que dans l'allergie médicamenteuse, après l'anamnèse, les tests cutanés constituaient le test diagnostique de référence. Il existe peu de tests d'identification d'IgE spécifiques à des médicaments en dehors des pénicillines, domaine où ces tests peuvent constituer un complément utile.

VI. RÉACTIONS PERANESTHÉSIE GÉNÉRALE

Le diagnostic étiologique d'une allergie induite par un produit utilisé lors d'une anesthésie générale a pour objectif l'éviction du ou des produits responsables lors d'une prochaine intervention chirurgicale si cela concerne un produit spécifique. Les réactions allergiques liées au latex et aux antibiotiques sont traitées aux chapitres III et V.

La prévalence de ces manifestations a été estimée à 22,3 % (33,47). Les médicaments concernés ne sont disponibles qu'en pharmacie hospitalière. Bien que les allergènes en cause soient des médicaments (haptènes), une démarche diagnostique spécifique et formalisée existe dans ce domaine. Aucune revue ou étude diagnostique n'a été retenue en raison de la faible qualité méthodologique des publications.

La recommandation de la Société française d'anesthésie et de réanimation labellisée par l'Anaes concernant la prévention du risque anesthésique (48) prévoit une recherche des IgE dans le sérum du patient uniquement pour les ions ammonium quaternaire (curares), le thiopental et le latex. La recherche de ces IgE spécifiques

peut être utile pour interpréter des tests cutanés négatifs ou douteux, alors que les signes cliniques étaient évocateurs d'anaphylaxie (grade E). Il faut préférer les techniques offrant la meilleure sensibilité : SAQ-RIA et PAPPC-RIA pour les curares. Pour le latex, les techniques commerciales sont très satisfaisantes.

En conclusion, la place des dosages des IgE spécifiques pour le diagnostic d'allergie peropératoire est limitée aux myorelaxants et au latex. Ces dosages sont complémentaires des tests cutanés. La fiabilité des dosages d'IgE spécifiques au latex est meilleure que celle des myorelaxants. Les dosages des IgE spécifiques du latex compléteront les TC aux extraits commerciaux disponibles. Les dosages des IgE spécifiques aux autres médicaments ont été traités dans la section concernant l'allergie médicamenteuse.

VII. ALLERGIES PROFESSIONNELLES

Les allergies aux protéines du latex sont traitées dans un autre chapitre.

Ameille *et al.* (49) dans une étude épidémiologique concernant les déclarations de maladies professionnelles en France entre 1996 et 1999, ont rapporté 2 178 cas d'asthme professionnel. La même équipe a retrouvé en 1997, 559 cas d'asthme (82,3 %), de syndrome d'irritation des bronches (4,7 %), et de syndromes atypiques (12,7 %) (50) (tableau 15).

Tableau 15. Types d'allergènes retrouvés dans l'allergie professionnelle. (%)

	Farine	isocyanates	latex	aldéhydes	persulfates	poussières de bois	acariens
Ameille <i>et al.</i> , 2003 (49)	20,3 %	14,1 %	7,2 %	5,9 %	5,8 %	3,7 %	3,1 %
Kopferschmitt -Kubler <i>et al.</i> , 2003 (50)	23,3 %	16,6 %	7,5 %	5,5 %	4,1 %	NC	NC

Une recommandation (51) a été analysée en raison de ses qualités méthodologiques. Dans cette recommandation, le niveau de preuve attribué aux dosages des IgE spécifiques n'a pas été communiqué. Le niveau de preuve attribué aux tests de provocation (considéré comme « gold-standard ») était 3A.

Les études diagnostiques n'ont pu être retenues : les techniques de dosage des IgE spécifiques étaient non commerciales et donc non utilisables en pratique.

La méthodologie d'élaboration des revues n'a été exposée dans aucune d'entre elles.

Cette synthèse est donc restreinte à la seule recommandation (51) jugée « valide » :

- dans un premier temps le diagnostic de la maladie allergique est recommandé (asthme, rhinite...);
- puis la relation entre l'exposition à l'agent et la détérioration de la pathologie doit être mise en évidence par différents tests : mesure répétée (au travail et au repos) du débit expiratoire de pointe, recherche d'hyperréactivité bronchique les jours de travail et au repos ;
- enfin des tests immunologiques : TC et/ou dosage d'IgE spécifiques (s'ils existent) peuvent être réalisés afin de confirmer la sensibilisation du patient à l'agent causal ;
- des tests de provocation bronchique (si cela est possible) seront alors réalisés pour confirmer le diagnostic.

VIII. CONJONCTIVITES ALLERGIQUES

Aucune étude portant sur les dosages d'IgE dans les conjonctivites allergiques n'a pu être retenue en raison de faiblesses méthodologiques.

IX. AUTRES CAS (PARASITOSE, LIQUIDE SÉMINAL, ETC.)

Aucune étude en rapport avec ces autres domaines n'a pu être analysée en raison des faiblesses méthodologiques de la littérature concernée.

AVIS DU GROUPE DE TRAVAIL SUR LES INDICATIONS DES DOSAGES D'IGÉ SPÉCIFIQUES DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DES MALADIES ALLERGIQUES

Cette section présente les avis des experts du groupe de travail. Ces avis viennent compléter les données de faible niveau de preuve de la littérature internationale. Quand cela a été possible, ces avis ont été exprimés sous la forme d'algorithmes, éventuellement complétés de texte.

I. REMARQUES GÉNÉRALES

Comme pour les TC, la présence d'IgE spécifiques indique la sensibilisation de l'organisme au produit testé et ne signifie pas pour autant une allergie à ce produit. Cette sensibilisation peut être le résultat du contact direct avec le produit allergisant ou relever d'une réaction croisée avec un produit homologue.

Lors d'une prescription d'un dosage d'IgE spécifique, la désignation de l'allergène doit être précise : des termes imprécis (par exemple « pollens », « pollens d'arbres, moisissures ») ou ne correspondant plus aux allergènes utilisés en 2004 (par exemple « poussière de maison », « groupes botaniques ») ne doivent plus être employés. Seul le nom commun (dactyle ou lait de vache par exemple) ou latin (*D ptéronyssinus* par exemple) de l'allergène doit être utilisé. La référence commerciale ne doit pas être utilisée.

Les prescriptions d'IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes recombinants doivent être formulées clairement (rBet v1 par exemple).

S'agissant des tests d'orientation comportant plusieurs allergènes, la prescription ne doit pas faire référence à une dénomination commerciale. La prescription devra préciser le format du test (test global ou test multiple) ainsi que la nature des allergènes testés (respiratoires, alimentaires, mixtes respiratoires et alimentaires), par exemple : "test d'orientation global respiratoire".

II. SUSPICION DE MANIFESTATIONS CLINIQUES D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Bien que cette section concerne les IgE spécifiques, il est nécessaire de souligner que l'allergie alimentaire ne se résume pas à l'allergie IgE-dépendante.

II.1. Diagnostic

II.1.1. IgE totales

Voir schéma 1.

II.1.2. Tests d'orientation diagnostique

Voir schéma 2.

Ces tests *in vitro* apportent des renseignements plus précis que le dosage des IgE totales car l'IgE-réactivité révélée correspond seulement à quelques produits allergisants (ceux présents dans le réactif).

Les tests d'orientation sont une étape initiale dans le diagnostic étiologique. Ils peuvent regrouper en une seule analyse plusieurs produits allergisants. La réponse est alors soit qualitative (positive/négative), soit semi-quantitative. Elle peut être globale (un seul résultat sans discernement du ou des composants du mélange en cause) ou multiple (un résultat pour chaque composant testé). Les tests d'orientation se différencient donc des tests unitaires dont la composition est restreinte à un seul produit allergisant, voire à un seul allergène.

II.1.3. Tests unitaires

Voir schéma 3.

Des valeurs seuils d'IgE spécifiques élevées pour le blanc d'œuf, le jaune d'œuf, le lait de vache, l'arachide, le poisson et les fruits à coque ont été proposées dans des études afin d'éviter la pratique de tests de provocation orale, l'allergie alimentaire étant sûre à 95 % ou plus quand le résultat des IgE spécifiques dépassait le seuil défini. L'analyse de la littérature réalisée pour ce dossier a montré qu'il n'est pas possible de définir des valeurs seuils applicables à un patient donné, celles-ci étant très différentes d'une cohorte publiée à une autre. Il ne faut pas se fonder sur ces valeurs seuils pour décider d'une éviction alimentaire.

Il est recommandé de prendre un avis spécialisé chez l'enfant comme chez l'adulte, lorsqu'une allergie alimentaire est suspectée devant des symptômes chroniques, ou récidivants, mais sans lien évident avec un aliment. Cet avis spécialisé comportera une enquête allergologique précise avec réalisation de tests cutanés en première intention permettant de poser l'indication éventuelle de tests biologiques et de tests de provocation.

Les dosages d'IgE spécifiques peuvent être "positivés" par réactivité croisée (par exemple des aliments d'origine végétale et des pollens auxquels les sujets sont sensibilisés). Cette positivité peut ne pas correspondre à une expression clinique. La réactivité sérique, comme la réactivité cutanée, n'est pas en soi synonyme d'allergie clinique.

III.1. Suivi d'une allergie alimentaire

Voir schéma 4.

Schéma 1. Suspicion de manifestations cliniques d'origine alimentaire.

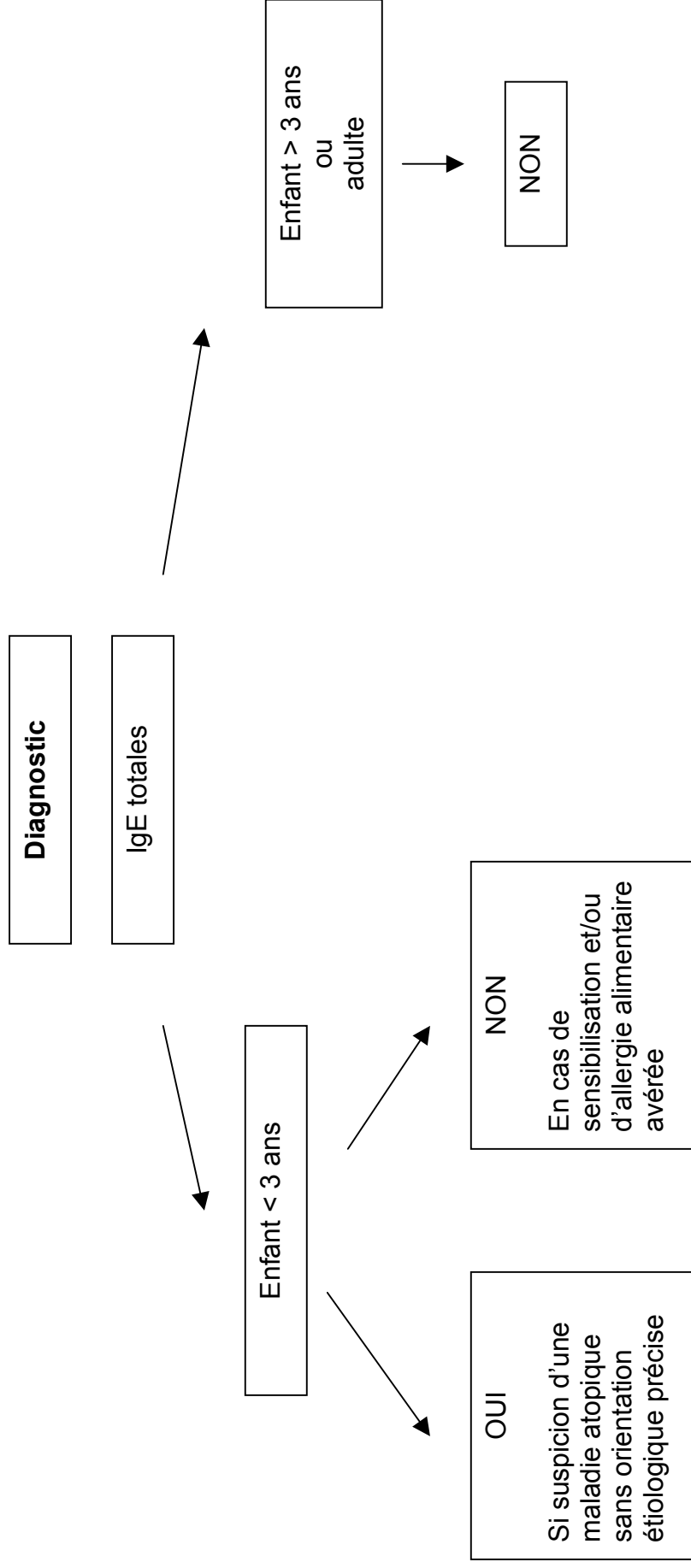


Schéma 2. Suspicion de manifestations cliniques d'origine alimentaire.

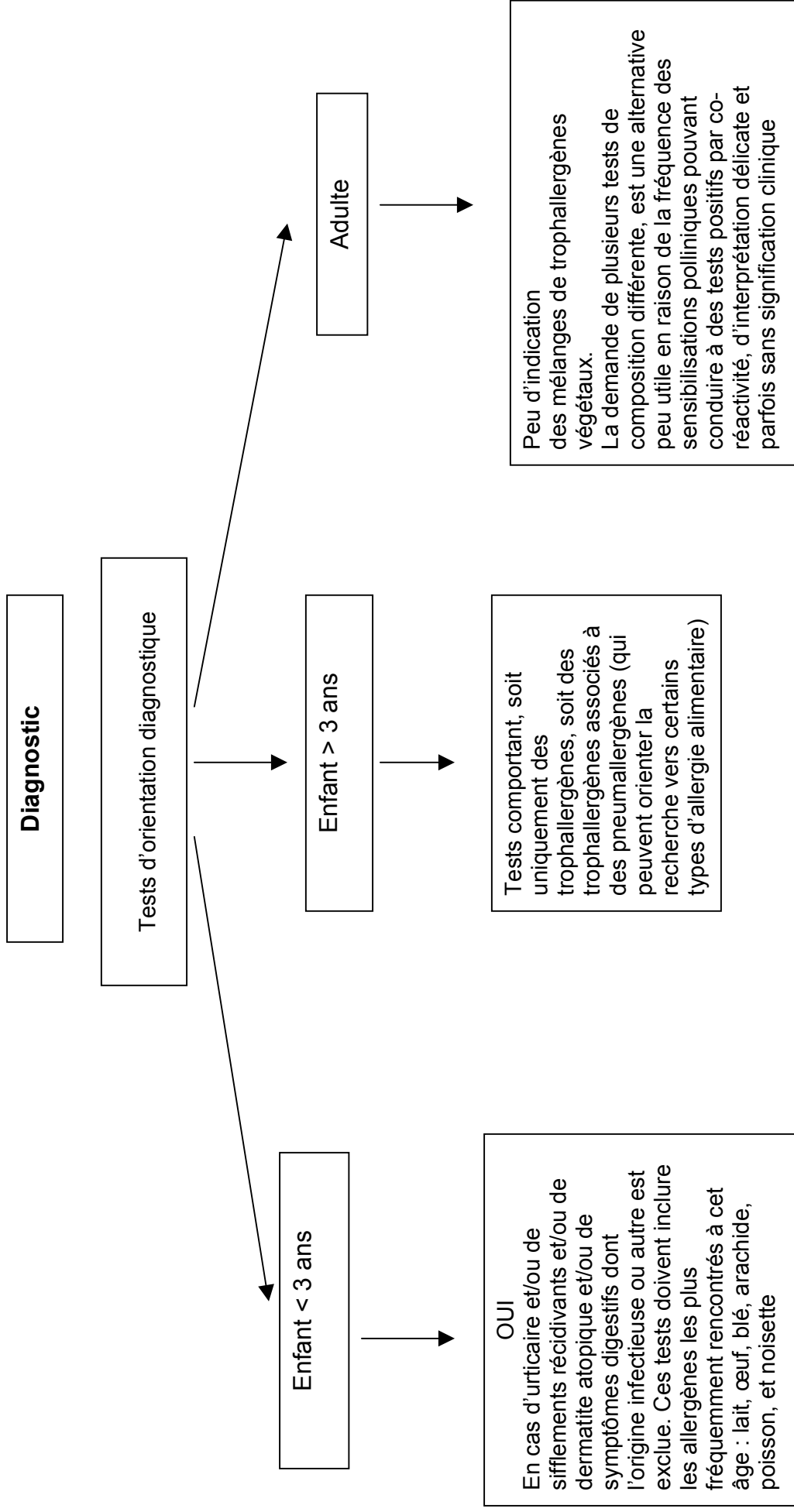
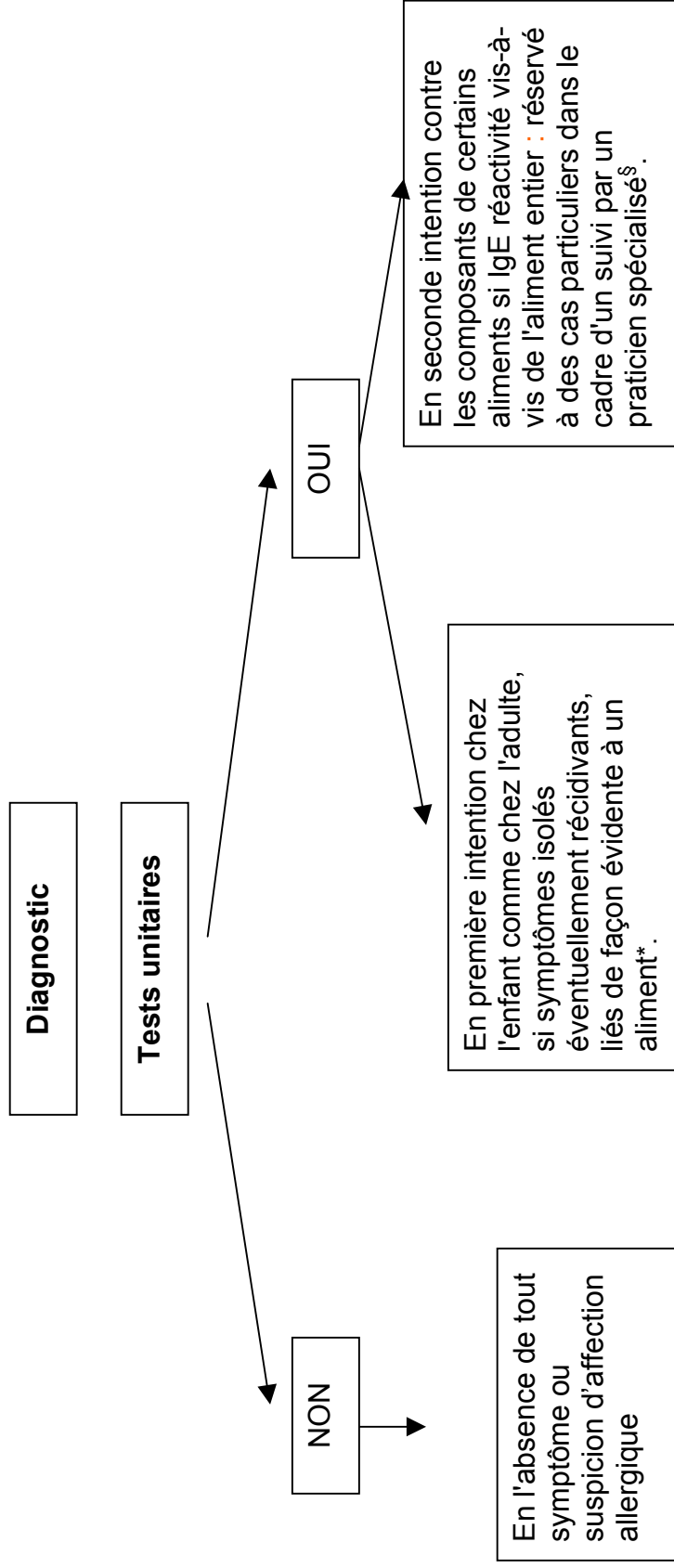


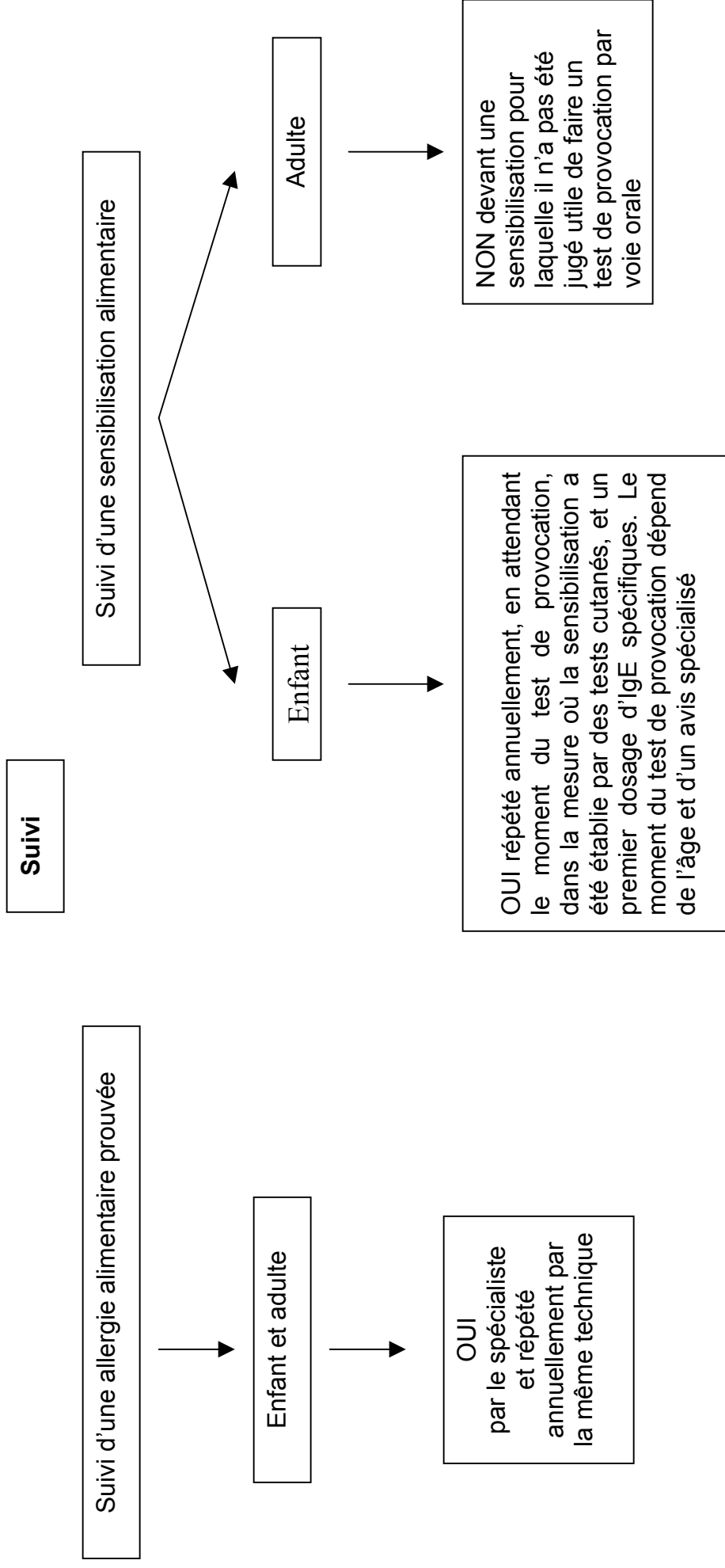
Schéma 3. Suspicion de manifestations cliniques d'origine alimentaire.



* : dans le cas d'allergie à l'œuf, l'arachide ou le poisson, des IgE spécifiques élevées pour l'un de ces produits doivent conduire à une prise en charge allergologique.

§ : la prescription d'IgE spécifiques au « lait » ou « aux protéines de lait » doit mentionner l'origine (vache, chèvre, brebis, jument). La recherche d'IgE spécifiques à l'albumine, à la bêta-lactoglobuline, à la caséine, ou à la sérumalbumine bovine ne peut être envisagée que dans le cadre de cas particuliers. Cette remarque explicite pour le lait de vache (cas le plus courant) vaut pour d'autres composants de produits allergisants tels que le blanc d'œuf (qui regroupe ovalbumine, lysozyme ...).

Schéma 4. Suspicion de manifestations cliniques d'origine alimentaire.



IV. SUSPICION DE RÉACTIONS ORL OU BRONCHIQUES D'ORIGINE ALLERGIQUE

IV.1. Remarques générales

En cas de suspicion d'une maladie respiratoire allergique, un avis spécialisé est souhaitable pour la réalisation d'une enquête allergologique : interrogatoire, examens paracliniques de l'organe cible, TC et éventuellement dosages d'IgE spécifiques, test d'exposition à l'allergène, et mesures de l'exposition allergénique.

Une recherche de causes non allergiques à ces manifestations cliniques doit être entreprise.

IV.2. Diagnostic

IV.2.1 Dosage des IgE totales

Voir schéma 5.

IV.2.2 Tests d'orientation diagnostique

Voir schéma 6.

Ces tests permettent de rechercher en même temps des IgE spécifiques de plusieurs produits allergisants. La réponse à ces tests n'est pas donc pas spécifique d'une protéine allergisante.

➤ Tests d'orientation respiratoire

➤ Tests d'orientation alimentaire

Les manifestations respiratoires ne dépendent pas prioritairement des trophallergènes.

Les tests concernant les trophallergènes les plus courants de l'enfant peuvent être utiles chez l'enfant de moins de 3 ans et ont peu d'intérêt au-delà de cet âge.

IV.2.3 Tests unitaires

Voir schéma 7.

Onze des 12 experts du groupe de travail ont exprimé l'avis suivant : si cela est nécessaire à la prise en charge du patient, il sera possible de prescrire un dosage unitaire d'IgE spécifiques en première intention lorsqu'un interrogatoire minutieux aura révélé une relation de cause à effet évidente entre l'exposition à un aéroallergène et la manifestation clinique. Cet avis n'a pas été partagé par un expert ni par 4 des 13 relecteurs qui ont estimé qu'il n'y avait pas d'indication à prescrire un dosage unitaire d'IgE spécifiques en première intention dans le diagnostic des maladies allergiques respiratoires.

Le groupe de travail recommande de ne plus prescrire le dosage d'IgE spécifiques contre la poussière de maison en raison du manque de spécificité de celui-ci : en effet, l'environnement domestique est variable d'un patient à un autre et ne peut être reproduit par un extrait industriel unique. Il doit être remplacé par le dosage des IgE spécifiques contre un acarien principalement *Dermatophagoides pteronyssinus*.

IV.3. Suivi de l'allergie respiratoire

Dans le suivi des maladies allergiques respiratoires, la répétition des tests de réactivité cutanée ou sérique est peu contributive du fait du manque d'une relation étroite entre les résultats chiffrés de ces tests et l'expression clinique. En cas d'évolution clinique défavorable, malgré la prise de mesures d'éviction ou sous immunothérapie, il faudra reprendre le bilan allergologique (lequel peut inclure des mesures d'IgE-réactivité sérique, notamment dans le cadre d'un élargissement de la démarche étiologique).

V. SUSPICION DE RÉACTIONS ALLERGIQUES AU LATEX

Voir schéma 8.

Schéma 5. Suspicion de réactions ORL ou bronchiques d'origine allergique.

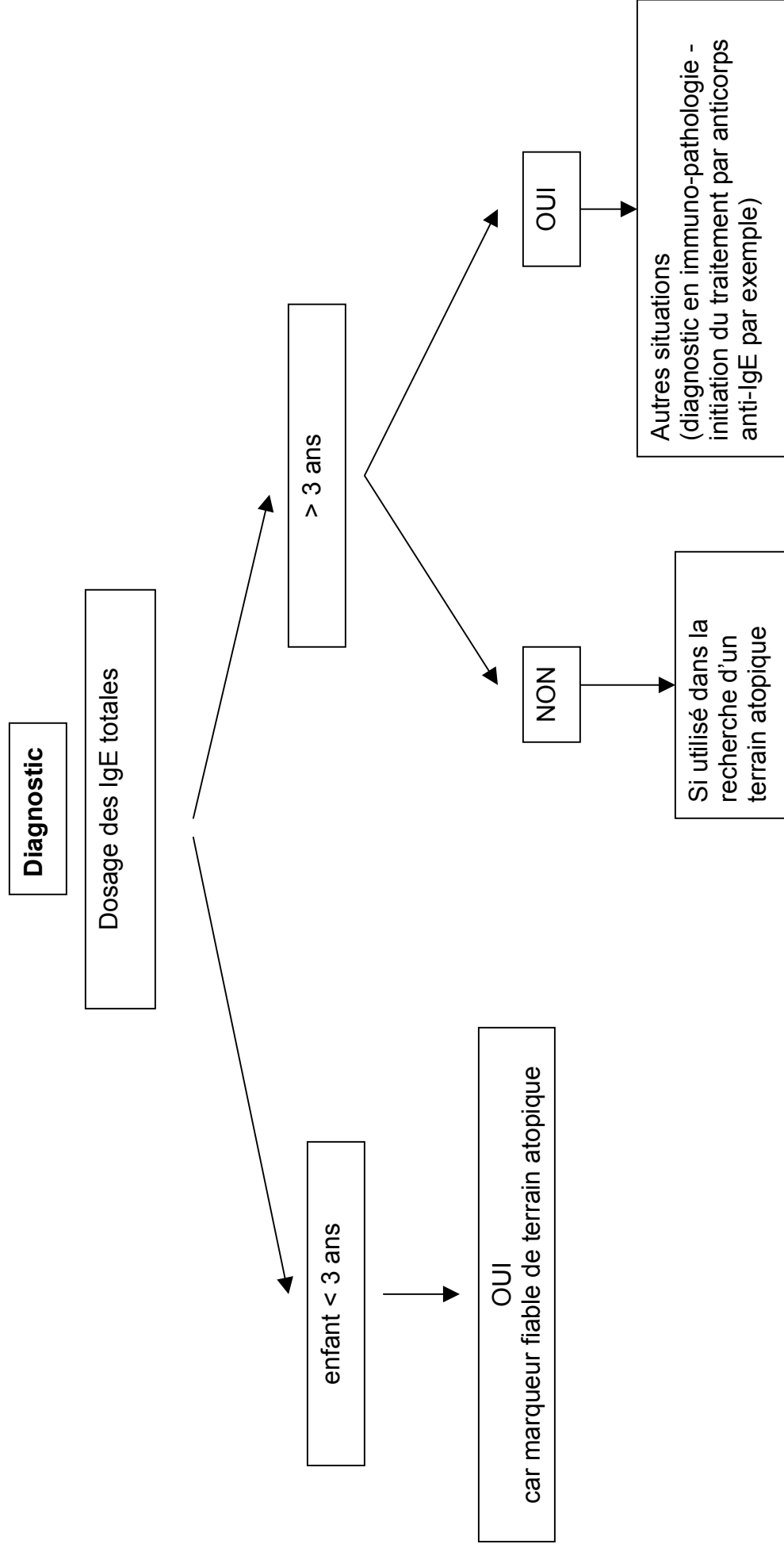
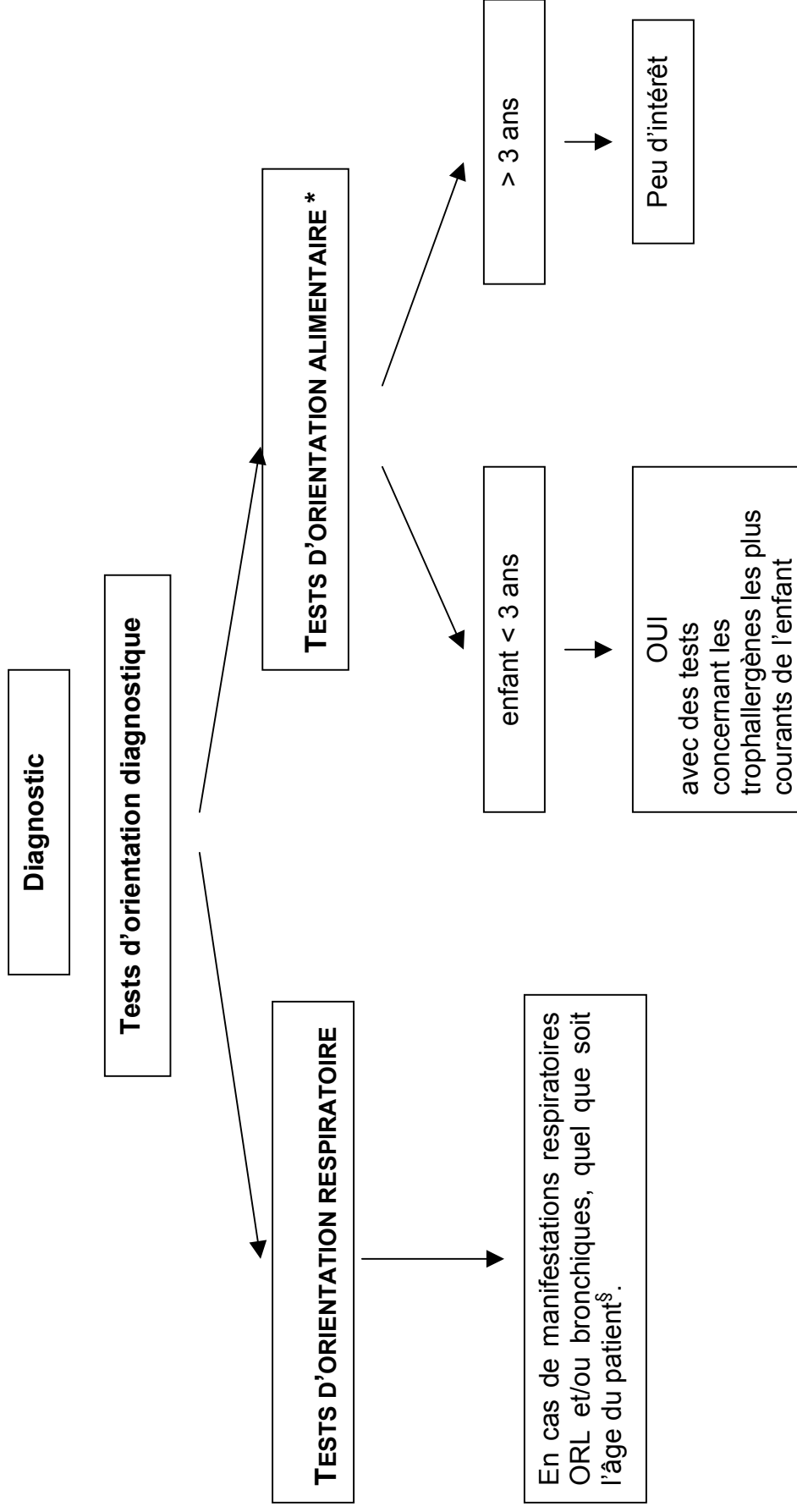


Schéma 6. Suspicion de réactions ORL ou bronchiques d'origine allergique.



§ : le groupe de travail rappelle qu'il est indispensable que la composition des tests soit explicitée par le fabricant.
* : les manifestations respiratoires ne dépendent pas prioritairement des trophallergènes.

Schéma 7. Suspicion de réactions ORL ou bronchiques d'origine allergique.

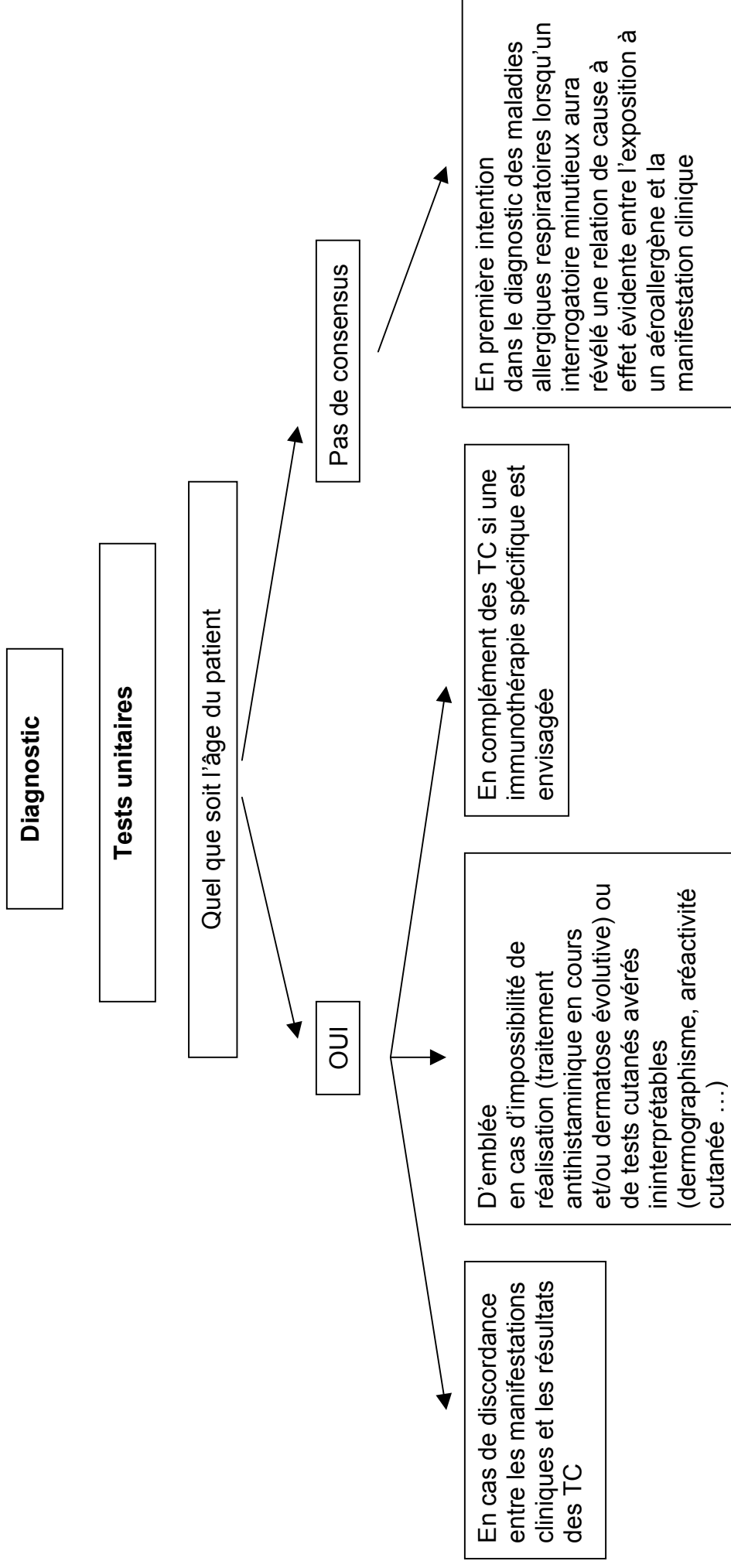
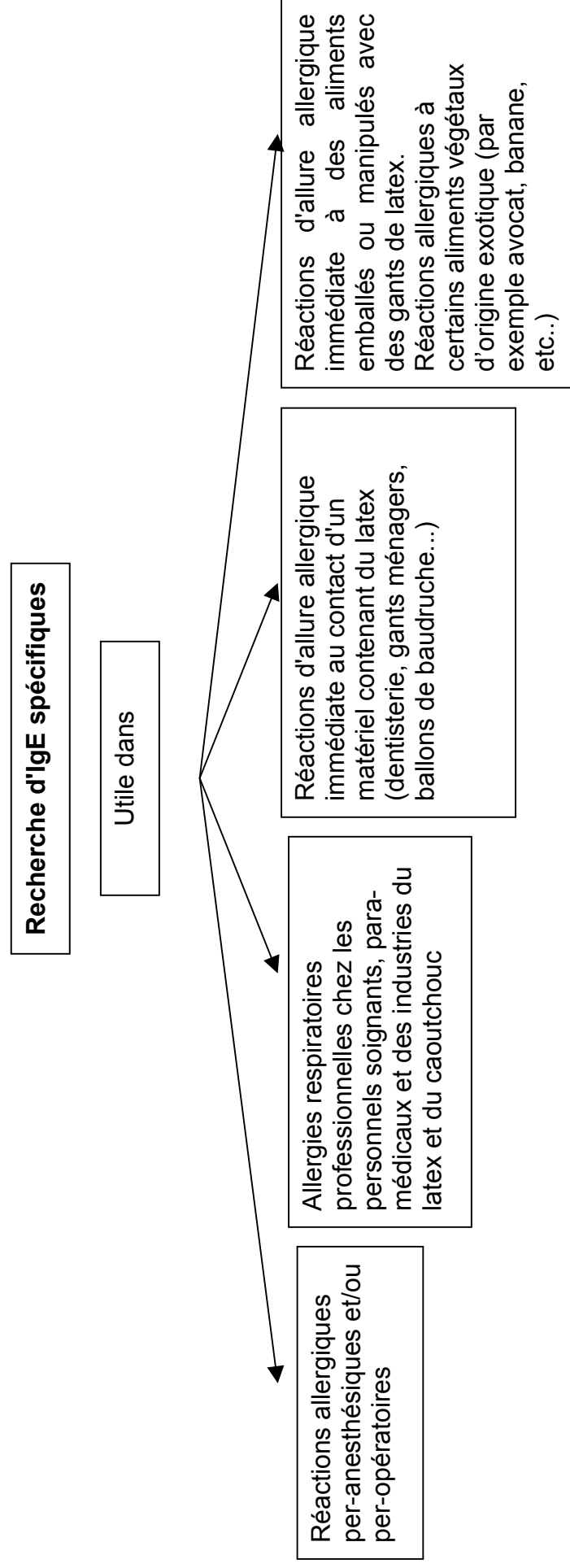


Schéma 8. Suspicion de réactions allergiques au latex.



Le dosage des IgE spécifiques doit être associé à des tests cutanés, plus rarement à un test de provocation au gant. Si le bilan est négatif, il peut être nécessaire de le compléter par des tests épicutanés vis-à-vis des additifs de vulcanisation (en cas d'eczéma associé).

VI. SUSPICION DE RÉACTIONS ALLERGIQUES DUES AUX PIQÛRES OU AUX MORSURES D'INSECTES

VI.1. Remarques générales

Le choix des examens complémentaires (TC, dosages d'IgE spécifiques, voire tryptase ou test d'inhibition) est orienté par un interrogatoire minutieux réalisé par un praticien ayant une bonne connaissance des mécanismes en cause dans ce type de manifestation.

Il n'est pas démontré que l'existence d'un terrain atopique constitue un facteur de risque, mais il peut aggraver l'expression clinique de la réaction allergique.

Il est inutile de demander un dosage d'IgE totales.

L'âge, compte tenu des différences d'indication de la désensibilisation entre enfant et adulte, peut influencer la conduite diagnostique.

Il n'y a pas de test de dépistage ou d'orientation disponible dans ce domaine.

Les dosages d'IgE spécifiques n'ont pas de valeur prédictive ni pronostique concernant la sévérité en cas de nouvelle piqûre.

Les dosages d'IgE spécifiques ne sont jamais indiqués en dehors d'antécédents personnels d'incident après piqûre ou morsure d'insecte.

En France métropolitaine, les hyménoptères autochtones ayant un intérêt allergologique prouvé en 2004 sont : les guêpes (*Vespula et Poliste*), l'abeille (*apis mellifera*) et le frelon (*Vespa crabo*). Pour ce dernier hyménoptère, nous ne disposons pas en France d'extrait pour les TC ni pour l'immunothérapie. Compte tenu d'une importante réactivité croisée entre guêpe vespula et frelon, la recherche d'IgE *Vespa crabo* restera exceptionnelle. Dans les DOM et TOM en cas de suspicion d'allergies à *Solenopsis*, il est possible de réaliser un dosage d'IgE spécifiques.

Dans l'état actuel des connaissances, les réactions aux autres insectes (non-hyménoptères) n'occasionnent pas de réaction sévère, sauf exception qui impose un avis spécialisé.

Des résultats positifs de dosages d'IgE spécifiques peuvent être cliniquement non pertinents en particulier chez le sujet pollinique en raison de la présence d'IgE spécifiques dirigée contre des épitopes glucidiques présents à la fois dans le venin et différents pollens.

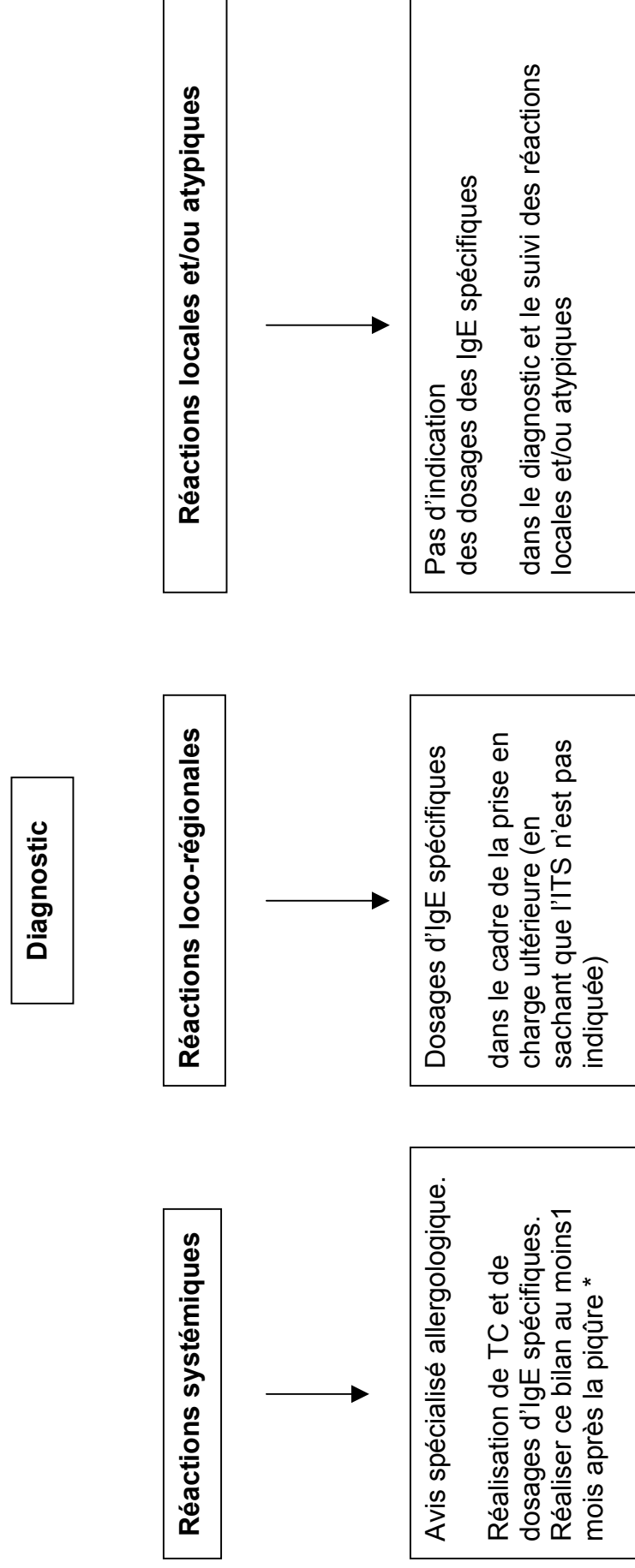
VI.2. Diagnostic

Voir schéma 9.

VI.3 Suivi

Voir schéma 10.

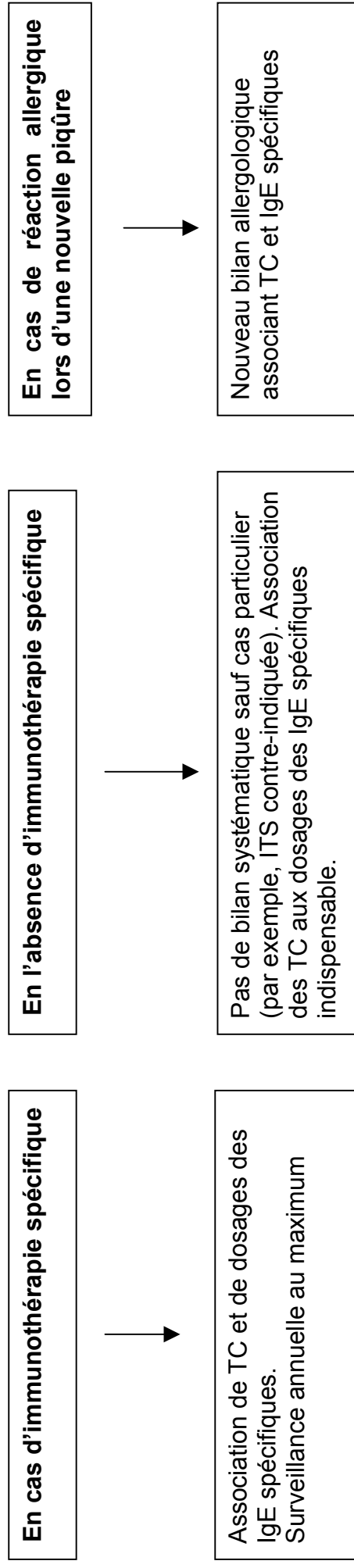
Schéma 9. Suspicion de réactions allergiques dues aux piqûres ou aux morsures d'insectes.



* : afin de ne tenir compte que des IgE spécifiques durables et donc cliniquement pertinentes (l'objectif étant d'éviter d'une part une possible aréactivité transitoire observable en cas de réaction clinique sévère, et d'autre part une élévation transitoire des IgE spécifiques chez des sujets non allergiques dans le cadre d'une réponse immunitaire, en accompagnement d'IgG spécifiques).

Schéma 10. Suspicion de réactions allergiques dues aux piqûres ou aux morsures d'insectes.

Suivi



VII. SUSPICION DE RÉACTIONS ALLERGIQUES AUX MÉDICAMENTS

VII.1. Remarques générales

Bien que cette section concerne les dosages d'IgE spécifiques, il est nécessaire de souligner que le domaine de l'allergie médicamenteuse ne se résume pas à l'allergie IgE-dépendante.

La majorité des réactions indésirables imputables aux médicaments n'est pas liée à un mécanisme d'hypersensibilité immunologique IgE-dépendante. Le diagnostic est fondé sur l'imputabilité intrinsèque sémiologique et chronologique et sur l'imputabilité extrinsèque bibliographique. L'imputabilité est évaluée sur la base de l'algorithme de BEGAUD utilisé par les centres de pharmacovigilance.

L'âge du patient ne modifie pas la conduite diagnostique ou les modalités de suivi.

Il n'est pas démontré que l'existence d'un terrain atopique constitue un facteur de risque, mais il peut aggraver l'expression clinique de la réaction allergique.

Il n'est pas démontré que le dosage des IgE totales est utile au diagnostic.

Les dosages d'IgE spécifiques n'ont pas de valeur prédictive d'une réaction allergique en l'absence d'accident allergique antérieur personnel.

Les dosages d'IgE spécifiques sont indiqués en cas d'antécédents personnels d'incident peranesthésique et seulement dans ce cas.

Le choix des examens complémentaires (TC, IgE spécifiques, voire test de réintroduction) sera orienté par un interrogatoire minutieux réalisé par un praticien ayant une bonne connaissance des mécanismes en cause dans ce type de manifestation.

Lorsque le diagnostic clinique de l'allergie est posé, en cas de risque anaphylactique :

- il est utile d'identifier précisément la substance allergisante présumée responsable de la réaction au médicament identifié ;
- Il peut être utile d'identifier une hypersensibilité IgE médiée.

Les moyens du diagnostic d'une allergie IgE-dépendante dans le domaine de l'allergie médicamenteuse sont :

- *in vivo*, la mise en évidence d'une réaction provoquée par l'allergène présumé : tests cutanés, éviction, réexposition. La pertinence des tests cutanés est prouvée pour quelques molécules mais elle mérite d'être discutée au cas par cas par l'allergologue ;
- *in vitro*, la mise en évidence d'anticorps IgE spécifiques. La pertinence des tests sanguins est actuellement rarement prouvée.

VII.2. Diagnostic

VII.2.1 Réactions peranesthésiques

Les dosages d'IgE spécifiques n'ont pas de valeur prédictive d'une réaction allergique en l'absence d'accident allergique antérieur personnel.

Les dosages d'IgE spécifiques aux ammoniums quaternaires, associés à des tests cutanés sont indiqués en cas d'antécédents personnels d'incident peranesthésique et seulement dans ce cas.

Ces dosages ne peuvent être réalisés que dans le contexte d'une consultation et d'investigations spécialisées (associés aux TC voire à d'autres tests biologiques spécialisés).

Les tests de provocation en simple aveugle sont réservés aux classes de médicaments indispensables pour traiter certaines affections et ne sont pratiqués habituellement que si les TC et les IgE spécifiques (si applicable) sont négatifs.

Concernant les myorelaxants, il n'existe pas en 2004 de dosages commerciaux d'IgE spécifiques assurant une bonne sensibilité (voir les recommandations de la SFAR de 2001 sur la « Prévention du risque allergique peranesthésique »). En conséquence, les recherches d'IgE spécifiques aux ammoniums quaternaires rendant compte d'une spécificité des IgE pour les curares, mises au point par des laboratoires de biologie spécialisés ne sont pas d'indication courante. Ces recherches peuvent être demandées en première intention par les anesthésistes au moment d'une réaction peranesthésique dont la nature allergique est soupçonnée. Ultérieurement, elles s'intègrent dans un bilan allergologique comprenant des tests cutanés, base irremplaçable du diagnostic (voir les recommandations de la SFAR de 2001 sur la « Prévention du risque allergique peranesthésique »). Voir Schéma 11.

VII.2.2 Réactions dues aux bêtalactamines

Voir Schéma 11.

VII.2.3 Réactions dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens

La plupart des réactions à ces médicaments sont liées soit à un mécanisme non immunologique, soit à un mécanisme immunologique non IgE dépendant.

Les données actuelles de la science ne permettent pas de recommander les dosages des IgE spécifiques dans les réactions aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Voir Schéma 11.

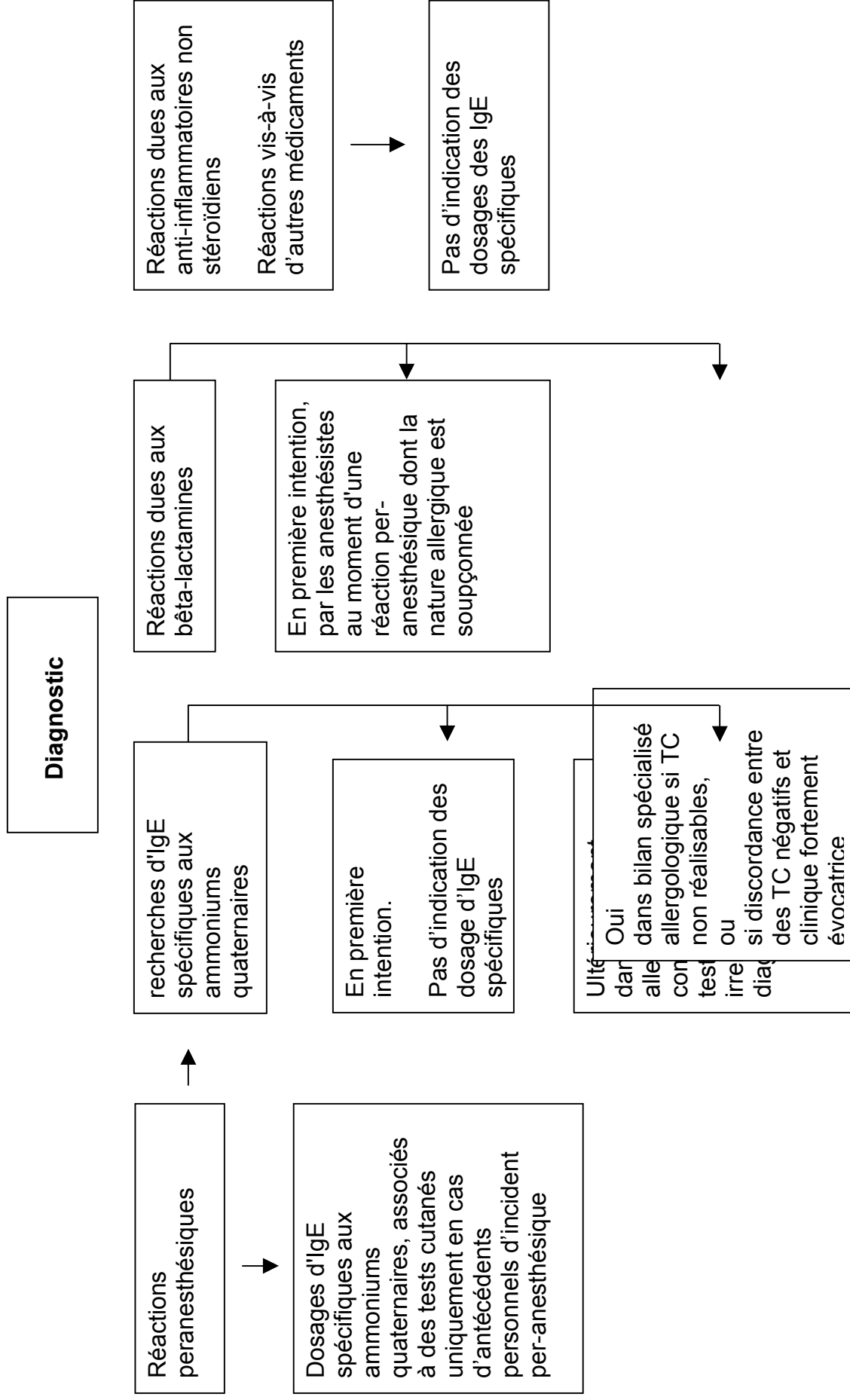
VII.2.4 Réactions vis-à-vis d'autres médicaments

La recherche d'IgE spécifiques est peu contributive au diagnostic d'allergie aux autres médicaments. Les données actuelles de la science ne permettent pas de recommander les dosages des IgE spécifiques. L'indication des dosages d'IgE spécifiques est exceptionnelle et demeure du domaine de la recherche. Elle sera posée après avis spécialisé et devra être fondée sur l'imputabilité clinique et bibliographique, selon la nature du médicament, et éventuellement des résultats des TC.

VII.3. Suivi

L'intérêt des dosages d'IgE spécifiques dans le suivi de ces réactions n'a pas été démontré.

Schéma 11. Suspicion de réactions allergiques aux médicaments.



VIII. SUSPICION DE RÉACTIONS ALLERGIQUES PROFESSIONNELLES

La majorité des réactions indésirables imputables aux réactogènes chimiques n'est pas liée à un mécanisme d'hypersensibilité IgE dépendant. En ce qui concerne les aéroallergènes, les trophallergènes, les réactogènes chimiques, les insectes, et le latex pour lesquels l'allergie IgE dépendante peut être démontrée, les recommandations sont les mêmes que dans les chapitres ci-dessus. Le diagnostic est fondé sur l'imputabilité intrinsèque sémiologique et chronologique et sur l'imputabilité extrinsèque bibliographique.

La recherche d'un allergène par les tests cutanés est pertinente. La réactivation des lésions en cas de réexposition, et/ou la mise en évidence de l'allergène dans le milieu professionnel sont des éléments importants du bilan.

Les tests sériques ne prouvent pas la maladie allergique, comme les TC.

Il n'y a pas d'indication de test biologique pour le dépistage (en particulier en cas d'embauche) ou l'orientation professionnelle. Dans certains cas de réorientation professionnelle un bilan peut être nécessaire, mais il inclura un avis spécialisé couplé éventuellement à des tests cutanés et/ou un dosage d'IgE spécifiques.

Le dosage des IgE spécifiques est complémentaire.

Concernant les dosages d'IgE spécifiques, comme pour les TC, un test positif ne signifie pas allergie. Peu de tests sont disponibles pour les molécules de faible poids moléculaire.

La recherche systématique d'IgE spécifiques vis-à-vis de l'oxyde d'éthylène n'a pas démontré son utilité, y compris chez les dialysés.

Dans les eczémas de contact professionnels, il n'y a pas d'indication à prescrire des dosages d'IgE spécifiques.

Dans les manifestations cutanées immédiates (urticaire de contact), des dosages d'IgE spécifiques peuvent être utiles pour évaluer un risque anaphylactique.

IX. CONJONCTIVITES CHRONIQUES ISOLÉES

Les prick-tests et les IgE spécifiques sont souvent pris en défaut pour confirmer la nature allergique de la conjonctivite.

Dans une conjonctivite chronique isolée, la présence d'IgE totale lacrymale peut être le seul argument en faveur d'une origine allergique.

La recherche d'IgE spécifiques dans les larmes est un examen difficilement réalisable en raison de la quantité de prélèvement nécessaire.

Le test de provocation conjonctival confirme la responsabilité d'un allergène. Il n'est pas couramment réalisable.

PROPOSITIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

À l'issue de cette formulation des indications de prescription de dosages des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques, et afin que ces recommandations puissent se traduire par des bénéfices en termes de qualité des soins et de rationalisation des coûts, le groupe de travail exprime la nécessité :

- de poursuite de la recherche, en particulier sur les points suivants :
 - définition des sujets malades et non malades avec établissement de normes cliniques et paracliniques communes entre les différentes équipes de recherche ;
 - définition des seuils de lecture des tests utilisés, en particulier des différents tests cutanés ;
 - définition des produits allergisants testés par TC et dosages biologiques : usage d'une dénomination commune (nom Linné...) permettant une identification plus aisée du produit testé, description des éventuelles procédures de fabrication de celui-ci, voire de sa composition en allergènes ;
 - définition de paramètres statistiques souhaitables dans ce type d'étude : Se, Sp, VPP, VPN, prévalence ;
- de formation des médecins aux aspects fondamentaux et pratiques de l'allergologie, dans le cursus des études médicales comme dans les programmes de formation continue ;
- de réécriture du chapitre allergie de la NABM afin de rendre ce dernier plus précis, exhaustif, et applicable ;
- d'information complète des professionnels (Prescripteurs et Biologistes) sur les règles de prescription et de remboursement des examens d'allergie ;
- d'information des patients sur la nature et la signification des examens qui leur sont prescrits.

ANNEXE I. NIVEAU DE PREUVE DES ÉTUDES

Des grilles de lecture adaptées des travaux de l'université Mac Master (11) sont utilisées afin d'analyser de manière systématique les informations obtenues lors de la lecture d'articles.

Les éléments principaux d'une grille de lecture sont :

- identification de la publication (titre, auteurs, année, revue) ;
- type de publication (résumé, éditorial, article original, rapport, thèse, livre) ;
- protocole de l'étude (comparative ou non, randomisation, prospective ou non, multicentrique...);
- nombre de patients inclus (par groupe si besoin) ;
- description de la population de l'étude ;
- paramètres mesurés ;
- résultats de l'étude en rapport avec les questions posées ;
- qualité de l'analyse statistique ;
- commentaires (biais, adéquation du protocole et des objectifs, pertinence des résultats).

Le niveau de preuve d'une étude correspond à la force de son protocole.

- Niveau 1 : essais contrôlés randomisés avec résultats méthodologiquement indiscutables.
- Niveau 2 : essais contrôlés non randomisés bien conduits.
- Niveau 3 : essais prospectifs non contrôlés bien menés (suivi de cohorte par exemple).
- Niveau 4 : études cas-témoins ; essais contrôlés présentant des biais.
- Niveau 5 : études rétrospectives et cas cliniques (série de patients). Toute étude fortement biaisée.

ANNEXE II. ÉTUDES RETENUES

I. L'ALLERGIE ALIMENTAIRE

I.1. Études diagnostiques

Treize études diagnostiques ont été analysées.

Étude de Caffarelli et al. (14).

Objectifs clairement définis : comparaison des performances respectives des prick-tests, des dosages des IgE spécifiques, pour le diagnostic d'allergie alimentaire chez des enfants ayant une allergie supposée à l'œuf et n'en ayant jamais consommé, avec comme référence le TPO à l'aliment *versus* placebo en double aveugle.

Méthodologie : 21 patients avec TC et/ou dosage des IgE spécifiques positifs à l'œuf (eczéma : 19 patients, urticaire 6 patients) et 12 témoins allergiques alimentaires non allergiques à l'œuf (eczéma : 9 patients, urticaire : 3 patients). Le PT était positif si ≥ 3 mm avec un extrait commercial avec expression semi-quantitative des résultats, le dosage des IgE spécifiques était réalisé par la méthode C. Les patients ont eu un TPO *versus* placebo en double aveugle.

Fréquence de la maladie : 42 %. Résultats : caractère aveugle de l'analyse des résultats non spécifié.

Sensibilité, spécificité, VPP, VPN et efficacité diagnostique communiquées.

Utilité clinique : oui.

Résultats : 13 TPO positifs chez les sujets ayant des TC et/ou des dosages des IgE positifs à l'œuf, contre 1 seul dans le groupe témoin.

	TC	IgE spécifiques	TC et IgE spécifiques
Sensibilité	92 %	85 %	92 %
Spécificité	57 %	68 %	57 %
VPP	61 %	66 %	61 %
VPN	91 %	86 %	91 %

Conclusion : les sensibilités et VPN des TC et des IgE spécifiques étaient les paramètres les plus performants. Il n'y avait pas de différence significative entre les TC et les dosages des IgE. Les auteurs ont conclu que les dosages des IgE spécifiques ou la combinaison des TC et des dosages des IgE spécifiques n'était pas plus performante que les TC seuls pour établir le diagnostic d'allergie à l'œuf chez ces enfants. Les TC sont donc utiles pour prédire une allergie à l'œuf avant d'introduire cet aliment après régime d'éviction.

Étude de Sampson et Ho (15).

Objectifs clairement définis : étude des performances des dosages quantitatifs des IgE spécifiques pour le diagnostic d'allergie alimentaire (**œuf, lait de vache, arachide, soja, farine de blé et poisson**), comparaison avec les performances des TC avec, comme référence, le TPO à l'aliment ou une histoire fortement évocatrice (« *convincing* » *histories*).

Proportion des « *convincing histories* » : arachide 43 %, poisson 33 %, lait 16 %, œuf 13 %, blé 10 % et soja 7 %.

Méthodologie : étude rétrospective avec analyse de sérums de patients ayant eu un TPO : 300 patients (dermatite atopique : environ 90 %), 196 ont eu un dosage d'IgE spécifiques par méthode C, dont 100 ont été sélectionnés. Ont été ajoutés 10

patients allergiques au soja et 10 patients allergiques à la farine de blé pour que le recrutement soit suffisant pour ces allergènes, puis 80 patients soit un total de 200. Les performances des TC et des dosages des IgE spécifiques ont été comparées puis dans un deuxième temps des valeurs seuils d'IgE spécifiques ont été recherchées pour des VPP de 90 et 95 %.

Fréquence de la maladie : les résultats ont été dans un deuxième temps extrapolés à une population « générale ».

Définition des sujets témoins : sujets ayant un TPO négatif.

Résultats : caractère aveugle de l'analyse des résultats non spécifié.

Se, Sp, VPP, VPN et efficacité diagnostique communiquées pour chacun des tests.

Utilité clinique : oui.

Résultats :

TPO positifs : œuf : 92/126, lait de vache : 54/109, arachide : 20/41, soja : 31/111, farine de blé : 19/87 et poisson : 11/20.

	Œuf		Lait de vache		Arachide		Soja	
	TC	IgE	TC	IgE	TC	IgE	TC	IgE
	90+/34-	145+/51-	53+/53-	95+/101-	20+/21-	136+/60-	29+/78-	34+/162-
Efficacité diagnostique	86 %	84 %	74 %	64 %	59 %	79 %	55 %	37 %
Sensibilité	98 %	98 %	96 %	100 %	90 %	97 %	76 %	94 %
Spécificité	53 %	45 %	51 %	30 %	29 %	38 %	47 %	25 %
VPP (Pe)	85 %	84 %	66 %	57 %	55 %	78 %	35 %	21 %
VPN (Pe)	90 %	88 %	93 %	100 %	75 %	85 %	84 %	95 %
VPP (Pn)	19 %	17 %	18 %	2 %	12 %	15 %	14 %	12 %
VPN (Pn)	99 %	99 %	99 %	100 %	96 %	99 %	95 %	97 %
	Farine de blé		Poisson					
	TC	IgE	TC	IgE				
	19+/65	23+/173-	11+/7-	52+/144-				
Efficacité diagnostique	60 %	29 %	78 %	72 %				
Sensibilité	90 %	96 %	90 %	94 %				
Spécificité	51 %	20 %	57 %	65 %				
VPP (Pe)	35 %	14 %	77 %	49 %				
VPN (Pe)	94 %	97 %	80 %	97 %				
VPP (Pn)	17 %	15 %	19 %	30 %				
VPN (Pn)	98 %	98 %	98 %	99 %				

Pe : population étudiée ; Pn : hypothétique population normalisée : prévalence de 10 % ; TC : test cutané ≥ 3 mm ; IgE : dosage d'IgE spécifiques $\geq 0,35$ KU/L.

Un seuil optimal a été défini pour chaque allergène à l'aide de courbes ROC :

	Œuf 145+/51-	Lait de vache 95+/101-	Arachide 136+/60-	Soja 34+/162-	Farine de blé 23+/173-	Poisson 52+/144-
Seuil optimal (ROC)	3,4	5,8	10,7	5	8,1	1,8
Efficacité diagnostique	83 %	81 %	80 %	64 %	73 %	87 %
Sensibilité	82 %	80 %	76 %	68 %	70 %	85 %
Spécificité	84 %	81 %	88 %	63 %	73 %	88 %
VPP (Pe)	94 %	80 %	94 %	28 %	25 %	71 %
VPN (Pe)	62 %	81 %	62 %	90 %	95 %	94 %
VPP (Pn)	36 %	32 %	41 %	17 %	22 %	39 %
VPN (Pn)	98 %	97 %	99 %	94 %	96 %	98 %

Dans un deuxième temps, l'auteur a étudié la possibilité de limiter les indications des TPO qui sont des examens lourds, coûteux et non dénués d'effets indésirables. Il a cherché à définir des valeurs seuils de dosages d'IgE spécifiques au-delà desquelles la probabilité de positivité d'un TPO était supérieure à 90 % ou 95 %.

Des seuils de VPP de 90 et 95 % ont été déterminés :

		VPP		VPN	
		> 95 %	> 90 %	> 95 %	> 90 %
Œuf	Seuil	6	2	-	0,6
	Sensibilité	72 %	89 %	-	98 %
	Spécificité	90 %	73 %	-	57 %
Lait de vache	Seuil	32	23	0,8	1
	Sensibilité	51 %	58 %	98 %	95 %
	Spécificité	98 %	94 %	41 %	48 %
Arachide	Seuil	15	9	Meilleure VPN : 85 % à 0,35 IU/ml.	
	Sensibilité	73 %	77 %		
	Spécificité	92 %	82 %		
Soja	Seuil	Meilleure VPP : 65 % à 65 IU/ml.		2	5
	Sensibilité			88 %	68 %
	Spécificité			50 %	63 %
Farine de blé	Seuil	Meilleure VPP : 75 % à 100 IU/ml.		5	79
	Sensibilité			78 %	17 %
	Spécificité			62 %	99 %
Poisson	Seuil	20	9,5	0,9	5
	Sensibilité	40 %	56 %	89 %	71 %
	Spécificité	99 %	98 %	82 %	96 %

Exemple pour l'œuf : seuil à 6 kU_A/L ; si un patient a 6 kU_A/L ou plus d'IgE spécifiques il présentera des manifestations à l'ingestion de protéines d'œuf dans au moins 95 % des cas.

Selon l'auteur, les patients au-dessus de la valeur seuil qui correspond à une VPP de 95 % et en dessous de la valeur seuil de VPN 95 % peuvent ne pas avoir un TPO car il sera positif ou négatif dans 95 % des cas.

Proportion de patients entre ces deux valeurs : lait 53 % des sujets, arachide 47 %, œuf 28 %, poisson 25 %).

Les auteurs ont conclu qu'en considérant le TPO comme examen de référence, les résultats des dosages d'IgE spécifiques étaient comparables à ceux des TC dans le diagnostic de l'allergie alimentaire. Le dosage quantitatif des IgE spécifiques (œuf, lait de vache, arachide et poisson) permettrait d'identifier parmi les patients soupçonnés d'être allergiques des patients qui ont une haute probabilité (95 %) de présenter une manifestation allergique à l'ingestion de l'aliment. Ce dosage permettrait donc de diminuer l'usage des TPO chez certains patients.

Remarque : les résultats des TPO ont été présentés de manière globale sur l'ensemble de la population incluse dans l'étude ; ils n'ont pas été détaillés en fonction des résultats positifs ou négatifs des TC ou des dosages d'IgE spécifiques. La nature de l'examen de référence utilisé pour évaluer les performances des dosages d'IgE spécifiques lorsque les TPO n'ont pas été réalisés n'a pas été décrite.

Étude de Majamaa et al. (19).

Objectifs clairement définis : comparaison des performances respectives des prick-tests (PT à un extrait), des patch-tests (APT au lait en poudre) et des dosages des IgE (méthode C) dans le diagnostic de l'allergie au lait de vache, avec comme référence le TPO à l'aliment (en double aveugle *versus* placebo pour 37 patients et TPO ouvert pour 95 patients). La méthode diagnostique n'est pas précisée pour 11 patients.

Méthodologie : 143 enfants de moins de 2 ans pour lesquels il y avait une suspicion d'allergie aux protéines du lait de vache avec des mesures d'éviction.

Fréquence de la maladie : 50 %.

Définition des sujets témoins : sujets ayant un TPO négatif.

Résultats : caractère aveugle de l'analyse des résultats non spécifié.

Se, Sp, VPP, VPN communiquées pour chacun des tests.

Utilité clinique : oui.

Résultats :

Manifestations cutanées chez 64 patients/143.

72 TPO positifs sur 143 : 22 manifestations immédiates et 50 manifestations retardées (> 2 heures).

Les 2/3 des réactions observées étaient retardées (> 2 heures).

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
IgE	26 %	94 %	82 %	54 %
seuil non communiqué				
PT	14 %	98 %	91 %	51 %
APT	44 %	71 %	63 %	52 %

PT : prick-test ; IgE : dosage des IgE spécifiques ; APT : atopy patch-test ou patch-tests à l'aliment.

Conclusion : les auteurs ont conclu que l'APT était plus sensible que le prick-test et les dosages d'IgE spécifiques dans la population étudiée.

Étude de Vanto et al. (13).

Objectifs clairement définis : comparaison des performances respectives des prick-tests (PT avec du lait natif et un hydrolysé), des patch-tests (APT avec du lait natif) et des dosages des IgE spécifiques (méthode C) dans le diagnostic de l'allergie **au lait de vache**, avec comme référence le TPO à l'aliment en double aveugle *versus* placebo.

Méthodologie : 305 enfants de moins de 1 an pour lesquels il y avait une suspicion d'allergie au lait de vache ont eu un TPO (*versus* placebo et en double aveugle). Réalisation de TC (positif si ≥ 3 mm), de dosage d'IgE (positif si $\geq 0,7$ kU/L) et de patch-tests.

Fréquence de la maladie : 58 %.

Définition des sujets témoins : sujets ayant un TPO négatif.

Résultats : caractère aveugle de l'analyse des résultats non spécifié.

Se, Sp, VPP, VPN, courbe ROC communiquées.

Utilité clinique : oui.

Résultats :

Éczéma présent chez 74 % des patients (remarque : cette même valeur est à 66 % dans un tableau de l'étude).

Quatre enfants ont été exclus pour cause d'anaphylaxie trop sévère qui contre-indiquait le TPO. Cent réactions immédiates et 76 réactions retardées ont été observées lors des TPO.

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Efficacité diagnostique
PT ≥ 3 mm	69 %	91 %	79 %	85 %	84 %
IgE $\geq 0,7$ kU/L	58 %	88 %	70 %	81 %	78 %
Patch-test $\geq +$	18 %	87 %	40 %	69 %	65 %

IgE : dosage d'IgE spécifiques.

analyse des courbes ROC : l'ASC était de 82,9 % pour les PT et de 75,6 % pour les IgE spécifiques. Conclusion : les auteurs ont conclu que le diagnostic d'allergie immédiate au lait de vache pouvait être porté de façon efficace par l'usage des TC et

des dosages des IgE spécifiques si les TC n'étaient pas réalisables. Aucune méthode de diagnostic n'était disponible pour les manifestations retardées. Les APT ne permettaient pas de faire la part entre les patients ayant une réaction immédiate ou retardée.

Étude de Ortolani et al. (22).

Objectifs clairement définis : comparaison des performances respectives des prick-tests (aliment natif et extrait) et des dosages des IgE spécifiques pour le diagnostic d'allergie à la **noisette** avec comme référence le TPO à l'aliment en double aveugle *versus* placebo.

Méthodologie : 86 patients dans 3 centres (Milan : 36, Zurich : 23 et Copenhague : 27) ayant des manifestations cliniques à l'ingestion de noisettes. Ont été réalisés des prick-tests (positif si ≥ 3 mm) aux aéroallergènes et à la noisette ainsi qu'un extrait commercial de noisette et dosage des IgE spécifiques par méthode C (positif si $\geq 0,7$ kU/L).

Fréquence de la maladie : 78 %).

Définition des sujets témoins : sujets ayant un TPO négatif (TPODA puis TPO ouvert).

Résultats : caractère aveugle de l'analyse des résultats non spécifié.

Se, Sp, VPP, VPN communiquées pour chacun des tests.

Utilité clinique : oui.

Résultats :

67/86 TPO positifs à l'aliment, 8 placebo positifs et 11 TPO négatifs à l'aliment et au placebo. Les 11 patients TPODA négatifs ont bénéficié d'un TPO ouvert (dont 5 sont positifs).

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
TC commercial	89,5 %	5,5 %	92,6 %	3,9 %
TC noisette	88,0 %	27,7 %	94,1 %	14,9 %
IgE $\geq 0,7$ kU/L	74,6 %	16,6 %	92,2 %	5,3 %

IgE : dosage d'IgE spécifiques.

Les sensibilités et les VPP des différents tests semblaient correctes, leur spécificité et la VPN étaient médiocres.

Conclusion : les auteurs ont conclu que si les sensibilités et VPP des TC et dosages des IgE spécifiques étaient acceptables, les faibles spécificités des TC et dosages des IgE spécifiques limitaient la pertinence de ces tests pour confirmer le diagnostic d'allergie alimentaire à la noisette.

Étude de García-Ara et al. (20).

Objectifs clairement définis : déterminer une valeur seuil d'IgE spécifiques qui permette de poser le diagnostic d'allergie dans une population d'enfants présentant une suspicion d'allergie aux **protéines du lait de vache** avec comme référence le TPO en simple aveugle.

Méthodologie : 170 patients pour lesquels il y avait une suspicion d'allergie immédiate au lait de vache ; 9 patients ayant eu des manifestations très sévères n'ont pas eu de TPO. Ont été réalisés des TC (extrait commercial) et des dosages des IgE par méthode C.

Fréquence de la maladie : 42 %.

Définition des sujets témoins : sujets ayant un TPO négatif.

Résultats : caractère aveugle de l'analyse des résultats non spécifié.

Se, Sp, VPP, VPN communiquées pour chacun des tests.

Utilité clinique : oui.

Résultats :

Sur 161 TPO réalisés, 67 étaient positifs.

	Lait de vache		α - lactalbumine		β -lactoglobuline		Caséine		Au moins un test+	
	TC	IgE	TC	IgE	TC	IgE	TC	IgE	TC	IgE
Sensibilité	72 %	84 %	66 %	55 %	84 %	59 %	55 %	71 %	99 %	85 %
Spécificité	62 %	56 %	64 %	84 %	53 %	80 %	87 %	75 %	38 %	56 %
VPP	60 %	61 %	59 %	74 %	59 %	70 %	78 %	70 %	56 %	61 %
VPN	73 %	81 %	70 %	70 %	81 %	71 %	71 %	76 %	97 %	83 %

TC : test cutané ≥ 3 mm, dosage d'IgE spécifiques $\geq 0,35$ KU/L.

La réalisation d'une courbe ROC a permis d'identifier une valeur seuil optimale à 0,7 KU/L pour le lait de vache, 0,35 pour la caséine et $< 0,35$ pour les autres protéines.

	$\geq 0,35$ KU/L	$\geq 0,7$ KU/L	$\geq 2,5$ KU/L	≥ 5 KU/L
Sensibilité	84 %	74 %	48 %	30 %
Spécificité	56 %	71 %	95 %	99 %
VPP	61 %	67 %	90 %	95 %
VPN	81 %	77 %	69 %	64 %

Avec 0,35 KU/L la VPN était de 81 % (sensibilité modeste de ce dosage même avec le seuil le plus bas).

Conclusion : les auteurs ont conclu que dans le cadre de l'allergie immédiate au lait de vache chez l'enfant, la négativité des TC au lait a permis d'exclure dans la plupart des cas le diagnostic d'allergie. Si le TC était positif, le dosage des IgE spécifiques pouvait être utile : avec un taux d'au moins 2,5 kU_A/L, un TPO était positif dans au moins 90 % des cas.

Remarque : pour les TC, les conclusions de cette étude n'étaient pas applicables en France en raison de la non-disponibilité des différentes protéines de lait de vache pour la réalisation des tests.

Étude de Ballmer-Weber et al. (52).

Objectifs clairement définis : comparaison des performances respectives des prick-tests (**céleri** natif et 3 extraits), des dosages des IgE spécifiques pour le diagnostic d'allergie au céleri avec comme référence le TPO à l'aliment en double aveugle *versus* placebo.

Méthodologie : patients pour lesquels il y avait une suspicion d'allergie au céleri : 32 malades prick-tests au céleri natif et à deux extraits commerciaux et dosage des IgE par méthode C (seuil de positivité : classe II : $> 0,7$ KU/L).

Fréquence de la maladie : 69 %.

Définition des sujets témoins : sujets ayant un TPO négatif. Par ailleurs il faut noter l'existence de 2 TPO positifs au placebo.

Résultats : caractère aveugle de l'analyse des résultats non spécifié.

Se, Sp, VPP, VPN communiquées pour chacun des tests.

Utilité clinique : oui.

Résultats :

22 TPO étaient positifs, 8 négatifs (dont 4 se sont positivés en test ouvert) et 2 patients avaient des TPO positifs au placebo.

	Se	Sp	VPP	VPN
PT : extrait 1	48 %	88 %	96 %	19 %
PT : extrait 2	86 %	13 %	87 %	11 %
PT : extrait 3	96 %	25 %	90 %	43 %
PT : céleri natif	96 %	0 %	88 %	0 %
IgE $\geq 0,7$	73 %	38 %	90 %	17 %

Conclusion : les auteurs ont conclu que globalement les Se et VPP étaient adaptées au diagnostic de l'allergie alimentaire au céleri sauf pour PT avec extrait 1. En revanche les Sp et VPN étaient médiocres.

Étude de Roehr et al. (16).

Objectifs clairement définis : recherche si une combinaison de résultats de tests (prick-tests (PT), patch-tests (APT) et dosages des IgE spécifiques) rendrait inutile la réalisation de TPO (*versus* placebo en double aveugle) en allergie alimentaire ; donc comparaison des performances respectives des prick-tests, des patch-tests et des dosages des IgE spécifiques pour le diagnostic d'allergie alimentaire (**lait de vache, blanc d'œuf, farine de blé et lait de soja**) avec comme référence le TPO à l'aliment en double aveugle *versus* placebo.

Dans un deuxième temps les réactions présentes chez les patients ayant eu un TPO positif ont été classées en manifestations immédiates ou retardées ; les performances des TC et dosages des IgE ont également été évaluées par rapport à cette cinétique de manifestation clinique.

Méthodologie : patients atteints de dermatite atopique : 98 malades et 178 TPO (lait : 71, œuf : 42, farine : 35 et soja : 25). Prick-tests aux aliments natifs (PT), *atopy-patch-tests* (APT) avec les mêmes aliments et dosage des IgE par la méthode C.

Fréquence de la maladie : lait 63 %, œuf 67 %, blé 51 %, soja 16 %.

Définition des sujets témoins : sujets ayant un TPO négatif.

Résultats : caractère aveugle de l'analyse des résultats non spécifié.

Se, Sp, VPP, VPN communiquées pour chacun des tests et pour la combinaison des tests.

Utilité clinique : oui.

Remarque : tous les sujets n'ont pas eu des TPO à tous les aliments.

Résultats : seuil IgE spécifiques = 0.35 kU/l.

	Lait de vache			Blanc d'œuf			Farine de blé			Lait de soja		
	IgE	PT	APT	IgE	PT	APT	IgE	PT	APT	IgE	PT	APT
Se	84 %	78 %	47 %	96 %	89 %	57 %	67 %	67 %	89 %	75 %	50 %	75 %
Sp	38 %	69 %	96 %	36 %	57 %	93 %	47 %	53 %	94 %	52 %	90 %	86 %
VPP	70 %	81 %	95 %	75 %	81 %	94 %	57 %	60 %	94 %	23 %	50 %	50 %
VPN	59 %	64 %	51 %	83 %	73 %	52 %	57 %	60 %	89 %	92 %	90 %	95 %

PT : prick-test ; IgE : dosage des IgE spécifiques ; APT : *atopy patch-test* ou patch-tests à l'aliment.

Performances des combinaisons de tests : PT, APT, et dosage des IgE.

	Lait de vache				Blanc d'œuf				Farine de blé				Lait de soja			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Se	85 %	79 %	74 %	81 %	96 %	94 %	84 %	94 %	71 %	92 %	86 %	91 %	100 %	100 %	67 %	100 %
Sp	56 %	100 %	100 %	100 %	43 %	83 %	89 %	75 %	50 %	89 %	90 %	86 %	91 %	83 %	100 %	100 %
VPP	83 %	100 %	100 %	100 %	86 %	94 %	94 %	94 %	63 %	92 %	92 %	91 %	50 %	50 %	100 %	100 %
VPN	60 %	64 %	74 %	67 %	75 %	83 %	73 %	75 %	60 %	89 %	82 %	86 %	100 %	100 %	94 %	100 %

PT : prick-test ; IgE : dosage des IgE spécifiques ; APT : *atopy patch-test* ou patch-tests à l'aliment.

A : IgE + PT ; B : IgE + APT ; C : APT + PT ; D : IgE + PT, APT.

Pour le lait, la combinaison d'APT et d'un dosage d'IgE spécifiques positif ($> 0,35$) était associée à une VPP de 100 % d'avoir un TPO positif (manifestation immédiate ou retardée). Pour le blanc d'œuf, l'association d'APT et d'un dosage d'IgE spécifiques au moins de classe IV (17,5) ou la présence d'un dosage d'IgE au moins de classe IV était associée à une VPP de 100 % d'avoir un TPO positif (manifestation immédiate ou retardée).

Enfin les résultats des TPO ont été analysés avec les taux d'IgE pour le lait et le blanc d'œuf : avec des IgE au moins de classe III (3,5) on observait 83 % de TPO positif pour le lait et 94 % pour le blanc d'œuf. Pour obtenir un TPO positif dans 100 % des cas, il fallait des IgE au moins de classe V (50) pour le lait et au moins de classe IV (17,5) pour le blanc d'œuf. Ces valeurs n'ont pas pu être déterminées pour le soja et la farine de blé.

Les auteurs ont conclu que l'association de ces tests (ATP positif et dosages d'IgE spécifiques supérieur à 0,35 kU/L pour le lait de vache, et ATP positif et dosages d'IgE spécifiques supérieur à 17,5 kU/L pour le blanc d'œuf) rendait inutile la réalisation d'un TPO pour ces deux aliments.

Étude de Boyano Martínez et al. (17).

Objectifs clairement définis : évaluation des performances des dosages des IgE spécifiques (C) pour le diagnostic d'allergie alimentaire à l'œuf avec comme référence le TPO à l'aliment, comparaison avec les TC par prick-test (PT).

Méthodologie : 81 enfants de moins de 2 ans pour lesquels il y avait une suspicion d'allergie immédiate à l'œuf. Ont été réalisés des prick-tests à l'œuf : cru (blanc et jaune), et aux extraits commerciaux (ovalbumine et ovomucoïde), des dosages des IgE spécifiques par méthode C pour les mêmes allergènes et des TPO en ouvert (les patients ayant une anaphylaxie sévère à l'œuf n'ont pas eu de TPO).

Fréquence de la maladie : sans doute proche d'une consultation d'allergologie : 79 %.

Définition des sujets témoins : sujets ayant un TPO négatif.

Résultats : caractère aveugle de l'analyse des résultats non spécifié.

Se, Sp, VPP, VPN, efficacité diagnostique communiquées.

Résultats : 56 patients ont eu un TPO dont 38 étaient positifs auxquels s'ajoutent 25 patients qui n'ont pas bénéficié d'un TPO.

	Blanc d'œuf		Jaune d'œuf		Ovalbumine		Ovomucoïde	
	PT \geq 3 mm	IgE \geq 0,35 KU _A /L	PT \geq 3 mm	IgE \geq 0,35 KU _A /L	PT \geq 3 mm	IgE \geq 0,35 KU _A /L	PT \geq 3 mm	IgE \geq 0,35 KU _A /L
Sensibilité	97 %	91 %	78 %	63 %	95 %	72 %	78 %	73 %
Spécificité	71 %	77 %	88 %	93 %	65 %	83 %	82 %	82 %
VPP	93 %	94 %	96 %	98 %	91 %	96 %	94 %	96 %
VPN	86 %	68 %	52 %	37 %	79 %	36 %	50 %	35 %
Efficacité diagnostique	91 %	88 %	80 %	68 %	89 %	74 %	79 %	74 %

PT : prick-test ; IgE : dosage des IgE spécifiques.

Une étude des courbes ROC a permis de déterminer un seuil optimal pour les IgE spécifiques au blanc d'œuf : 0,43 KU_A/L. Pour les autres protéines d'œuf, ce seuil n'a pas pu être déterminé car il était inférieur à 0,35 KU_A/L.

Selon ces auteurs, les TPO ne sont donc plus nécessaires quand un patient a des IgE spécifiques $\geq 0,35$ KU_A/L.

Conclusion : les auteurs ont conclu que chez les enfants de moins de 2 ans ayant eu des manifestations immédiates à l'œuf, un dosage quantitatif des IgE spécifiques

≥ 0,35 KU_A/L rendait inutile la réalisation d'un TPO pour établir le diagnostic d'allergie à l'œuf.

Étude de Saarinen et al. (21).

Objectifs clairement définis : comparaison des performances respectives des prick-tests (PT), des patch-tests (APT), des dosages des IgE spécifiques et de la protéine cationique des éosinophiles (ECP) pour le diagnostic d'allergie alimentaire au **lait de vache**, avec comme référence le TPO à l'aliment.

Méthodologie : une cohorte de 6 209 nouveaux nés a été suivie. Chez les enfants pour lesquels il y avait une suspicion clinique d'allergie aux protéines de lait de vache, un test thérapeutique par utilisation d'un hydrolysate a été réalisé. En cas d'efficacité, des explorations allergologiques ont été réalisées : TC puis TPO au lait de vache. Une surveillance de 5 jours a été effectuée (manifestations immédiates et retardées) ; les enfants ayant eu un test négatif à 5 jours ont eu une réintroduction du lait de vache. Un nouvel examen était réalisé à 1 mois.

Ont été réalisés des prick-tests au lait natif, des *atopy-patch-tests* au lait en poudre, à la lactoglobuline et à la caséine et des dosages des IgE spécifiques par la méthode C.

Les dosages d'ECP n'ont pas été analysés car ils ne sont pas de pratique courante en clinique.

Fréquence de la maladie : sans doute proche d'une consultation d'allergologie : 49 %.

Définition des sujets témoins : sujets ayant un TPO négatif.

Résultats : caractère aveugle de l'analyse des résultats non spécifié.

Se, Sp, VPP, VPN, efficacité diagnostique pour chacun des tests et pour la combinaison des tests.

Utilité clinique : oui.

Résultats : pour 622 patients il y avait une suspicion clinique d'allergie aux protéines du lait de vache. 247 évictions ont été efficaces, le diagnostic d'allergie au lait de vache a été retenu chez 118 patients, il était négatif chez 129 patients ; 8 patients ont été exclus car jugés limites.

Le tableau suivant est une synthèse des tableaux 2 et 3 de l'article, les lignes ne sont pas des combinaisons de TC+IgE+APT mais reprennent les performances individuelles de chacun de ces tests.

Exemple : ligne A = performance isolée des PT avec pour seuil ≥3 mm, puis performance isolée des dosages d'IgE avec pour seuil ≥0,35 KU/L et enfin performance isolée des APT au lait en poudre. Ces associations ont été choisies par les rédacteurs de ce rapport : ces limites semblaient les plus logiques car elles étaient celles habituellement retenues dans les différentes études et par le « clinicien de base », les APT au lait en poudre étaient également celles réalisables en pratique, les différentes fractions du lait n'étant pas disponibles.

	Sensibilité			Spécificité			VPP			VPN			Efficacité diagnostique		
	PT	IgEs	APT	PT	IgEs	APT	PT	IgEs	APT	PT	IgEs	APT	PT	IgEs	APT
A	61 %	72 %	3 %	76 %	49 %	77 %	71 %	58 %	61 %	67 %	64 %	56 %	69 %	61 %	57 %
B	37 %	45 %	26 %	93 %	87 %	92 %	83 %	78 %	77 %	60 %	61 %	57 %	65 %	66 %	60 %
C	19 %	25 %	43 %	98 %	98 %	72 %	92 %	94 %	60 %	55 %	57 %	57 %	59 %	62 %	58 %

PT : prick-test ; IgE : dosage des IgE spécifiques ; APT : *atopy patch-test* ou patch-tests à l'aliment.

A : PT ≥ 3 mm, IgE ≥ 0,35 KU/L et APT au lait en poudre. B : PT ≥ 6mm, IgE ≥ 0,7 KU/L et APT aux protéines du lait.

C : PT ≥ 8 mm, IgE ≥ 3,5 KU/L et APT au lait en poudre et/ou aux protéines du lait.

PT : 118 TPO positifs/121 négatifs ; IgE spécifiques : 116 TPO positifs/117 négatifs ; APT : 100 TPO positifs/104 négatifs.

Dans un deuxième temps ont été étudiées les associations des résultats des différents tests avec différentes valeurs seuil. La combinaison optimale était l'association suivante : PT \geq 3 mm, IgE spécifiques \geq 0,7 KU/L, une réponse positive aux APT aux protéines du lait et une ECP \geq 20 g/L.

Conclusion : les auteurs ont conclu qu'aucun des quatre tests et aucune des combinaisons de tests ne permettait de prédire sans erreur l'allergie. Un test ou des tests positifs devraient être confirmés par un TPO. De même la négativité de ces 4 tests n'excluait pas le diagnostic d'allergie au lait de vache.

Étude de Rancé et al. (12).

Objectifs clairement définis : comparaison des performances respectives des prick-tests (extrait commercial et natif **d'arachide**), des dosages des IgE spécifiques pour le diagnostic d'allergie à l'arachide avec comme référence le TPO à l'aliment en double aveugle *versus* placebo. L'objectif était de chercher une alternative au TPO pour établir le diagnostic d'allergie à l'arachide.

Méthodologie : 363 patients pour lesquels il y avait une suspicion d'allergie alimentaire ont eu un interrogatoire standardisé puis des prick-tests (extrait commercial et natif d'arachide) et des dosages des IgE spécifiques par la méthode C (seuil de positivité : $> 0,35$) puis TPO.

Fréquence de la maladie : sans doute proche d'une consultation d'allergologie 49 %.

Définition des sujets témoins : sujets ayant un TPO négatif. Il n'y avait pas de TPO positif au placebo.

Résultats : analyse en aveugle : oui.

Courbe ROC, Se, Sp, VPP, VPN communiquées pour chacun des tests.

Utilité clinique : oui.

Résultats des 363 TPO : 177 allergiques et 186 non allergiques à l'arachide.

Courbes ROC des TC et dosage des IgE.

	TC arachide native ≥ 3 mm	TC arachide extrait ≥ 3 mm	IgE $\geq 0,35$ kU _A /L
Aire sous la courbe	0,90	0,79	0,87

IgE : dosage des IgE spécifiques.

Avec l'extrait commercial, 32 patients sur 177 n'ont pas été diagnostiqués. En revanche, pour l'arachide native, la sensibilité était de 100 %.

Les seuils retenus pour exclure les faux négatifs et faux positifs par les TC étaient respectivement de 3 mm pour l'arachide native et de 16 mm avec l'arachide en extrait commercial natif.

	TC		IgE	PT ≥ 16 mm ou IgE ≥ 57 kU _A /L	
	≥ 3 mm	≥ 16 mm	$\geq 0,35$ kU _A /L	≥ 57 kU _A /L	kU _A /L
Sensibilité	100 %	14,7 %	96,6 %	15,3 %	27,7 %
Spécificité	66,1 %	100 %	62,4 %	100 %	100 %
VPP	73,7 %	100 %	71,0 %	100 %	100 %
VPN	100 %	55,2 %	95,1 %	55,4 %	58,9 %

PT : prick-test ; IgE : dosage des IgE spécifiques.

Il n'y avait pas d'association significative entre le diamètre de la papule en PT et les symptômes. En revanche tous les patients dont les IgE spécifiques étaient ≥ 57 kU_A/L avaient un TPO positif. Avec ce seuil, on pouvait éviter 27 TPO sur 363 enfants, donc 7,4 % des TPO. L'association PT ≥ 16 mm et IgE spécifiques ≥ 57 kU_A/L permettait théoriquement d'éviter 47 TPO sur 363 enfants donc 12,9 % des TPO.

Cette étude a donc montré une complémentarité des TC et des dosages des IgE spécifiques, avec une supériorité de l'extrait natif pour les TC.

Conclusion : les auteurs ont conclu que les extraits commerciaux pour TC ne permettaient pas de prédire la tolérance à l'arachide.

Le TPO à l'arachide pouvait être évité en cas de TC à l'arachide crue ≤ 3 mm : le patient était alors considéré comme non allergique ; en cas de TC à l'arachide crue ≥ 16 mm ou d'IgE spécifiques ≥ 57 kU_A/L : le patient était considéré comme allergique. Dans les autres cas le TPO restait indispensable pour établir le diagnostic d'allergie.

Étude de Monti et al. (23).

Objectifs clairement définis : comparaison des performances respectives des prick-tests et des dosages des IgE spécifiques pour le diagnostic d'allergie à l'œuf chez des enfants n'en ayant jamais mangé, mais pour lesquels il y avait une suspicion d'allergie à l'œuf avec comme référence le TPO à l'aliment. L'étude a été réalisée en simple ou double aveugle, *versus* placebo.

Méthodologie : 107 patients ayant une dermatite atopique chez lesquels une allergie à l'œuf a été recherchée. Ont été réalisés des prick-tests (extraits commerciaux : blanc d'œuf et jaune d'œuf) et des dosages des IgE spécifiques par la méthode C (seuil de positivité : $> 0,35$), puis des TPO.

Fréquence de la maladie : ?

Définition des sujets témoins : sujets ayant un TPO négatif.

Résultats : caractère aveugle de l'analyse des résultats non spécifié.

Se, Sp, VPP, VPN communiquées pour chacun des tests.

Utilité clinique : à discuter.

Résultats : 72/107 TPO étaient positifs.

Pour les TC.

	Albumine ("blanc d'œuf")			Jaune d'œuf		
	≥ 3 mm	≥ 4 mm	≥ 5 mm	≥ 3 mm	≥ 4 mm	≥ 5 mm
Sensibilité	87,5 %	62,5 %	18 %	66,6 %	26,4 %	4,2 %
Spécificité	85,7 %	91,4 %	100 %	88,6 %	94,3 %	100 %
VPP	92,6 %	93,4 %	100 %	92,3 %	90,5 %	100 %
VPN	77 %	54,2 %	37,2 %	56,3 %	38,4 %	33,6 %

Les VPP et spécificité étaient de 100 % pour les IgE spécifiques "blanc d'œuf" > 99 KU/L (sensibilité : 16,6 % et VPN : 36,8 %) et pour les IgE spécifiques jaune d'œuf $> 17,4$ KU/L (sensibilité : 23,6 % et VPN : 39 %). Des TPO positifs ont été observés avec des IgE spécifiques $< 0,35$ KU/L (jaune d'œuf et « blanc d'œuf »). À noter : VPP 91 % à 17,5 kU pour le blanc d'œuf et VPP 90 % à 3,5 kU pour le jaune, avec des sensibilités meilleures.

Si on considérait les seuils suivants : pour le "blanc d'œuf" > 99 KU/L et/ou le jaune d'œuf $> 17,4$ KU/L, 24 patients avaient des taux d'IgE spécifiques supérieurs à ces valeurs. Les 5 patients ayant eu des réactions très sévères avaient des IgE spécifiques en dessous de ces valeurs.

Conclusion : les auteurs ont conclu que le TPO à l'œuf pouvait être évité en cas de TC ≥ 5 mm au blanc ou jaune d'œuf (patient alors considéré comme allergique) et en cas de dosage d'IgE spécifiques ≥ 99 KU/L au blanc d'œuf et $\geq 17,5$ KU/L au jaune d'œuf (patient alors considéré comme allergique). Dans tous ces cas la spécificité était de 100 %. En dessous de ces seuils, des TPO devaient être réalisés. Un environnement sécurisé est nécessaire.

Étude de Ricci et al. (18).

Objectifs clairement définis : évaluation des performances de différentes méthodes diagnostiques : dosages des IgE spécifiques (C et H) avec comme référence l'histoire clinique et un test de diagnostic allergologique positif pour les aéroallergènes et TPO pour les aliments : **blanc d'œuf, lait de vache**). Comparaison avec les performances diagnostiques des TC.

Méthodologie : chez 151 enfants âgés de 4 mois à 14 ans (62 dermatites atopiques, 39 asthmes, 36 rhinites et 14 urticaires/syndrome oral) ont été réalisés des TC ≥ 3 mm (blanc d'œuf, lait de vache, graminées (fléole et le chiendent dactyle), D *ptéronyssinus*, D *farinae*, chat), et des dosages des IgE $\geq 0,35$ kU/L (blanc d'œuf, lait de vache, graminées (cynodon et phléole), D *ptéronyssinus*, D *farinae*, chat).

Fréquence de la maladie : sans doute proche de celle d'une consultation d'allergologie.

Définition des sujets témoins : histoire clinique négative ou TPO négatif.

Caractéristiques analysées : sensibilité, spécificité, VPP et VPN.

Résultats :

	Lait de vache/22 patients					Blanc d'œuf/34 patients				
	Se	Sp	VPP	VPN	Prévalence	Se	Sp	VPP	VPN	Prévalence
TC	77 %	88 %	63 %	94 %	25 %	91 %	77 %	65 %	95 %	44 %
C	91 %	70 %	44 %	97 %	42 %	94 %	64 %	55 %	96 %	54 %
H	82 %	74 %	45 %	94 %	37 %	88 %	52 %	46 %	90 %	60 %

Remarque : tous les tests n'ont pas été réalisés de façon systématique : par exemple, pour l'œuf, les TC ont été réalisés chez 34 patients/151, les dosages d'IgE spécifiques chez 40 patients sur 151.

Tous les patients n'ont pas eu tous les tests. Par exemple, pour le lait de vache, 27 patients sur 151 ont subi le test.

Le nombre parfois faible de patients doit faire relativiser ces résultats.

Conclusion : les auteurs ont conclu que les performances de C et de H étaient proches.

Cependant seuls les résultats concernant le lait de vache et le blanc d'œuf ont été retenus pour cette analyse.

II. ALLERGIE RESPIRATOIRE

Deux recommandations et 8 études diagnostiques ont été analysées.

II.1. Recommandations

Recommandation de la *Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology* (53)

Ces recommandations de pratique clinique concernent les tests diagnostiques pour l'allergie.

Promoteur : *Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology* : groupe de travail des principales sociétés savantes américaines dans le domaine de l'allergologie et financé par le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*.

Objectif : établir un document de référence concernant les bases raisonnables de la démarche diagnostic en allergologie : bases cliniques et examens de laboratoires.

Le public ciblé par ces recommandations recouvre les allergologues et les praticiens amenés à établir un diagnostic de maladie allergique.

Méthodologie : conférence de consensus dont la méthodologie de travail est exposée par Bernstein (54) : les critères de jugement des études qui ont servi à élaborer les recommandations ne sont que partiellement exposés. L'argumentaire des recommandations est précisé.

Recommandations :

Les conclusions et recommandations correspondent aux informations analysées ; elles sont claires, précises, adaptées à la pratique clinique et aux professionnels cibles.

Le processus de validation n'est pas mentionné.

Le contenu de ces recommandations est le suivant :

1 - les tests cutanés sont la technique la plus pratique, la plus spécifique et la moins coûteuse ;

2 - il faut préférer les dosages d'IgE spécifiques aux tests cutanés en cas de problème cutané, de prise médicamenteuse qui perturbent les tests cutanés, chez les patients non coopérants (prise en compte des aspects psychologiques), pour évaluer les réactivités croisées au niveau des venins, en post mortem (anaphylaxie, recherche de sensibilisation responsable), en cas d'aspergillose bronchopulmonaire et d'autres mycoses et quand il existe un risque d'anaphylaxie avec les tests cutanés (allergène non disponible en extrait commercial).

Recommandations de l'American Academy of Otolaryngic Allergy (55)

Ces recommandations concernent la rhinite allergique.

Promoteur : *Academy of Otolaryngic Allergy*.

Objectif : établir un document de référence concernant la démarche diagnostique et le traitement de la rhinite allergique.

Le public ciblé par ces recommandations recouvre les praticiens amenés à prendre en charge un patient chez qui le diagnostic de rhinite allergique a été évoqué.

Méthodologie :

Conférence de consensus avec prise en compte des données de la littérature anglo-saxonne avec utilisation de niveau de preuve (A, B et C).

L'argumentaire des recommandations était précisé.

Recommandations :

Les conclusions et recommandations correspondaient aux informations analysées, elles étaient claires, précises et adaptées à la pratique clinique et aux professionnels cibles.

Le processus de validation était mentionné.

Synthèse des recommandations :

a. Histoire clinique et examen clinique étaient nécessaires et aboutissaient à la suspicion de rhinite allergique.

b. TC :

i. les patch-tests n'avaient plus leur place ;

ii. prick-tests : toujours associés à l'étape (a), les performances semblaient équivalentes aux IDR et aux méthodes *in vitro* ;

iii. IDR : toujours associé à l'étape (a) (remarque : cette dernière technique est moins utilisée en France).

c. Tests *in vitro* : toujours associé à l'étape (a), les performances semblaient équivalentes aux TC. Les TC et les dosages des IgE spécifiques avaient parfois des performances variables, par exemple en cas de dermatographe où les dosages des IgE spécifiques étaient préférables et inversement pour les moisissures. Il n'est pas souhaitable de réaliser à la fois des TC et des dosages des IgE spécifiques sauf dans certains cas pour le diagnostic de la rhinite allergique.

- d. D'autres techniques pouvaient être utiles dans certaines circonstances cliniques et quand elles étaient réalisées par un praticien entraîné : cytologie nasale, test de provocation nasal, rhinomanométrie, nasofibroscopie...

II.2. Études diagnostiques

Étude de Bousquet et al. (28).

Objectifs clairement définis : comparaison des performances respectives de deux techniques de dosage d'IgE (A et C) avec comme référence l'histoire clinique (allergie respiratoire) et les TC.

Méthodologie : 126 patients consultant une unité d'allergologie : rhinites (81 %), asthmes (50 %), conjonctivites (30,2 %). Test de référence : TC : *D ptérynyssinus*, chat, *alternaria*, dactyle, olivier, pariétaire. Dosage d'IgE spécifiques : vis-à-vis de ces mêmes allergènes.

Prévalence de la maladie : par rapport à l'histoire clinique et les TC : *D ptérynyssinus* : 49 %, chat : 26 %, *alternaria* : 19 %, dactyle : 63 %, olivier : 32 %, pariétaire : 16 %.

Définition des sujets témoins : pas de véritable groupe témoins, même groupe mais avec TC négatifs.

Résultats :

Caractéristiques analysées : sensibilité, spécificité et efficacité diagnostique, et corrélation entre A et C (r).

	N	Sensibilité		Spécificité			Efficacité diagnostique		r
		C	A	N	C	A	C	A	
<i>D ptérynyssinus</i>	44	93,2 %	88,6 %	46	97,8 %	93,4 %	93,2 %	91,1 %	0,956
Chat	22	90,9 %	90,9 %	63	100 %	95,2 %	97,6 %	94,1 %	0,944
<i>Alternaria</i>	14	100 %	85,5 %	60	100 %	100 %	100 %	97,2 %	0,894
Dactyle	52	98,1 %	98,1 %	30	92,8 %	100 %	97,5 %	98,5 %	0,987
Olivier	22	68,2 %	64,0 %	47	100 %	97,9 %	89,8 %	86,9 %	0,870
Pariétaire	12	91,6 %	83,3 %	62	98,3 %	98,3 %	98,9 %	96,5 %	0,864

La sensibilité de C est au moins égale à A, voire supérieure. En dehors du dactyle, la spécificité de C est supérieure à A. L'efficacité diagnostique de C est supérieure à A. Remarque : tous les patients de l'étude n'ont pas eu tous les dosages d'IgE spécifiques.

Conclusion : les auteurs ont conclu qu'il existait une bonne corrélation entre les dosages d'IgE spécifiques et les TC avec tout de même une meilleure corrélation pour C.

Étude de Ewan et Coote (29).

Elle a comparé les performances respectives de 2 techniques de dosage d'IgE spécifiques (A et C) avec comme référence les TC chez 69 patients consultant une unité d'allergologie : 40 rhinites, 21 asthmes, 14 conjonctivites et 24 patients non atopiques. Le test de référence était le TC : *D ptérynyssinus*, phléole, chat, *cladosporium* et *alternaria*. Les IgE spécifiques ont été recherchés vis-à-vis de ces mêmes allergènes.

Prévalence de la maladie : par rapport aux TC : *D ptérynyssinus* : 58 %, Phléole : 45 %, chat : 49 %, *cladosporium* 35 %, *alternaria* : 25 %.

Pas de véritable groupe témoins. Définition des sujets témoins : même groupe mais avec TC négatifs.

Caractéristiques analysées : sensibilité, spécificité

	Sensibilité/TC		Spécificité/TC	
	A	C	A	C
<i>D ptérynyssinus</i> TC positif : 39	64 %	77 %	9 %	82 %
Phléole TC positif : 30	73 %	80 %	97 %	92 %
Chat TC positif : 33	35 %	32 %	94 %	94 %
<i>Cladosporium</i> TC positif : 23	22 %	30 %	100 %	95 %
<i>Alternaria</i> TC positif : 17	29 %	35 %	98 %	94 %

La sensibilité de C était supérieure à A. La concordance avec les TC variait de 73 à 87 % suivant les allergènes. Pour C, la concordance était moins bonne (pas de chiffre).

Conclusion : les auteurs ont conclu que, pour les allergènes testés, la technique C était plus sensible que A en prenant comme référence les résultats des TC. Ces meilleures performances étaient variables d'un allergène à l'autre.

Étude de Kelso et al. (30).

Elle a comparé les performances respectives de 3 méthodes de dosages des IgE spécifiques (A, B et C) issues du même laboratoire, par rapport au TC utilisé comme référence. Ont été sélectionnés les patients ayant une rhinite ou un asthme allergique (chat, *D ptérynyssinus*, *alternaria*, paturin et ambroisie) confirmés par des TC (effectif de 104 malades).

Prévalence de la maladie : par rapport à l'histoire clinique et aux TC : chat : 38 %, *D ptérynyssinus* : 47 %, *alternaria* : 30 %, paturin : 39 %, ambroisie : 52 %.

Définition des sujets témoins (24 personnes) : sans histoire clinique et avec TC négatifs.

Analyse en aveugle : simple aveugle.

Caractéristiques analysées sensibilité, spécificité et exactitude diagnostique.

	A			B			C		
	Se :	Se :	E :	Se :	Sp :	E :	Se :	Sp :	E :
Chat : TC+ : 49	62 %	99 %	83 %	90 %	87 %	88 %	74 %	96 %	87 %
<i>D ptérynyssinus</i> : TC+ : 60	76 %	97 %	89 %	100 %	77 %	86 %	82 %	96 %	91 %
<i>Alternaria</i> : TC+ : 39	62 %	99 %	81 %	82 %	88 %	85 %	77 %	90 %	84 %
Paturin : TC+ : 50	44 %	100 %	83 %	82 %	90 %	88 %	64 %	100 %	NC
Ambroisie : TC+ : 67	62 %	100 %	85 %	96 %	90 %	92 %	78 %	96 %	89 %
	61 %	98 %	79 %	91 %	89 %	90 %	69 %	97 %	89 %

Conclusion : les auteurs ont conclu que A était la technique la moins sensible mais la plus spécifique par rapport aux TC. C était la technique la plus sensible pour une spécificité comparable. B était également plus sensible mais moins spécifique.

Étude de van Houte et Bartels (26).

Elle avait pour objectif la comparaison des performances respectives de 2 techniques de dosage d'IgE spécifiques (C et D) avec comme référence les TC, chez 54 patients « allergiques ». Le test de référence était le TC : acarien (*D ptérynyssinus*), chat, chien, graminées (dactyle, féтуque, ivraie vivace, phléole, vulpin), arbres (aulne glutineux, bouleau, noisetier, chêne : « *Quercus rubor* », sureau, orme : « *Ulmus glabra* », peuplier), *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Botrytis cinerea*. Les IgE spécifiques ont été

recherchées pour : acarien (*D ptérynyssinus*), chat, chien, graminées (dactyle, fétuque, ivraie vivace, phléole, pâturin), arbres (aulne : « *Alnus incana* », bouleau, noisetier, chêne : « *Quercus alba* », saule), moisissures (*Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus* et *Alternaria tenuis*).

Prévalence de la maladie : par rapport aux TC : *D ptérynyssinus* : 60 %, chat : 38 %, chien 28 %.

Les sujets témoins appartenaient au même groupe mais ils avaient des TC négatifs.

Caractéristiques analysées : sensibilité, spécificité.

	Sensibilité		Spécificité	
	C	D	C	D
<i>D ptérynyssinus</i>	72 %	6 %	81 %	95 %
Chat	45 %	25 %	100 %	100 %
Chien	36 %	29 %	97 %	94 %
Graminées	87 %	53 %	86 %	89 %
Arbres	NC	NC	96 %	96 %
Moisissures	NC	NC	93 %	100 %

Commentaire : les produits allergisants utilisés étaient parfois différents entre les TC et les dosages des IgE spécifiques. Les arbres comprenaient des espèces très différentes (bétulacées, fagacées et salicacées). Les groupes d'allergènes (graminées, arbres et moisissures) ne permettaient pas de comparer ces résultats avec d'autres études.

Conclusion : les auteurs ont conclu que C était légèrement plus sensible que D et de spécificité identique ou légèrement meilleure suivant les allergènes testés que D en prenant comme référence les résultats des TC.

Étude de Brock Williams et al. (25).

Objectifs clairement définis : comparaison des performances respectives de trois techniques de dosage d'IgE spécifiques (A, B et C) avec comme référence l'histoire clinique puis l'histoire clinique et les TC.

Méthodologie : 198 patients « allergiques » (en fait 181 en pratique) ont été inclus. Le test de référence était l'examen par un allergologue (diagnostic sur l'histoire clinique) qui pronostiquait une allergie puis réalisait des TC : phléole, ambrosie, *Alternaria*, chat et *D farinae*. Des prick-tests ont été réalisés, quand ceux-ci étaient négatifs (< 3 mm), des IDR étaient réalisés. Un diagnostic final était alors posé.

Prévalence de la maladie : par rapport à l'histoire clinique : phléole : 56 %, chat : 39 %.

Prévalence de la maladie : par rapport à l'histoire clinique et aux TC : phléole : 53 %, chat : 49 %, ambrosie : 58 %, *alternaria* : 20 %, *D farinae* : 30 %.

Définition des sujets témoins : pas de véritable groupe témoin, ce dernier étant constitué par les allergies non « pronostiquées » par un allergologue.

Résultats : caractère aveugle de l'analyse des résultats non spécifié.

Caractéristiques analysées : sensibilité, spécificité, efficacité diagnostique et utilisation de courbes ROC.

Utilité en clinique : oui.

Conclusion : performance des dosages biologiques et des TC avec comme référence l'histoire clinique pour phléole et chat, les autres allergènes n'ont pas été analysés de cette manière du fait de la difficulté de les discerner uniquement sur la clinique.

		Sensibilité	Spécificité	Efficacité diagnostique
Phléole Prévalence : 56 %	C	65 %	86 %	74 %
	A	58 %	89 %	71 %
	B	77 %	81 %	79 %
	TC	75 %	89 %	81 %
Chat Prévalence : 39 %	C	61 %	82 %	74 %
	A	61 %	82 %	74 %
	B	74 %	70 %	72 %
	TC	57 %	84 %	73 %

TC : (PT > 3 mm) ou IDR >12 mm

Performance des différents tests avec comme référence le diagnostic final (histoire clinique et TC).

		Sensibilité	Spécificité	Efficacité diagnostique
Phléole Prévalence : 53 %	C	80 %	99 %	89 %
	A	72 %	100 %	85 %
	B	91 %	92 %	91 %
Ambroisie Prévalence : 58 %	C	61 %	97 %	76 %
	A	65 %	99 %	80 %
<i>Alternaria</i> Prévalence : 20 %	B	82 %	95 %	87 %
	C	56 %	96 %	88 %
	A	58 %	93 %	86 %
Chat Prévalence : 49 %	B	75 %	83 %	82 %
	C	63 %	91 %	77 %
	A	61 %	90 %	76 %
<i>D farinae</i> Prévalence : 30 %	B	75 %	79 %	77 %
	C	19 %	97 %	74 %
	A	15 %	99 %	74 %
	B	35 %	91 %	74 %

Des courbes ROC pour ces 2 allergènes ont été réalisées qui ont permis de définir le seuil de positivité optimal des TC (> 3 mm) ou IDR (> 12 mm) ou présence de pseudopodes.

Des courbes ROC ont été réalisées pour chacun des allergènes (spécificité de 95 %) avec pour référence les TC.

	Sensibilité			ASC		
	C	A	B	C	A	B
Phléole Prév : 48 %	88 %	86 %	90 %	0,98	0,97	0,98
Ambroisie Prév : 47 %	76 %	7 %	81 %	0,95	0,94	0,95
<i>Alternaria</i> Prév : 22 %	76 %	76 %	74 %	0,92	0,96	0,93
Chat Prév : 40 %	70 %	67 %	72 %	0,93	0,92	0,94
<i>D farinae</i> Prév : 16 %	57 %	41 %	44 %	0,84	0,80	0,87

Remarque : utilisation complexe des TC par prick-tests et IDR ne correspondant pas à la pratique française.

Conclusion des auteurs : le seuil de 0,35 était inadéquat pour B. Les TC étaient la technique la plus sensible et spécifique. La technique C était jugée plutôt performante.

Étude de De Blay et al. (32).

Objectifs clairement définis : comparaison des performances respectives de 2 techniques de dosage d'IgE spécifiques (A et une technique de dosage multiallergènes semi-quantitative) avec comme référence l'histoire clinique et les TC. Les résultats de la technique de dosage multiallergènes semi-quantitative ne seront pas présentés.

Méthodologie : 109 patients consultant une unité d'allergologie : 86 malades avec histoire clinique d'allergie et TC positif à l'allergène (chat, acariens, pollens de graminées et de bouleau), 20 non atopiques sans histoire clinique et avec des TC négatifs, et sujets ayant des IgE totales élevées (660 à 860) sans histoire clinique et avec des TC négatifs. Test de référence : TC (diamètre moyen > 75 % du diamètre du témoin histamine) puis dosage d'IgE spécifiques vis-à-vis des allergènes suivants : chat, acariens, pollens de graminées et de bouleau.

Prévalence de la maladie dans la population étudiée : par rapport à l'histoire clinique et les TC : acariens 24 %, chat : 19 %, dactyle : 39 %, bouleau : 19 %.

Caractéristiques analysées : sensibilité, spécificité (uniquement dans le groupe des malades : les sujets non malades étant les sujets sans histoire clinique pour l'allergène), courbes ROC pour définir le seuil optimal puis VPP par rapport à la prévalence des allergies dans une population plus large de consultants.

Résultats :

Définition d'un seuil optimal avec les courbes ROC pour chaque allergène, les dosages positifs étant ceux des classes supérieures à la classe où était situé le seuil.

Seuils observés : acariens : 3,5 ; chat : 0,75 ; dactyle : 2,25 et bouleau 2,7.

Rappel : Classes : I : 0,35 à 0,7 ; II : 0,7 à 3,5 ; III : 3,5 à 17,5 ; IV : >17,5.

	Acariens (26 +/ 86)		Chat (21 +/ 86)		Dactyle* (43 +/ 86)		Bouleau (21 +/ 86)	
Seuil en classe	III		II		II		II	
	TC	C	TC	C	TC	C	TC	C
Sensibilité	100 %	84 %	100 %	71 %	100 %	81 %	100 %	80 %
Spécificité	32 %	7 %	63 %	78 %	36 %	64 %	67 %	73 %

* : après avoir consulté l'auteur de cette étude, il a été confirmé que les graminées étaient du pollen de dactyle

Dans le groupe des non atopiques les dosages des IgE spécifiques étaient tous nuls de même que chez les patients ayant des IgE totales élevées.

Puis la VPP a été calculée en utilisant les valeurs de sensibilité et de spécificité, mais la prévalence retenue était celle de la prévalence des allergies dans la consultation de l'auteur (3 962 consultants).

	Acariens	Chat	Dactyle	Bouleau
VPP C (prévalence)	94 % (47 %)	82 % (39 %)	34 % (8 %)	87 % (32 %)

Conclusion : les auteurs ont conclu que la réalisation et l'analyse de courbes ROC permettaient de comparer la valeur de 2 techniques de dosage des IgE spécifiques. Il a souligné l'absence de correspondance entre les unités des différents tests. Il a proposé cette méthode pour améliorer la standardisation des dosages.

Dans la discussion il a également souligné que les calculs de VPP ne pouvaient être extrapolés à d'autres populations qu'avec prudence.

Étude de Plebani et al. (31).

Objectifs clairement définis : établir les performances pour les dosages d'IgE spécifiques de (C) avec comme référence l'association d'une histoire clinique et des TC.

Méthodologie : ont été inclus 89 patients atopiques (asthme, rhinite...). Les tests de référence étaient : chat, *D ptérynyssinus*, ivraie, pariétaire et absinthe.

Définition des sujets témoins : pas de véritable groupe témoins car il s'agissait du même groupe mais avec histoire clinique et TC négatifs.

Prévalence de la maladie : par rapport à l'histoire clinique et aux TC : chat : 20 %, *D ptérynyssinus* : 36 %, ivraie : 45 %, pariétaire : 31 %, absinthe 18 %.

Résultats : caractère aveugle de l'analyse des résultats non spécifié.

Caractéristiques analysées : sensibilité, spécificité, VPP, VPN, efficacité ASC (courbes ROC).

Utilité en clinique : oui.

	IgE+/IgE-	Se	Sp	VPP	VPN	Efficacité diagnostique	ASC
Chat	16/65	96 %	94 %	90 %	98 %	95 %	0,958
<i>D ptérynyssinus</i>	30/53	97 %	100 %	100 %	97 %	98 %	0,974
Ivraie	38/46	100 %	98 %	94 %	100 %	98 %	0,931
Pariétaire	26/57	92 %	98 %	96 %	96 %	96 %	0,960
Absinthe	15/68	60 %	91 %	60 %	91 %	85 %	0,812

Conclusion : les performances des tests étaient bonnes sauf pour l'absinthe.

Le seuil de 0,35 qui est arbitraire devrait être calculé pour chaque allergène.

Étude de Corey et al. (27).

Elle a comparé les performances respectives de 2 techniques de dosage d'IgE spécifiques (C et E) avec comme référence des TC semi-quantitatifs par IDR, chez 100 patients consultant une unité d'allergologie.

Le test de référence était le TC : *D ptérynyssinus*, *D farinae*, chat, chêne, « white ash tree », plantain, phléole, *Alternaria*, *Aspergillus*, fétuque, chénopode et ambroisie. IgE : vis-à-vis de ces mêmes produits allergènes.

Prévalence de la maladie : par rapport aux TC : *D ptérynyssinus* : 48 %, *D farinae* : 47 %, chat : 45 %, fétuque : 45 %, phléole : 38 %, *aspergillus* : 10 %, *alternaria* : 26 %, chêne : 35 %, frêne : 36 %, ambroisie : 51 %, plantain : 36 %, chénopode : 41 %.

Définition des sujets témoins : même groupe mais avec TC négatifs.

Résultats :

Caractéristiques analysées : sensibilité, spécificité, courbes ROC.

	Sensibilité (test+/VP)		Spécificité (test-/VN)	
	C	E	C	E
<i>D ptérynyssinus</i>	70,83 % 34/48	64,58 % 31/48	94,23 % 49/52	94,23 % 49/52
<i>D farinae</i>	70,21 % 33/47	74,46 % 35/47	92,45 % 49/53	81,11 % 43/53
Chat	84,44 % 38/45	84,44 % 38/45	94,54 % 52/55	81,81 % 45/55
Fétuque	80,00 % 36/45	77,77 % 35/45	92,72 % 51/55	96,36 % 53/55
Phléole	84,21 % 32/38	86,84 % 33/38	90,34 % 56/62	93,54 % 58/62
<i>Aspergillus</i>	70,00 %	30 %	88,88 %	97,77 %

	7/10	3/10	80/90	88/90
<i>Alternaria</i>	88,46 % 23/26	80,76 % 21/26	97,29 % 72/74	95,94 % 71/74
Chêne	60,00 % 21/35	65,71 % 23/35	93,84 % 61/65	89,23 % 58/65
Frêne	58,33 % 21/36	55,55 % 20/36	93,75 % 60/64	95,38 % 62/64
Ambroisie	78,43 % 40/51	84,31 % 43/51	97,95 % 48/49	95,91 % 47/49
Plantain	58,33 % 21/36	44,44 % 16/36	95,31 % 61/64	93,75 % 60/64
Chénopode	53,65 % 22/41	39,02 % 16/41	96,61 % 57/59	94,91 % 56/59
TOTAL	72,92 % 334/458	67,24 % 304/458	93,80 % 696/742	92,99 % 690/742

	Aire sous la Courbe	
	C	E
<i>D ptérynyssinus</i>	0,9711	0,9428
<i>D farinae</i>	0,9449	0,8446
Chat	0,9791	0,9304
Fétuque	0,9492	0,9605
Phléole	0,9277	0,9528
<i>Aspergillus</i>	0,9157	0,5104
<i>Alternaria</i>	0,9822	0,9660
Chêne	0,9096	0,8450
Frêne	0,7525	0,8077
Ambroisie	0,9851	0,9740
Plantain	0,7910	0,7241
Chénopode	0,9618	0,8783
TOTAL	0,9478	0,8647

ASC la plus élevée entre C et E.

Les reproductibilités de C et E sont de 97 %.

Remarque : utilisation complexe des TC par IDR ne correspondant pas à la pratique française.

Conclusions : les performances de ces tests étaient comparables et bonnes pour la plupart des allergènes. Pour *Aspergillus*, plantain, frêne et chénopode la sensibilité de ces 2 tests était faible. Pour *Aspergillus*, E était moins sensible.

III. ALLERGIE AU LATEX

Huit publications ont été analysées : 7 études diagnostiques et 1 revue de synthèse.

III.1. Études diagnostiques

Étude d'Hamilton et al. (35).

Elle a évalué les performances diagnostiques de 3 techniques de dosage des IgE spécifiques (C, D et E) en prenant comme référence l'histoire clinique et les TC.

Étude prospective multicentrique (3 centres) : 312 patients : avec une histoire clinique d'allergie : 117 patients (37,5 %), sans histoire clinique : 195 patients (62,5 %) dont 14 avec des TC positifs mais dont les tests de provocation étaient négatifs.

Sur ces 312 patients, 131 avaient des TC positifs (42 %) et 181 des TC négatifs (58 %).

Prévalence de la maladie : par rapport à l'histoire clinique : 37,5 % et par rapport aux TC : 42 %.

Définition des sujets témoins : même groupe mais avec histoire clinique négative ou TC négatifs.

Résultats :

Caractéristiques analysées : sensibilité, spécificité, VPP, VPN et efficacité diagnostique.

Conclusion :

Les performances des dosages d'IgE spécifiques différaient de manière statistiquement significative, quelle que soit la référence choisie : histoire clinique ou TC.

	Technique C $\geq 0,35$	Technique D $\geq 0,35$	Technique E 0,005
Sensibilité/clinique	75,2 %	78,6 %	89,8 %
Sensibilité/TC ≥ 3 mm	76,3 %	73,3 %	91,6 %
Spécificité/clinique	90,8 %	95,4 %	67,5 %
Spécificité/TC ≥ 3 mm	96,7 %	97,2 %	73,3 %
VPP/clinique	83 %	91,1 %	62,5 %
VPP/TC ≥ 3 mm	94,3 %	95 %	71,4 %
VPN/clinique	85,9 %	91,1 %	91,6 %
VPN/TC ≥ 3 mm	85 %	83,4 %	92,3 %
Efficacité diagnostique/clinique	84,9 %	89,1 %	75,9 %
Efficacité diagnostique/TC ≥ 3 mm	88,1 %	87,2 %	81 %

Les auteurs ont conclu que les dosages des IgE spécifiques étaient utiles pour confirmer une allergie au latex. Cependant il existait 24 % de faux négatifs avec C, 27 % avec D et 27 % de faux positifs avec E, par rapport aux résultats des TC. Il était délicat de comparer les résultats des différents tests parce qu'ils exploraient sans doute des épitopes différents.

Remarque : dans cette étude, on ne savait pas si l'extrait utilisé pour réaliser les TC était plus proche de celui utilisé par la technique C,B, D ou E.

Étude de Kütting et al. (39).

Elle a évalué les performances de techniques de dosages des IgE spécifiques (C,D, I et J) par rapport aux TC.

Étude prospective : malades (151 : avec une histoire clinique d'allergie) et 232 témoins avec une histoire clinique d'allergie. Ces 2 groupes de patients appartenaient essentiellement à des travailleurs exposés au latex. 215 de ces patients ont eu 4 dosages d'IgE spécifiques et des TC (≥ 3 mm et 50 % du témoin histamine). Par rapport aux TC, 111 (52 %) étaient sensibilisés et 104 non sensibilisés (48 %).

Prévalence de la maladie : 52 %.

Caractéristiques analysées : sensibilité, spécificité, coefficients de corrélation de Spearman.

Résultats :

	C $\geq 0,35$	D $\geq 0,35$	I $\geq 0,35$	J classes
Sensibilité	90 %	73,7 %	74,5 %	73,9 %
Spécificité	85,3 %	87,7 %	89,8 %	85,5 %

Les coefficients de corrélation de Spearman respectifs étaient : 0,622/0,586/0,537/0,509 (corrélation entre résultats des dosages des IgE spécifiques et la clinique).

L'auteur a conclu que les performances des dosages d'IgE spécifiques étaient variables mais les techniques étaient équivalentes.

Dans cette étude, on ne savait pas si le produit allergisant utilisé pour réaliser les TC était plus proche de celui utilisé par la technique C, D, I, ou J.

Étude de Blanco et al. (40).

Elle a évalué les performances de 2 techniques de dosages des IgE spécifiques (C et D) ainsi que les performances des prick-tests avec divers extraits par rapport aux TC et à l'HC.

Étude prospective. 3 groupes : 1 groupe de 50 patients allergiques au latex : (HC et TC positifs ≥ 3 mm avec un extrait « maison ») 46 % d'atopiques, 64 % d'expositions professionnelles *versus* 50 sujets exposés non allergiques et 30 allergiques (pollens). Le diagnostic d'allergie au latex était confirmé par des tests de provocation au gant 27/50, par un test de provocation bronchique 6/50, le test de provocation était contre-indiqué pour 10/50 et a été refusé pour 7/50.

Prévalence de la maladie : 38 %.

Caractéristiques analysées : sensibilité, spécificité et efficacité diagnostique.

Les tests ont été réalisés avec un extrait maison, 4 extraits de gants et 4 extraits commerciaux.

Résultats		Par rapport à l'HC et aux TC (≥ 3 mm)									
Technique	EM	EC1	EC2	EC3	EC4	EN1	EN2	EN3	EN4	C $\geq 0,35$	D $\geq 0,35$
Se	98 %	90 %	98 %	94 %	90 %	84 %	96 %	64 %	82 %	86 %	84 %
Sp	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	NC	NC
VPP	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
VPN	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Efficacité diagnostique	99 %	95 %	99 %	97 %	95 %	92 %	98 %	82 %	91 %	NC	NC

EC : extrait commercial ; EN : extrait natif ; EM : extrait « maison ».

La sensibilité des TC était de 98 % pour le latex maison, de 90 à 98 % pour les extraits commerciaux et de 64 à 96 % pour les extraits de gants. La spécificité des TC était de 100 %. Les dosages d'IgE spécifiques semblaient moins performants : leur sensibilité était de 86 % pour C et de 84 % pour D, l'exactitude était de 86 % (C et D).

Les auteurs ont conclu que les TC avaient une efficacité diagnostique proche de 100 %, significativement meilleure que celle des dosages d'IgE spécifiques. Les dosages *in vitro* avaient une bonne sensibilité mais la spécificité dépendait des populations étudiées.

Étude de Marais et al. (36).

Elle a évalué prospectivement les performances de différentes techniques diagnostiques : TC (≥ 3 mm), dosage des IgE spécifiques par méthode C, 2 tests d'activation des basophiles et 1 *western-blot*. Seuls les résultats des deux premières techniques sont présentés.

Étude prospective : les patients ont été sélectionnés par l'histoire clinique : malades et sujets non malades ayant la même exposition au produit allergisant que les malades. Cette étude a porté sur 23 patients supposés allergiques au latex et sur 10 témoins exposés aux protéines de latex.

Prévalence de la maladie : 23 malades et 10 témoins : 69 %.

Caractéristiques analysées : sensibilité et spécificité.

Résultats			
Technique	EM(17 +/- 21)	EC(18 +/- 21)	C(13 +/- 23) ($\geq 0,35$)
Se	80,9 %	85,7 %	56,5 %
Sp	100 %	100 %	100 %

Sensibilité pour les TC par rapport à 21 patients et pour C par rapport à 23 patients (pas de TC pour deux patients ayant présenté une réaction sévère).

La spécificité a été évaluée par rapport aux 10 témoins.

Les auteurs ont confirmé l'intérêt des TC dans le diagnostic de l'allergie au latex, C était l'examen le plus sensible, mais ce test manquait de spécificité chez les patients ayant uniquement une urticaire de contact.

Étude de Biagini et al. (38).

Elle a évalué les performances de 3 techniques de dosage des IgE spécifiques (C, D, E) par rapport aux TC.

Étude prospective : les patients ont été sélectionnés par l'histoire clinique et répartis en deux groupes : TC positif ou négatif.

Prévalence de la maladie : 42 %. Sur 311 patients, 180 avaient un TC négatif et 131 avaient un TC positif puis dosage des IgE spécifiques (C, D, E).

Caractéristiques analysées : sensibilité, spécificité, efficacité diagnostique et courbe ROC avec calcul de l'aire sous la courbe.

Des courbes ROC ont été réalisées : ASC pour D : 0,858, pour C : 0,869 et pour E : 0,924. Des valeurs seuil optimales ont été alors déterminées : C $\geq 0,35$, D $\geq 0,35$, E $\geq 0,11$.

	Technique C $\geq 0,35$	Technique D $\geq 0,35$	Technique E $\geq 0,11$
Sensibilité/TC ≥ 3 mm	76,3 %	73,3 %	83,2 %
Spécificité/TC ≥ 3 mm	96,7 %	97,2 %	92,8 %
VPP/TC ≥ 3 mm	94,3 %	95,1 %	89,3 %
VPN/TC ≥ 3 mm	84,9 %	83,3 %	88,4 %
Efficacité diagnostique/TC ≥ 3 mm	88,1 %	87,1 %	88,7 %

Les performances des techniques de dosage n'étaient pas superposables. Les auteurs ont confirmé l'intérêt des courbes ROC, et il a souligné l'intérêt d'interpréter avec prudence les résultats des dosages d'IgE spécifiques quelle que soit la technique.

Étude de McAllister et al. (37).

Elle a évalué les performances de 3 techniques de dosage des IgE spécifiques avec pour référence l'histoire clinique chez les patients à risque élevé d'allergie au latex (*spina bifida*).

Étude prospective : les patients ont été sélectionnés par l'histoire clinique : l'existence d'asthme, d'allergie et de multiples antécédents chirurgicaux avec des manifestations au contact du latex.

Les patients ont eu un dosage des IgE spécifiques par les techniques suivantes : A, C, C', D.

Prévalence de la maladie : 102 patients, 68 étaient classés allergiques : 69 %.

Caractéristiques analysées : sensibilité, spécificité, VPP, VPN et efficacité diagnostique.

Les auteurs ont conclu que les capacités des différents dosages d'IgE spécifiques à déterminer la présence de taux cliniquement significatifs ($\geq 0,35$ UI/ml) d'IgE spécifiques au latex étaient satisfaisantes et superposables (absence de différence statistiquement significative) dans une population à haut risque et à prévalence élevée (telle que les patients atteints de *spina bifida*).

	Technique C $\geq 0,35$	Technique C $\geq 0,35$	Technique D $\geq 0,35$	Technique A $\geq 0,35$
Sensibilité/clinique	92,6 %	92,6 %	88,2 %	91,2 %
Spécificité/clinique	79,4 %	85,3 %	94,1 %	88,2 %
VPP/clinique	90 %	92,6 %	96,8 %	93,9 %
VPN/clinique	84,4 %	85,3 %	80 %	83,3 %
Exactitude/clinique	88,2 %	90,2 %	90,2 %	90,2 %

Remarque : cette étude s'est intéressée à des malades (*spina bifida*) et non à des travailleurs exposés aux protéines de latex.

Les tests cutanés n'ont pas été utilisés dans cette étude.

La technique C' utilisait comme allergène un extrait de gants en latex.

Étude de Niggemann et Wahn (34).

Elle a évalué les performances de 2 techniques de dosage des IgE spécifiques (C et J) et des TC avec le test de provocation au gant en simple aveugle *versus* placebo comme référence chez les patients à risque d'allergie au latex (*spina bifida*). Étude prospective : les patients ont été sélectionnés par l'histoire clinique (*spina bifida*, manifestations cliniques au contact du latex ?), les TC, des dosages des IgE spécifiques et 1 test de provocation systématique avec un gant en latex (pour évaluer le statut du patient).

Prévalence de la maladie : 47 TPG+/135 = 34,8 % ; il semble que 2 patients n'aient pas eu un TPG (anaphylaxie sévère).

Caractéristiques analysées : sensibilité, spécificité, VPP, VPN et efficacité diagnostique.

Les performances des techniques de dosage n'étaient pas superposables.

	Technique C $\geq 0,35$	Technique J classes	TC ≥ 3 mm	HC
Sensibilité/provocation	91,5 %	85,1 %	95,7 %	48,9 %
Spécificité/provocation	70,5 %	75 %	75 %	93,2 %
VPP/provocation	62,3 %	64,5 %	67,2 %	79,3 %
VPN/provocation	93,9 %	90,4 %	97,1 %	77,4 %

Remarque : l'intérêt de cette étude était de comparer les performances des différents tests par rapport à un test de provocation. Cette étude proposait également une évaluation des performances diagnostiques de l'HC, ce qui permettait de relativiser les résultats des études ayant pour référence l'HC.

Cette étude s'est intéressée à des malades (*spina bifida*) et non à des travailleurs exposés aux protéines de latex. Le produit allergisant utilisé pour réaliser les TC était-il plus proche de celui utilisé par la technique C ou J ?

L'auteur a conclu que les performances de J étaient satisfaisantes pour le diagnostic de l'allergie au latex dans ce groupe de patients. Mais en cas de doute, il ne remplaçait pas un dosage quantitatif des IgE spécifiques.

Revue

Revue de Ownby (56)

Objectifs : évaluer les démarches diagnostiques permettant de différencier les patients sensibilisés au latex et non symptomatiques, des patients allergiques au latex.

Méthodologie : recherche bibliographique dans MEDLINE de 1981 à 2001 : articles de langue anglaise avec les mots clés suivants : *latex, allergy, asthma, occupational asthma, et adverse reaction*.

La méthodologie d'analyse n'était pas précisée.

Résultats :

L'auteur a décrit les résultats, commenté la validité des études choisies, les conclusions s'appuyaient sur des données dont les sources étaient citées.

Applicabilité clinique.

La revue permettait de répondre en pratique à la question posée.

Conclusion concernant les dosages des IgE spécifiques dans le diagnostic de l'allergie au latex : l'auteur a rappelé que les dosages d'IgE spécifiques semblaient moins spécifiques que les TC (sensibilité des dosages d'IgE spécifiques comprise entre 70 et 90 %). Les disparités observées dans les résultats des différents dosages d'IgE spécifiques peuvent être liées au choix de la méthode de référence pour évaluer si le patient est malade ou non malade. L'auteur évoque également la fréquence des réactivités croisées biologiques entre le latex et d'autres allergènes.

IV. ALLERGIE AUX PIQÛRES D'INSECTES

IV.1. Allergie aux venins d'hyménoptères

Deux publications ont été étudiées : 1 étude diagnostique et une recommandation.

IV.1.1 Études diagnostiques

L'étude de Golden et al. (41) avait pour objectif d'analyser les patients ayant une histoire clinique compatible avec une allergie aux venins d'hyménoptères, avec des tests cutanés négatifs. Le test de référence utilisé était un test de provocation réalisé de manière non systématique. Les patients ont été sélectionnés par l'histoire clinique, puis par la réalisation de tests cutanés et de dosages des IgE spécifiques. Parmi 307 patients ayant une histoire clinique compatible avec une allergie aux venins d'hyménoptères, 99 avaient des tests cutanés négatifs dont 43 avaient un dosage d'IgE spécifiques positif. Trente-sept de ces 43 patients ont eu un test de provocation contre 14 des 56 patients dont tout le bilan était négatif. Onze tests de provocation ont été positifs dont 9 avec des IgE spécifiques. Cette étude a conclu à l'intérêt des dosages des IgE spécifiques chez ces patients ayant une histoire clinique évocatrice (réaction systémique) et des TC négatifs. Cette étude avait pour limite le faible nombre de tests de provocation chez les patients dont les TC et les dosages d'IgE spécifiques étaient négatifs. En cas d'histoire compatible avec une réaction systémique associée à des tests cutanés négatifs, les auteurs de cette étude ont recommandé la répétition des tests cutanés, surtout si le dosage des IgE spécifiques est positif.

IV.1.2 Recommandations

Les **recommandations de la *Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology* (42)** ont fait le point sur l'état des connaissances concernant les allergies aux piqûres d'insectes. Elles ont conclu que le diagnostic d'allergie aux hyménoptères reposait sur l'analyse de l'histoire clinique, puis, si une immunothérapie est envisagée sur la réalisation de tests cutanés (prick-tests puis au besoin IDR).

Ces recommandations ont précisé que les dosages d'IgE spécifiques étaient moins sensibles que les tests cutanés (dosages d'IgE positifs chez 80 % des patients ayant des TC positifs). Elles ont conclu à l'intérêt des dosages d'IgE spécifiques chez les patients ayant une histoire clinique évocatrice et des TC négatifs. En cas de positivité des d'IgE spécifiques, de nouveaux tests seront alors recommandés.

IV.2. Autres insectes

Aucune étude portant sur les allergies aux autres insectes n'a pu être identifiée.

V. ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE

Quatre publications ont été étudiées dont 1 recommandation et 3 études diagnostiques.

V.1 Recommandations

Recommandations de la *Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology* (46)

Ces recommandations ont fait le point sur l'état des connaissances concernant l'hypersensibilité médicamenteuse, cette mise au point s'adressait aux médecins qui prennent en charge des patients présentant une suspicion d'anaphylaxie médicamenteuse.

Méthodologie :

Étude critique de la littérature puis recueil d'avis d'experts.

Recommandations :

Les conclusions et recommandations correspondaient aux informations analysées, elles étaient claires et précises, adaptées à la pratique clinique quotidienne et aux cibles.

Le texte a été revu et validé par des membres des différentes sociétés savantes.

Dans ces recommandations, les dosages des IgE spécifiques n'ont été abordés que pour les pénicillines : déterminant majeur. Ces tests étaient considérés comme moins sensibles que les TC. Leur positivité permettait de « suggérer » le diagnostic d'allergie aux pénicillines. Un test négatif ne permettait pas d'exclure le diagnostic (déterminant mineur non exploré). Les TC étaient la référence pour le diagnostic de l'allergie médicamenteuse et le restaient après étude de l'histoire clinique.

Pour les autres médicaments, les tests diagnostiques étaient moins standardisés.

V.2. Études diagnostiques

Étude de Prieto López et al. (43).

Elle a évalué les performances diagnostiques de l'HC, des TC (prick-tests et IDR) et dosage des IgE spécifiques voire tests épicutanés chez 750 patients présentant une suspicion d'allergie aux **β-lactamines**.

Méthodologie :

Étude prospective de 1983-1987, recueil de l'HC : puis réalisation de TC (prick-tests) et dosage des IgE spécifiques voire tests épicutanés suivant la clinique (manifestation retardée). En cas de positivité d'un des tests, le diagnostic d'allergie était retenu.

En cas de bilan négatif un TP était réalisé ; si celui-ci était positif le diagnostic d'allergie était retenu.

En cas de TP négatif ; le bilan allergologique précédent était à nouveau réalisé.

En cas de positivité d'un des tests le diagnostic d'allergie était retenu.

En cas de bilan négatif un nouveau TP était réalisé ; si celui-ci était positif le diagnostic d'allergie était retenu. Le diagnostic d'allergie devait être confirmé par un TP.

Tests réalisés : prick-tests et IDR : TC : PPL, MDM, ampicilline, tests épicutanés : peni G, céphalothine, ampicilline, dosage des IgE spécifiques : méthode A et après 1985 : méthode B : pénicilline G et V.

Paramètres analysés : sensibilité, spécificité, VPP, VPN, efficacité diagnostique.

Prévalence : sur 750 patients : 49 diagnostics (6,5 %) d'allergie ont été retenus : 41 de chronologie immédiate (83,6 %) et 8 de façon retardée (16,3 %). À noter 9 faux positifs (non conformés par TP).

Résultats :

Sur 750 patients, 713 TP ont été réalisés dont 701 pour bilan allergologique initial négatif). Sur ces 701 patients : il a été observé 1 TP positif de façon immédiate, et 8 de façon retardée dont 4 ont eu des tests épicutanés positifs.

	IgE ≥ 0,35	PPL	MDM	Peni	Ampi	IgE/PPL	IgE/PPL /MDM	IgE/PPL /MDM/Peni	IgE/PPL/MDM/ Peni/Ampi
Sensibilité	80 %	80 %	31 %	24 %	29 %	82,5 %	92 %	92 %	97 %
Spécificité	100 %	98 %	99 %	99 %	99 %	98,7 %	98,5 %	98,5 %	98 %
VPP	100 %	78 %	65 %	71 %	70 %	79 %	79 %	79 %	80 %
VPN	98 %	98 %	96 %	95 %	96 %	99 %	99,5 %	99,5 %	99,8 %
Efficacité diagnostique	98 %	97 %	95 %	95 %	95 %	97 %	98 %	98 %	98 %

Les auteurs ont conclu que l'utilisation combinée de ces méthodes de diagnostic a permis d'aboutir au diagnostic dans 97,5 % des cas. Dans les manifestations retardées, les tests épicutanés permettaient d'aboutir au diagnostic dans 50 % des cas.

Remarque : le changement de technique de dosage des IgE spécifiques en cours d'étude a rendu délicat l'évaluation de ces dosages.

Les seuils des TC positifs n'ont pas été exposés.

Peut-on exclure que la nouvelle exposition au médicament n'ait pas induit de nouvelles allergies ?

Étude de Blanca et al. (44).

Elle a évalué les performances diagnostiques des dosages des IgE spécifiques vis-à-vis de l'amoxicilline et de la pénicilline G (méthode C) par rapport aux TC.

Méthodologie : 129 patients ; référence : histoire clinique et résultats des TC (prick-tests et IDR).

Groupe 1 : réaction immédiate aux pénicillines et TC positifs à l'amoxicilline et à une autre pénicilline : 19 patients ;

Groupe 2 : réaction immédiate aux pénicillines et TC positifs le deuxième : tests cutanés à l'amoxicilline de façon isolée : 29 patients ;

Groupe 3 : réaction immédiate aux pénicillines et TC tous négatifs : 26 patients ;

Groupe 4 : réaction retardée aux pénicillines et TC tous négatifs : 25 patients ;

Groupe 5 : aucune réaction aux pénicillines et TC tous négatifs.

Tests réalisés : dosages des IgE spécifiques vis-à-vis de l'amoxicilline et de la Pénicilline G (méthode C $\geq 0,35$).

Prévalence : 74 malades/129 = 57 %.

Paramètres analysés : sensibilité, spécificité.

Résultats :

groupe 1 - IgE positives : pénicilline G 68 %, amoxicilline 53 %, association des deux dosages 74 %.

groupe 2 - IgE positives : pénicilline G 10 % ; amoxicilline 41 %.

groupe 3 - IgE positives : pénicilline G 31 %, amoxicilline 38 %.

groupe 4 - un patient ; IgE positives : amoxicilline 4 %

groupe 5 - un patient ; IgE positives : pénicilline G 3 %

	Sensibilité	Spécificité
Pénicilline G	32 %	98 %
Amoxicilline	43 %	98 %
Pénicilline G et Amoxicilline	50 %	96 %

Sensibilité Pénig et Amoxicilline : 74 % pour le groupe 1 et 41 % pour le groupe 2.

L'auteur a conclu à l'intérêt de combiner les TC et les dosages des IgE spécifiques aux différents déterminants en particulier en cas d'HC en faveur d'une allergie avec des TC négatifs.

Remarques :

La prévalence très importante de l'allergie pouvait induire un biais dans l'évaluation des performances des dosages des IgE spécifiques. Dans cette étude, la prévalence était de 57 % alors qu'elle était de 6,5 % dans l'étude de Prieto López *et al.* (43).

Des dosages étaient positifs dans le troisième groupe (tests cutanés négatifs). Les délais de test après l'incident anaphylactoïde dans le troisième groupe étaient très supérieurs (440 jours en moyenne contre 136 et 160 jours pour les groupes 2 et 3) aux autres groupes (bilans faussement négatifs ?) En revanche dans ce groupe, tous les dosages négatifs correspondaient à des bilans réalisés dans des délais considérés comme normaux pour réaliser ces tests. Huit des 11 dosages d'IgE spécifiques positifs étaient des bilans tardifs. Les dosages d'IgE spécifiques pourraient donc être utiles afin de compenser les tests cutanés faussement négatifs surtout en cas de bilan tardif.

Étude de Patriarca *et al.* (45).

Elle a évalué la persistance de tests positifs (prick-tests, IDR et dosages d'IgE spécifiques) dans le temps.

Méthodologie : 63 patients allergiques aux pénicillines : 48 patients avaient des TC (prick-tests ou IDR : PPL, Pénig, MDM, Ampicilline, Amoxicilline, Céphaloridine) positifs dont 30 avaient également des dosages d'IgE spécifiques positifs (pénig et péniv) par la méthode A. Quinze patients avaient des tests épicutanés positifs (Pénicilline, Ampicilline, Amoxicilline, Céphaloridine). Un contrôle des sensibilisations a été effectué à 6 ans. Il n'y avait pas de groupe contrôle : la sensibilisation mise en évidence à 6 ans a été comparée à l'état initial.

L'analyse statistique a utilisé un test du CHI 2.

Conclusion :

28 TC à lecture immédiate (58,3 %) sur 48 étaient négatifs à 6 ans, 13 dosages d'IgE spécifiques (43,3 %) sur 30 s'étaient négativés et un patch-test (6,7 %) sur 15. Les seules différences significatives ont été observées entre les tests à lecture immédiate (TC et dosages d'IgE spécifiques) et les patch-tests.

L'auteur a conclu que les tests pouvaient se négativer dans le temps. Des tests négatifs n'excluaient pas une allergie vraie.

Remarque : cette étude a illustré la « négativation » des TC et dosages d'IgE spécifiques dans le temps. Si des guérisons étaient possibles parmi ces tests négatifs, on ne pouvait exclure que des patients restent authentiquement allergiques.

VI. RÉACTIONS PER-OPÉRATOIRES

Aucune revue ou étude diagnostique n'a été retenue en raison de la faible qualité méthodologique des publications.

VII. ALLERGIES PROFESSIONNELLES

Les allergies aux protéines du latex ont été traitées dans un autre chapitre.

Les études diagnostiques n'ont pu être retenues : les techniques de dosage des IgE étaient non commerciales et donc non utilisables en pratique. Une seule recommandation (51) a été jugée méthodologiquement valide.

Recommandation de la *Canadian Thoracic Society* (51)

Objectif précisé, s'adresse aux médecins traitants, du travail, pneumologues et allergologues et concerne l'asthme professionnel.

La méthodologie est explicitée : revue de la littérature (MEDLINE 1988 à 1996), niveau de preuve et groupe d'experts.

Analyse : les conclusions correspondent aux informations analysées, les recommandations sont claires, et adaptées à la pratique quotidienne.

Conclusion :

Concernant les étapes du diagnostic :

L'histoire clinique n'est pas suffisante, il faut donc

- diagnostiquer l'asthme puis
- établir la relation entre l'exposition professionnelle et l'asthme
 - par des TC et/ou dosages d'IgE si ces examens sont disponibles (pas de niveau de preuve) ou
 - mesure de débits expiratoires de pointe (quatre fois par jour, sur plusieurs semaines de travail et au repos) et/ou recherche d'hyperréactivité bronchique non spécifique au travail et au repos
 - enfin des tests de provocation à l'allergène en laboratoire peuvent être proposés (niveau de preuve 3A).

Concernant les dosages d'IgE : comme pour les TC, un test positif ne signifie pas allergie. Peu de tests sont disponibles pour les molécules de faible poids moléculaire.

VIII. CONJONCTIVITES ALLERGIQUES

Aucune étude portant sur les dosages d'IgE dans les conjonctivites allergiques n'a pu être retenue en raison de faiblesses méthodologiques.

IX. AUTRES CAS (PARASIToses, LIQUIDE SÉMINAL, ETC.)

Aucune étude en rapport avec ces autres domaines n'a pu être analysée en raison des faiblesses méthodologiques de la littérature concernée.

ANNEXE III. ÉTUDES NON RETENUES

I. ARTICLES GÉNÉRAUX

I.1. Recommandations

American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, 1993 (57).
Ne concerne pas le dosage des IgE.

Royal College of Physicians, Royal College of Pathologists, 1995 (58).
Recommandation du *Royal College of Physicians and Royal College of Pathologists*.

American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, 1997 (59).
Ne concerne pas le dosage des IgE.

Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology : Joint Council of Allergy Asthma and Immunology, American Academy of Allergy Asthma and Immunology, American College of Allergy Asthma and Immunology, 1998 (60).
Méthodologie pour l'élaboration de ces recommandations non exposée, aucune référence ; bel arbre décisionnel issu de sociétés savantes prestigieuses : AAAAI, ACAAI et JCAAI.

American Academy of Allergy and Immunology, 1992 (61).
Recommandation de l'*American Academy of Allergy and Immunology*
Méthodologie non présentée dans cet article.

American College of Physicians, 1989 (62).
Recommandation de l'*American College of Physicians*
La méthodologie pour la mise au point de cette recommandation n'est pas exposée.

Heddle et Tao, 2002 (63).
Guideline pour les TC.

I.2. Revues

VanArsdel et Larson, 1989 (64).
Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Constable *et al.*, 1991 (65).
Concerne les tests multiallergènes séparés. Ne concerne pas directement le dosage des IgE.

Lopez *et al.*, 1992 (66).
Ne concerne pas le dosage des IgE.

European Academy of Allergology and Clinical Immunology, 1993 (67).
Ne concerne pas le dosage des IgE.

Salkie, 1994 (68).
Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Sanz *et al.*, 1996 (69).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Kay, 1998 (70).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Poon *et al.*, 1998 (71).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Rancé et Dutau, 1999 (72).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Didier *et al.*, 2000 (73).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Yunginger *et al.*, 2000 (74).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Concerne les dosages des IgE dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques.

Reprise entre autre des valeurs seuil de l'article de Sampson et Ho, 1997 (15).

Intérêt de connaître une sensibilisation précoce aux protéines d'œuf : risque de survenue ultérieure de manifestations allergiques respiratoires majoré.

Ardelean-Jaby *et al.*, 2000 (75).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée, ne concerne pas le dosage des IgE.

Yman, 2001 (76).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Tripathi et Patterson, 2001 (77).

Ne concerne pas le dosage des IgE.

Chabane et de Loye, 2003 (78).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Sabbah *et al.*, 2002 (79).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Rancé *et al.*, 2002 (80).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Ahlstedt, 2002 (81).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Jonathan et Guinnepain, 2002 (82).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Hamilton et Adkinson, 2003 (83).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Grosshans, 2003 (84).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Collet et Didier, 2003 (85).
Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Devouassoux, 2003 (86).
Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Høst et Halcken, 2003 (87).
Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Emanuel, 2003 (88).
Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Dolen, 2003 (89).
Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Sicherer, 2003 (90).
Revue concernant les articles parus entre 2001 et 2002 dans le *Journal of Allergy and Clinical Immunology* et traitant de l'anaphylaxie alimentaire, médicamenteuse et due aux venins.
Cet article ne concerne pas spécifiquement les dosages d'IgE.

Høst *et al.*, 2003 (91).
Ne concerne pas la place des dosages des IgE. Concerne la prise en charge allergologique de l'enfant.
Les TC et les dosages des IgE semblent interchangeable et seraient à associer en cas de discordance entre la clinique et une de ces deux techniques.

Amsler, 2003 (92).
Objet de la revue : bilan allergologique et urticaire chronique.
Conclusion : l'allergie alimentaire est rarement en cause, la sensibilisation aux aéroallergènes n'a pas fait la preuve dans la survenue d'une urticaire chronique.
Les dosages d'IgE ne sont donc pas spécifiquement abordés dans cette revue.

Lees, 2004 (93).
Concerne l'allergologie et Internet.

Tao et Hedde, 2001 (94).
Concerne les investigations chez l'atopique : aucune méthodologie.

Hamilton et Kagey-Sobotka, 2000 (95).
Concerne les tests *in vitro* dans les pathologies Ige médiées : aucune méthodologie.

I.3. Études diagnostiques

Hansen *et al.*, 1992 (96).
Valeur prédictive des dosages d'IgE du sang de cordon quant à la survenue d'une maladie atopique. Pas d'application pratique.

Julge *et al.*, 2001 (97).
Valeur prédictive des dosages d'IgE et des TC quant à la survenue d'une maladie atopique. Pas de notion de Se, Sp, VPP, VPN...

Kerkhof *et al.*, 2003 (98).

Concerne une évaluation des IgE totales. Ne concerne pas le dosage des IgE.

Brock Williams *et al.*, 2003 (99).

La référence est constituée par les TC et le dosage des IgE, les performances de l'interrogatoire et de l'examen clinique sont alors analysées par rapport à cette référence. Il existe des discordances.

Pas d'évaluation des performances respectives des TC et des dosages de IgE.

Dreborg, 1992 (100).

Ne concerne pas les performances de dosages des IgE mais la standardisation des allergènes utilisés.

Nielsen *et al.*, 1992 (101).

Concerne un test multiallergènes séparés. Ne concerne pas directement le dosage des IgE.

Kulig *et al.*, 1998 (102).

Suivi d'une cohorte d'enfants ; le diagnostic précoce d'une sensibilisation aux allergènes alimentaires constitue un facteur prédictif de grande valeur quant à la survenue ultérieure d'une allergie respiratoire.

Cet article ne concerne donc pas directement les dosages des IgE.

Nickel *et al.*, 2002 (103).

Ne concerne pas les performances des dosages des IgE.

I.4. Éditorial

Éditorial de Muñoz-López, 1998 (104).

Article non retenu

II. ALLERGIE ALIMENTAIRE

II.1. Recommandations

Recommandation de l'*American Gastroenterological Association*, 2001 (105).

Méthodologie pour l'élaboration de ces recommandations non exposées mais sans doute en rapport avec la revue identifiée par ailleurs (106). Ces recommandations ne définissent pas la place des dosages des IgE par rapport aux TC.

II.2. Revues

Sachs et Yunginger, 1991 (107).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Sampson et Metcalfe, 1992 (108).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée, ne concerne pas particulièrement les dosages des IgE.

Chandra, 1992 (109).

Revue générale qui concerne l'allergie alimentaire. Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Ebbeling et Bahna, 1992 (110).

Revue générale qui concerne l'allergie alimentaire. Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Moneret-Vautrin *et al.*, 1993 (111).

Revue générale qui concerne l'allergie alimentaire. Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Kanny et Moneret-Vautrin, 1994 (112).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Moneret-Vautrin et Kanny, 1996 (113).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Bischoff *et al.*, 1997 (114).

COLAP (*Colonoscopic allergen provocation*) : méthode alternative aux TPO ????

Williams et Bock, 1999 (115).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée, concerne les TC et les TPO.

Sampson, 1999 (116).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Sicherer, 1999 (117).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée. Revue qui traite de l'indication des TPO.

American Gastroenterological Association, 2001 (106).

Revue concernant l'allergie alimentaire. La méthodologie semble irréprochable mais une seule technique de dosage des IgE est citée, c'est une technique historique assez ancienne et qui n'est plus utilisée couramment. Article non retenu.

Dutau, 2000 (118).

Ne concerne pas les dosages des IgE.

Sampson et Anderson, 2000 (119).

Ne concerne pas la place des dosages des IgE dans le diagnostic de l'allergie alimentaire. Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Bock, 2000 (120).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Moneret-Vautrin *et al.*, 2000 (121).

Ne concerne pas les dosages des IgE.

Williams, 2001 (122).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

James, 2001 (123).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Sicherer, 2001 (124).

Ne concerne pas les dosages des IgE.

Martorell Aragonés *et al.*, 2001 (125).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Ebo et Stevens, 2001 (126).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Bahna, 2003 (127).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Frémont, 2002 (128).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Dubuisson *et al.*, 2002 (129).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée, ne concerne pas particulièrement les dosages des IgE.

Niggemann, 2002 (130).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Sampson, 2002 (131).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Ahlstedt *et al.*, 2002 (132).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée. Cette revue concerne la place des dosages des IgE dans le diagnostic des allergies au lait de vache.

Remarque : les TPO ne permettent pas de distinguer les intolérants des allergiques, ils ne constituent donc pas un « gold-standard » absolu. Variabilité des valeurs seuil en fonction de l'âge et de la symptomatologie des patients.

Moneret-Vautrin, 2002 (133).

Ne concerne pas les dosages des IgE.

Eigenmann, 2003 (134).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Fogg et Spergel, 2003 (135).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Revue générale qui traite de l'allergie alimentaire.

Molkhou, 2003 (136).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée, ne concerne pas les dosages des IgE.

Wüthrich et Schmid-Grendelmeier, 2003 (137).

Ne concerne pas les dosages des IgE.

Agne *et al.*, 2003 (138).

Cette revue concerne l'allergie au sésame : « sensibilité du dosage des IgE médiocre et spécificité non évaluée » mais les chiffres de Se ne sont pas donnés.

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Roux *et al.*, 2003 (139).

Cette revue concerne les allergènes de la noisette.

Gordon, 2003 (140).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Crespo et Rodriguez, 2003 (141).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Se, Sp, VPP, VPN présentes.

Moneret-Vautrin, 2003 (142).

Cette revue concerne les urticaires chroniques d'origine alimentaire.

« La recherche systématique d'IgE spécifiques n'est pas recommandable en première intention ».

Moneret-Vautrin *et al.*, 2003 (143).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Ortolani *et al.*, 1997 (144)

Revue générale concernant le diagnostic de l'allergie alimentaire.

La méthodologie de cette revue n'est pas exposée.

II.3. Études diagnostiques

Foglé-Hansson et Bende, 1993 (145)

Concerne l'allergie à la noisette : Se, Sp, VPP, VPN pour les dosages des IgE ne sont pas exposés.

Crespo *et al.*, 1994 (146).

Se, Sp, VPP, VPN pour les dosages des dosages des IgE ne sont pas exposées.

Roger *et al.*, 1994 (147).

Concerne les performances respectives du CLA® (test multiallergènes séparés) et de la méthode C *versus* TPO mais pas de notion de Se, Sp, VPP, VPN...

Hansen *et al.*, 1996 (148).

Étude concernant le poisson avec 8 malades *versus* 30 témoins.

Norgaard *et al.*, 1995 (149).

Article non retenu : concerne le diagnostic de l'allergie au lait de vache et à l'œuf. 21 patients qui présentent une suspicion d'allergie au lait et/ou à l'œuf : 9 TPO positifs sur 15 suspicions d'allergie à l'œuf et 4 allergies au lait confirmées par TPO sur 11 suspicions. Effectif trop faible.

Fiocchi *et al.*, 1995 (150).

Se, Sp, VPP, VPN pour les dosages des IgE ne sont pas exposées. Les effectifs de cette étude sont réduits : 16 enfants.

Ispano *et al.*, 1996 (151).

Article non retenu : Se, Sp, VPP et VPN communiquées mais trop faibles prévalences : 31 allergiques alimentaires, 18 non allergiques alimentaires et 10 témoins. Par exemple pour le blanc d'œuf la prévalence était de 41 % chez 17 patients.

Rancé *et al.*, 1997 (152).

Objectifs clairement définis : comparaison des performances respectives des prick-tests (aliments natifs et extraits) et les dosages des IgE pour le diagnostic d'allergie alimentaire (lait de vache, blanc d'œuf, jaune d'œuf, et arachide) avec comme référence le TPO (simple aveugle) ou le TPL à l'aliment non systématique (209 TPL ou TPO).

Méthodologie :

430 patients présentant une suspicion d'allergie alimentaire immédiate et 2 189 témoins (eczéma atopique, asthme, urticaire ou œdème avec des TC négatifs). Prick-tests aux aliments natifs et aux extraits commerciaux et dosage des IgE par méthode ??? (351 dosages).

Fréquence de la maladie : ?

Définition des sujets témoins : 2 189 témoins (eczéma atopique, asthme, urticaire ou œdème avec des TC négatifs).

Résultats : analyse en aveugle ?

Se, Sp, VPP, VPN, pour les dosages des IgE ne sont pas exposées

Utilité clinique : oui

de Waard-van der Spek *et al.*, 1998 (153).

SAFT autre méthode alternative de diagnostic en allergie alimentaire.

Jenkins et Vickers, 1998 (154).

Se, Sp, VPP, VPN pour les dosages des IgE ne sont pas exposées.

Eigenmann et Sampson, 1998 (155).

Concerne les performances des TC *versus* TPO. Article non retenu.

Helbling *et al.*, 1999 (156).

Concerne l'allergie au poisson : la VPP des TC est de 73,8 %, celle des dosages des IgE de 73,3 % par rapport à un TPO en double aveugle, les VPN sont respectivement de 100 % et de 33 %. Seulement 19 TPO en double aveugle ont été réalisés.

Armstrong et Rylance, 1999 (157).

Concerne l'allergie à la noisette. Se, Sp, VPP, VPN pour les dosages des IgE ne sont pas exposées.

Sicherer *et al.*, 2000 (158).

Ne concerne pas les dosages des IgE. Mais les doses seuil de réponse aux TPO.

Sporik *et al.*, 2000 (159).

Ne concerne pas les dosages des IgE.

Reibel *et al.*, 2000 (160).

Ne concerne pas directement les dosages des IgE mais les TPO.

Sharman *et al.*, 2001 (161).

Se, Sp, VPP, VPN pour les dosages des IgE ne sont pas exposées.

Caffarelli et Petroccione, 2001 (162).

Concerne les performances des TPO qui peuvent être faussement négatifs. Article non retenu car ne concerne pas le dosage des IgE.

Kagan *et al.*, 2003 (163).

Concerne les performances des TC pour le diagnostic de l'allergie à la noisette. Ne concerne donc pas les dosages des IgE.

Article non retenu.

Strömberg, 2002 (164).

Concerne les performances des PT, APT avec pour référence les TPO dans le diagnostic de l'allergie alimentaire. Ne concerne donc pas les dosages des IgE.

Article non retenu.

Cantani et Micera, 2003 (165).

Concerne les performances des PT, et des dosages avec pour référence les IgE chez des enfants atopiques. Il n'y a pas de TPO, pas de VPP ni de VPN.

Article non retenu.

Rancé *et al.*, 2002 (166).

Traite de l'allergie aux hydrolysats de protéines de lait de vache. Ne concerne pas les dosages des IgE.

Crespo *et al.*, 2002 (167)

Concerne les allergies croisées : pollens/rosacées.

Pas de notion de Se, Sp, VPP, VPN...

Armentia *et al.*, 2002 (168)

Ne concerne pas les dosages des IgE. Mais les allergènes de céréales.

Schocker *et al.*, 2004 (169).

Ne concerne pas les dosages des IgE mais la mise en évidence d'un allergène majeur de la noisette.

Fleischer *et al.*, 2003 (170).

Pas de notion de Se, Sp, VPP, VPN...

Ebo *et al.*, 2003 (171).

Pas de notion de Se, Sp, VPP, VPN...

Guenel *et al.*, 2004 (172).

Résumé de poster qui traite des performances des dosages des IgE pour l'œuf avec comme référence le TPO, peu de précision.

Pas de notion de Se, Sp, VPP, VPN...

Morisset *et al.*, 2003 (173).

Concerne la moutarde,

Les Se, Sp, VPP et VPN ne sont pas présentées.

Akkerdaas *et al.*, 2003 (174).

Cette étude concerne la variabilité des allergènes présents dans les différents dosages commerciaux d'IgE. Ces variations peuvent donc expliquer des variations de résultats entre les différentes techniques de dosage (30 patients). Les Se, Sp, VPP et VPN des différents dosages ne sont pas présentées.

Étude de Kotaniemi-Syrjänen *et al.*, 2003 (175).

Étude non retenue car traitant de la valeur pronostique des dosages d'IgE chez des enfants de moins de 2 ans hospitalisés pour un épisode de dyspnée sibilante quant à la survenue ultérieure (7 à 8 ans plus tard) d'un asthme allergique.

Étude de Majamaa *et al.*, 1999 (176).

Étude comparant les performances respectives des prick-tests (PT avec de la farine), des patch-tests (APT à la farine) et des dosages des IgE (méthode C) dans le diagnostic de l'allergie à la farine, avec comme référence le TPO à l'aliment en double aveugle *versus* placebo.

Étude non retenue compte tenu du faible effectif des patients inclus.

Étude de Niggemann *et al.*, 2000 (177).

Équipe identique à l'étude de Roehr *et al.*, 2001 (16) et travail très proche.

Comparaison des performances respectives des prick-tests (PT), des patch-tests (APT) et des dosages des IgE pour le diagnostic d'allergie alimentaire retardée (lait de vache, blanc d'œuf, farine de blé et lait de soja) avec comme référence le TPO à l'aliment en double aveugle *versus* placebo qui n'a pas été systématique (76/133).

Étude non retenue étant donné le nombre modeste de patients ayant des TPO positifs avec des manifestations retardées.

Étude de Moneret-Vautrin *et al.*, 2003 (178).

Comparaison des performances respectives des prick-tests, patch-tests et des dosages des IgE (farine de blé, gluten) pour le diagnostic d'allergie au blé et gluten, avec comme référence le TPO (précédés par des TPL) à l'aliment en double aveugle *versus* placebo pour l'adulte, et simple aveugle pour l'enfant.

Étude non retenue car VPP et VPN des dosages d'IgE spécifiques non communiquées.

Étude de Sampson, 2001 (179).

Étude non retenue car l'objectif était de représenter un risque d'allergie sous forme de courbes.

III. ALLERGIE RESPIRATOIRE

III.1. Recommandations

Recommandations de la *Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology* sur le diagnostic et le traitement de la rhinite en 1998 (180).

Méthodologie non explicitée.

Processus de validation non mentionné.

Conclusion : l'interrogatoire est la phase la plus importante du diagnostic, puis les TC sont réalisés en raison de leurs avantages : simplicité, réalisation facile, rapidité et performance (pour les précisions sur les examens *in vitro*).

Étude de Bourrier, 1999 (181).

Méthodologie non précisée.

Cible : pédiatres ?

Conclusions : stratégie diagnostique composée de l'interrogatoire puis de TC, d'examens biologiques dans un troisième temps, et enfin si besoin de tests de provocation. Argumentaire sur les dosages des IgE spécifiques non étayé.

Étude de Didier *et al.*, 1998 (182).

Méthodologie non précisée.

Cible : allergologues ?

Contexte de ces recommandations non précisé.

Conclusions : Interrogatoire puis TC (méthode la plus sensible et la moins coûteuse) et examens biologiques dans un troisième temps dont les dosages des IgE spécifiques (sensibilité de 70 à 90 %). Les examens de troisième génération sont plus performants. Argumentaire sur les dosages des IgE spécifiques peu étayé.

Recommandations de la *Japanese Society of Allergology*, 1995 (183).

Les dosages des IgE spécifiques ne sont que peu abordés.

Recommandations de Selner *et al.*, 1999 (184).

Ces recommandations concernent les dosages des IgE et TC dans le diagnostic des maladies respiratoires avec étude de la place de ces examens pour le spécialiste et le généraliste. Il s'agit d'avis d'experts. Méthodologie non précisée.

III.2. Études diagnostiques

Études diagnostiques ne concernant pas les dosages des IgE spécifiques : publications de Rhodes *et al.*, 2001 (185), Jansen *et al.*, 1999 (186), Graif *et al.*, 2002 (187), Celedón *et al.*, 2004 (188), Lehrer *et al.*, 2004 (189), Gungor *et al.*, 2004 (190), Cote *et al.*, 1990 (191), Corey *et al.*, 1991 (192), Simola et Malmberg, 2000 (193).

Étude de Kang *et al.*, 1992 (194).

Étude faite avec des réactifs de 1^{re} génération.

Étude de Boccagni *et al.*, 1994 (195).

Objectifs clairement définis : comparaison des performances respectives de 4 techniques de dosage d'IgE de (A, C, F et G) avec comme référence l'histoire clinique et les TC pour les aéroallergènes et l'histoire clinique confirmée par un test de provocation à l'aliment avec la notion d'un dosage d'IgE positif.

La réalisation non systématique des dosages d'IgE chez les malades a pu diminuer le nombre de faux positifs et donc augmenter la spécificité du test.

La définition des malades et des sujets sains était différente entre les aéroallergènes et les trophallergènes. Pas de réalisation de TC pour ces derniers allergènes.

La technique G était peu reproductible, son efficacité diagnostique était moins bonne. Le nombre de tests réalisés par allergène n'a pas été mentionné, il n'a donc pas été possible de savoir si les chiffres de se, Sp et efficacité diagnostique étaient calculés sur un nombre significatif de sérums.

Il aurait été souhaitable de ne pas mélanger les allergènes.

L'étude de Plebani *et al.*, 1995 (196) a comparé les performances respectives d'une méthode de dosage des IgE spécifiques (C) et des TC. Le test de référence était le TC. Les nombreux résultats à 100 % de cette étude sont suspects.

L'étude de Gleeson *et al.*, 1996 (197) a comparé les performances des dosages d'IgE spécifiques (C) au test de référence constitué par les TC chez 167 patients atopiques (asthme, rhinite...).

Test de référence : acarien mixte (D pter, D far), moisissures (A alt, A fum, Hormodendrum, Pénicillium mix), graminées (paturin, féтуque, dactyle, seigle, agrostide, phléole) et chat. Étude non retenue en raison de comparaisons de TC mix avec des IgE unitaires.

L'étude de Crobach *et al.*, 1998 (198) a comparé les performances respectives du recueil de l'histoire clinique, d'une technique de dosage d'IgE spécifiques et des TC

pour le diagnostic étiologique de la rhinite allergique. La nature des allergènes testés n'a pas été précisée dans la méthodologie.

Étude de Schäfer *et al.*, 2003 (199).

Étude prospective : valeur des TC des dosages des IgE spécifiques vis-à-vis de 4 aéroallergènes quant à la survenue dans les trois ans d'une rhinite allergique dans une population pédiatrique.

La référence était un diagnostic clinique de rhinite quelle que soit la cause de la rhinite.

Étude de Koskela *et al.*, 2003 (200).

Objectifs clairement définis : comparaison des performances respectives de différentes méthodes diagnostiques (TC, dosage des IgE, mesure du NO exhalé, recherche d'une hyperréactivité bronchique non spécifique) de l'allergie aux squames de bovins avec comme référence le test de provocation bronchique de l'allergène. Seules les performances des TC et des dosages des IgE ont été présentées.

Méthodologie : 37 fermiers ayant une suspicion d'asthme allergique aux squames de bovins ; test de provocation bronchique, TC (extrait commercial de squame de bovin) et dosages des IgE (C) : actuellement il n'y a pas d'extrait commercial de bovin disponible en France (en raison du risque d'encéphalopathie spongiforme bovine). Cette étude n'est donc pas extrapolable à la France.

L'étude de Pastorello *et al.*, 1995 (201) a établi des valeurs seuil pour les dosages d'IgE spécifiques (C) et des TC qui permettent de distinguer les malades des non malades (rhinite ou asthme). Cette étude n'a pas été retenue en raison d'un regroupement en allergènes saisonniers qui n'avait que peu d'intérêt : il comportait des allergènes de familles botaniques très différentes qui étaient saisonniers en France, mais pas forcément dans d'autres pays.

Étude de Söderström *et al.*, 2003 (202).

Objectifs clairement définis : nouvelle étude statistique d'une étude multicentrique prospective publiée en 1998 (203) dont 4 groupes de malades sur 6 (les deux études rétrospectives ne faisant pas l'objet de ce nouveau travail) ont été retenus. Étude de la valeur des dosages des IgE vis-à-vis de 14 aéroallergènes par rapport au diagnostic d'allergie retenu. Les dosages vis-à-vis des trophallergènes réalisés initialement n'ont pas été utilisés dans cette publication. Étude non retenue en raison de variations importantes pour un même allergène entre les différents centres en particulier pour les acariens dans le centre 2, pour le chat dans le centre 1. Pour certains allergènes (*Alternaria* et plantain), la prévalence de l'allergie est très faible, la valeur de ces dosages est donc relative. Des allergènes n'ont été étudiés que dans un centre (cheval, grass mix, pariétaire et plantain), les performances retrouvées n'étaient donc pas comparées à d'autres centres.

Étude de Bertel *et al.*, 2001 (204).

Concerne la valeur des tests de provocation conjonctivale avec sélection des patients par l'histoire clinique et les dosages d'IgE spécifiques.

Pas d'évaluation de la valeur des dosages d'IgE spécifiques.

Étude de Levine *et al.*, 1998 (205).

Comparaison de la corrélation entre les résultats de multitest cutanés et les dosages des IgE spécifiques en classes. Les multitest cutanés ne sont pas utilisés et les résultats en classes ne font pas l'objet de notre étude.

Étude de Corey *et al.*, 1995 (206).

Comparaison entre 2 techniques de dosage des IgE spécifiques A et C par rapport aux TC comme référence avec utilisation de courbes ROC. Seul le cumul des résultats est présenté avec des produits allergisants très différents (lait, et 26 aéroallergènes).

Ownby et Bailey, 1986 (207).
Pas de notion de Se, Sp, VPP, VPN...

Cvitanovic *et al.*, 1989 (208).
Pas de notion de Se, Sp, VPP, VPN...

Wood *et al.*, 1990 (209).
Objet de l'étude : comparaison des performances d'un test d'orientation avec des dosages unitaires d'IgE.

Köhl et Debelic, 1991 (210).
Concerne le Phadiatop® (test multiallergènes mélangé). Ne concerne pas directement le dosage des IgE.

Hamburger *et al.*, 1991 (211).
Objet de l'étude : comparaison des performances d'un test d'orientation avec des dosages unitaires d'IgE.

Abreu Nogueira *et al.*, 1994 (212).
Pas de notion de Se, Sp, VPP, VPN...

Crobach *et al.*, 1994 (213).
Concerne le Phadiatop® (test multiallergènes mélangé). Ne concerne pas directement le dosage des IgE.

Plebani *et al.*, 1995 (214).
Comparaison des performances respectives de deux techniques de dosage d'IgE.
Pas de détail sur les performances des deux tests pour chacun des allergènes testés.

Crameri *et al.*, 1996 (215).
Concerne des dosages d'IgE recombinants d'*Aspergillus*.
Les Se, Sp, VPP et VPN ne sont pas présentées.

Sasai *et al.*, 1996 (216).
Valeur prédictive des taux d'IgEs à 6 mois de la survenue ultérieure d'une maladie atopique.
Ne nous concerne pas, de plus, des taux inférieurs à 0,35 sont étudiés ce qui n'est pas réalisable en pratique.

Paganelli *et al.*, 1998 (203).
Les Se, Sp, VPP et VPN pour chaque allergène ne sont pas présentées.

Spiwak et Brewczynski, 1998 (217).
Performance des tests de provocation nasale avec les autres moyens diagnostiques.
Pas de notion de Se, SP, VPP ni VPN.

Skov *et al.*, 2000 (218).
Concerne le diagnostic d'aspergillose bronchopulmonaire allergique.

238 patients ayant une fibrose kystique, puis sélection de 10 malades (prélèvement aspergillaire positif, présence de précipitines et IgE augmentées) et 10 sujets contrôles (prélèvement aspergillaire positif, précipitines et IgE normales). Puis évaluation de différents paramètres paracliniques entre ces deux groupes. Effectif trop faible.

Liccardi *et al.*, 2002 (219).

Étude des performances d'une nouvelle technique de dosage d'IgE par rapport aux TC et à C. Pas de notion de VPP, VPN ou prévalence.

Brock Williams *et al.*, 2003 (220).

Comparaison des performances de l'histoire clinique et de l'examen clinique dans le diagnostic de l'allergie respiratoire avec pour référence TC et dosages des IgE, ou histoire clinique et examen clinique avec la connaissance des résultats des TC et dosages des IgE.

et al., 2003 (221).

Article concernant la sensibilisation aux moisissures. La référence est constituée par les TC réalisés avec un premier extrait allergénique. Deux extraits sont utilisés pour les TC ; il existe des différences de réactivité entre les deux extraits.

Pas

Mari, 2003 (222).

Concerne les performances des dosages d'IgE vis-à-vis des allergènes recombinants de la phléole, donc cet article ne concerne pas directement les dosages des IgE « classiques ».

Nepper-Christensen *et al.*, 2003 (223).

Comparaison entre un test à réponse non quantitative par allergène et un dosage d'IgE.

III.3. Revues

Étude de Baldacci *et al.*, 2001 (224).

Revue traitant des outils épidémiologiques comme marqueurs de l'asthme.

Étude de Didier et Têtu, 2003 (225).

Objectifs de la revue clairement exposés.

Procédure de sélection et méthode d'analyse non exposées.

Description des résultats par l'auteur, pas de commentaire sur la validité des études choisies.

Conclusion :

Cette revue traite des examens complémentaires en allergologie respiratoire : pas de hiérarchisation des différents examens entre eux : sensibilité des dosages d'IgE spécifiques : 70 à 90 %.

Les tests cutanés sont la technique la plus pratique, la plus spécifique et la moins coûteuse.

Il faut préférer les dosages d'IgE spécifiques aux tests cutanés en cas de problème cutané, de prise médicamenteuse qui perturbent les tests cutanés, chez les patients non coopérants (prise en compte des aspects psychologiques), pour évaluer les

réactivités croisées au niveau des venins, en post mortem (anaphylaxie, recherche de sensibilisation responsable), en cas d'aspergillose bronchopulmonaire et d'autres parasitoses et quand il existe un risque d'anaphylaxie avec les tests cutanés (allergène non disponible en extrait commercial) et les dernières techniques seraient mieux corrélées à la clinique que les TC.

Revue de Sanz *et al.*, 1996 (69).

Sensibilité et spécificité des dosages des IgE : 85 à 95 %, mais données issues d'un abstract.

Walls, 1989 (226).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Engler et Grant, 1991 (227).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Jean, 1991 (228).

Concerne les tests de provocations.

Mosbech *et al.*, 1991 (229).

Ne concerne pas les dosages des IgE.

Pauli et Bessot, 1992 (230).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée. Concerne l'asthme.

Badhwar et Druce, 1992 (231).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée. Concerne la rhinite.

Fadal, 1992 (232).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Adaptation des doses d'immunothérapie spécifique en fonction des dosages d'IgE.

Actuellement non réalisée en pratique.

Mabry, 1992 (233).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Ne concerne pas directement le dosage des IgE.

Malling, 1992 (234).

Concerne le diagnostic de l'allergie aux moisissures.

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Corey, 1992 (235).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Concerne la prise en charge de la sinusite aspergillaire allergique. Intérêt des TC, des IgE totales et spécifiques dans le diagnostic.

Kopferschmitt-Kubler *et al.*, 1993 (236).

Concerne les tests de provocations bronchiques à l'allergène.

La méthodologie n'est pas présentée.

Vaughan, 1993 (237).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Concerne l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA).

Intérêt des TC, des dosages d'IgE totales (>1 000 ng/ml) et IgE.

Pauli *et al.*, 1996 (238).

Concerne les tests de provocation bronchique à l'allergène pour les pathologies professionnelles. La méthodologie n'est pas présentée.

Melillo *et al.*, 1997 (239).

Concerne les tests de provocation respiratoire à l'allergène : bronchiques et nasaux.

Thurmond et Amedee, 1997 (240).

La pratique des IDR avec des dilutions ne correspond pas à la pratique européenne, de plus la méthodologie pour l'élaboration de cette revue n'est pas exposée.

Du Buske, 1998 (241).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Sabbah *et al.*, 1999 (242).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Litvyakova et Baraniuk, 2001 (243).

Concerne les tests de provocations nasaux à l'allergène.

La méthodologie n'est pas présentée.

Sabbah et Drouet, 2000 (244).

Les dosages des IgE ne sont que peu abordés, la méthodologie utilisée pour l'élaboration de cette revue n'est pas exposée.

Vlahakis et Aksamit, 2001 (245).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Concerne l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA).

Intérêt des TC, des dosages d'IgE totales (>1 000 ng/ml) et IgE pour le diagnostic mais qui ne sont pas spécifiques. D'autres moisissures peuvent induire ce type de pathologie.

Wright, 2002 (246).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Dorait, 2002 (247).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée, les dosages des IgE ne sont que peu abordés.

Brock Williams, 2003 (248).

La méthodologie utilisée pour l'élaboration de cette revue n'est pas exposée.

Sarma *et al.*, 2003 (249).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Concerne l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA).

Plebani, 2003 (250).

Les sources, les critères d'inclusion, les modalités de réalisation de l'analyse et la méthode pour réaliser la synthèse ne sont pas exposés.

Conclusion : histoire clinique « univoque » avec peu d'allergène pouvant être en cause : un dosage des IgE ciblé est proposé. En cas d'histoire plus complexe ou si de nombreux allergènes peuvent être en cause, des TC ou des tests biologiques de

dépistage seront privilégiés, puis dans un deuxième temps des dosages d'IgE seront réalisés.

Sensibilité des dosages d'IgE : quand les TC sont la référence, les tests *in vitro* sont moins sensibles.

Schubert, 2004 (251).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Concerne la prise en charge de la sinusite aspergillaire allergique.

Fromer, 2004 (252).

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Objet de l'étude : comparaison des performances de tests d'orientation avec des dosages unitaires d'IgE.

Gendo et Larson, 2004 (253).

Revue concernant la rhinite : la méthodologie est correcte mais les références utilisées pour la revue et portant sur les performances des dosages d'IgE spécifiques n'étaient pas citées. Les allergènes présentés étaient regroupés (« *grass, mold, weed, tree, mite* »).

III.4. Lettres

Daniel, 1990 (254).

IV. CONJONCTIVITES ALLERGIQUES

IV.1. Revues

Friedlaender, 2003 (255)

Concerne les tests de provocations conjonctivaux à l'allergène.

Méthodologie pour l'élaboration de cette revue non exposée.

Fauquert et Helleboid, 2003 (256)

La place des dosages des IgE n'est que peu abordée.

IV.2. Études diagnostiques

García-Ortega *et al.*, 1989 (257)

Concerne les tests de provocation conjonctivale à l'allergène.

Pas de notion de Se, Sp, VPP ni VPN.

Möller et Elsayed, 1990 (258)

Concerne la variabilité de la réactivité conjonctivale au cours de l'année chez des allergiques au pollen de bouleau.

Giovannini *et al.*, 1990 (259)

Comparaison des performances respectives des TC, dosages des IgE avec comme référence les tests de provocations conjonctivaux à l'allergène.

Pas de données de Se, Sp, VPP ni VPN.

Lluch-Bernal *et al.*, 2002 (260)

Concerne l'évaluation des TP conjonctivaux à anisakis.

V. ALLERGIE AU LATEX

V.1. Études

Étude de Merrett *et al.*, 1999 (261).

Prévalence de l'IgE-réactivité au latex par dosage des IgE chez les donneurs de sang. Pas de test de référence.

Étude de Palosuo *et al.*, 1998 (262).

Ne concerne pas les IgE spécifiques. Étude de la teneur en protéine du latex de différents gants par différentes techniques : 2 techniques d'inhibition de dosage des IgE et les TC sur 20 malades volontaires.

Étude de Farrell *et al.*, 2002 (263).

Étude sur les pratiques des allergologues aux États-Unis : ne concerne pas les IgE.

Étude de Ollert *et al.*, 2004 (264).

Seul le résumé est disponible.

Étude de Acero *et al.*, 2003 (265).

Étude concernant le diagnostic de l'allergie aux protéines du latex et comprenant 19 patients. Les TC et les dosages des IgE étaient tous positifs.

V.2. Revues

Revue de Binkley *et al.*, 2003 (266).

Méthodologie non exposée.

Revue de Hamilton *et al.*, 2002 (267).

Revue sur l'historique de la démarche diagnostique de l'allergie au latex aux États-Unis.

V.3. Recommandations

Publication de Brehler, 2002 (268).

Méthodologie non exposée.

Publication de Woods *et al.*, 1997 (269).

Il n'y a pas d'extrait commercial de latex aux États-Unis pour réaliser les TC. Les recommandations proposées ne sont donc pas applicables en France.

Publication de la *British Society of Allergy and Clinical Immunology*, 2003 (270)

Méthodologie non exposée (procédures de sélection des articles, les modalités de lecture critique, éventuelle présence d'un groupe d'experts non précisées).

Conclusion : cette société savante recommande la démarche diagnostique suivante : anamnèse avant tout, puis tests cutanés (des préparations « maison » ont été utilisées car il ne semblait pas exister d'extrait commercial de latex en Grande-Bretagne) puis dosages des IgE spécifiques.

VI. ALLERGIE AUX PIQÛRES D'HYMÉNOPTÈRES

VI.1. Diagnostic

Recommandations de l'*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*, 2003 (271).

Méthodologie non exposée.

Ces recommandations avaient pour objectif de faire le point sur les connaissances portant sur la prise en charge des patients ayant une histoire clinique évocatrice d'une allergie aux hyménoptères et des TC négatifs. Elles ont noté une corrélation imparfaite entre TC et dosages des IgE spécifiques : 20 % d'IgE spécifiques étaient négatives chez les patients ayant des TC positifs, et inversement 10 % de TC négatifs chez les patients ayant des IgE spécifiques positives. Elles ont conclu à la complémentarité de ces 2 méthodes, surtout chez les patients ayant une histoire clinique évocatrice (réaction systémique), et à la nécessité de répéter les tests cutanés.

Revue de Birnbaum et Vervloet, 2004 (272).

Revue de méthodologie non valide.

Présentation des indications de la désensibilisation. Aucune donnée sur la place des dosages d'IgE spécifiques dans le suivi.

Revue de Hamilton, 2002 (273).

Méthodologie non valide : procédures de sélection et d'analyse non exposées. Nombre d'articles sélectionnés et analysés non précisés, pas d'utilisation de niveau de preuve, pas de tableau comparatif entre études.

Lettre de Reisman, 2004 (274).

Étude diagnostique de Sainte-Laudy *et al.*, 2000 (275).

L'objectif de cette étude était d'évaluer les performances de la cytométrie de flux.

Étude diagnostique de Eiken *et al.*, 1992 (276).

Comparaison TC et dosage des IgE spécifiques. La technique retenue pour les TC est le prick-test qui n'est pas recommandé actuellement.

Étude diagnostique de Jeep *et al.*, 1992 (277).

Comparaison de 2 techniques de dosages des IgE spécifiques dans 1 groupe de patients allergiques. Pas de comparaison entre tests cutanés (qui sont utilisés pour sélectionner les patients) et les techniques biologiques.

Étude diagnostique de Sabbah et Langlois, 1990 (278).

Comparaison de 2 techniques de dosages des IgE spécifiques entre groupes de patients allergiques, probablement allergiques ou non allergiques à *vespula* et 1 dernier groupe de patients allergiques à des aéro-allergènes (acariens ou graminées) ou à l'œuf. La comparaison entre tests cutanés (qui sont utilisés pour sélectionner les patients) et les techniques biologiques n'est pas le but de cet article.

Étude épidémiologique de Settupane et Boyd, 1989 (279).

Étude épidémiologique longitudinale avec suivi d'une population avec différents marqueurs dont les dosages des IgE spécifiques. Cette étude ne concerne donc pas le diagnostic et le suivi de l'allergique.

VI.2. Suivi

Étude de Golden *et al.*, 1998 (280).

Les dosages des IgE spécifiques n'ont pas été évalués comme facteur pronostique de rechute.

Étude diagnostique de Sabbah *et al.*, 1990 (281).

« Suivi » immunologique au cours de l'immunothérapie spécifique au venin de *vespula* : un groupe de patients au diagnostic et un deuxième groupe de patients en cours d'immunothérapie à 1 ou 2 ans d'immunothérapie spécifique. Comparaison de valeurs des TC et de des IgE spécifiques et histaminolibération. Ce n'est pas une étude longitudinale, le groupe II est hétérogène (1 ou 2 ans d'immunothérapie spécifique) et les effectifs étaient réduits : aucune conclusion ne peut être tirée de cette étude.

VII. ALLERGIES MÉDICAMENTEUSES

VII.1. Recommandations

Recommandations dans lesquelles les dosages des IgE spécifiques n'ont pas été traités : publications de Brockow *et al.*, 2002 (282), Barbaud, 2002 (283), Demoly et Bousquet, 2002 (284), Melillo *et al.*, 2001 (285), Ponvert *et al.*, 1999 (286), et Ponvert et Scheinmann, 2003 (287).

Publication de Leynadier, 1996 (288).

Source des données, critères de sélection des études, critères d'inclusion et d'exclusion non exposés. Méthode d'analyse non exposée.

Myorelaxants : tests cutanés supérieurs aux dosages des IgE (NH4) - Pas de chiffre de sensibilité, spécificité.

β-lactamines : tests cutanés et dosage des IgE spécifiques (déterminant majeur).

Pas de hiérarchisation nette. Pas de chiffre de sensibilité, spécificité.

VII.2. Revues

Étude de Ponvert *et al.*, 1996 (289).

Revue concernant l'allergie aux vaccins.

Méthodologie non exposée : source des données, critères de sélection des études, critères d'inclusion et d'exclusion non précisées.

Méthode d'analyse non exposée.

Résultats :

- Anatoxines : valeur diagnostique des dosages des IgE spécifiques controversée :
 - o diphtérie : positives chez 1,5 à 4 % des sujets ayant supporté la vaccination ;
 - o tétanos : 2 à 3,1 % des sujets ayant supporté la vaccination dans une des publications citées et 25 % dans une autre. En cas d'histoire clinique suggestive associée à un taux élevé d'IgE spécifiques ceux-ci auraient une certaine valeur.
- Conservateurs : les IgE spécifiques au formol sont dosables ; valeur diagnostique jugée bonne ; 1 cas rapporté et une revue de la littérature publiée par un industriel du dosage des IgE spécifiques. Pas de chiffre de sensibilité, spécificité...
- Excipients et contaminants : pas d'IgE spécifiques dosables.

Au total : intérêt des TC, la valeur des dosages d'IgE spécifiques reste controversée (anatoxines et formaldéhydes).

Étude de Romano *et al.*, 2003 (290).

Revue concernant l'allergie aux ***β-lactamines***.

Méthodologie non exposée : source des données, critères de sélection des études, critères d'inclusion et d'exclusion non précisées. Méthode d'analyse non exposée.

Conclusion : pour l'allergie immédiate, après un interrogatoire, il est souhaitable de réaliser des tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests et IDR) ; les patch-tests

sont également réalisables et enfin les dosages des IgE spécifiques qui sont moins sensibles que les TC et se négativent plus rapidement que les TC pour les pénicillines. Il existe des patients qui ont des TC négatifs et des dosages des IgE spécifiques positifs. Pour les céphalosporines, les dosages d'IgE spécifiques peuvent également compléter les TC.

Étude de Romano, 2000 (291).

Revue concernant l'allergie aux antibiotiques chez l'enfant.

Méthodologie non exposée : source des données, critères de sélection des études, critères d'inclusion et d'exclusion non précisés. Méthode d'analyse non exposée. Conclusion : pour l'allergie immédiate, après un interrogatoire, il est souhaitable de réaliser des tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests et IDR) ; les patch-tests sont également réalisables et enfin les dosages des IgE spécifiques (pour les **β-lactamines** disponibles) moins sensibles que les TC. Pas de chiffre de sensibilité, spécificité.

En cas de bilan négatif on peut proposer un TPO au médicament si le médicament est indispensable.

Étude de Drain et Volcheck, 2001 (292).

Revue concernant l'allergie médicamenteuse.

Méthodologie non exposée : source des données, critères de sélection des études, critères d'inclusion et d'exclusion non précisés. Méthode d'analyse non exposée. Conclusion : pour l'allergie « immédiate », après un interrogatoire, il est souhaitable de réaliser des tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests et IDR). Les dosages des IgE spécifiques sont moins sensibles (déterminant majeur des pénicillines, insuline, myorelaxants), un test négatif doit être interprété avec prudence ; en cas de bilan négatif on peut proposer un TPO au médicament avec des précautions. Pas de chiffre de sensibilité, spécificité.

Étude de Gruchalla, 2003 (293).

Dosages des IgE spécifiques non traités.

Étude de Torres *et al.*, 2002 (294).

Concernant la place des dosages des IgE spécifiques cet article reprend uniquement un article de la même équipe (44) : intérêt de l'évaluation des dosages d'IgE spécifiques chez les patients qui ont des tests cutanés négatifs.

Étude de Shepherd, 2003 (295).

Seule évocation des dosages d'IgE spécifiques : un dosage existe pour les pénicillines pour le déterminant majeur mais qui est moins sensible que les TC. Pas de chiffre de sensibilité, spécificité.

Revue de Lavaud *et al.*, 2004 (296)

Méthodologie de cette revue non exposée.

Concerne les facteurs prédictifs d'arrêt de l'immunothérapie aux venins : ils sont constitués par des éléments cliniques : durée du traitement (au moins 5 ans), sévérité de la réaction initiale, réaction systémique lors des injections d'immunothérapie, mastocytose. La disparition des marqueurs de sensibilisation (TC et IgE) est un facteur de bon pronostic non fiable à 100 %, inversement la persistance de TC et de dosages d'IgE élevés constituent un facteur de mauvais pronostic.

VII.3. Études diagnostiques

Études diagnostiques dans lesquelles les dosages des IgE spécifiques n'ont pas été traités : publications de Kleinhans *et al.*, 2002 (297), Solensky *et al.*, 2002 (298), Macy et Burchette, 2002 (299), Pichichero et Pichichero, 1998 (300), et Ponvert *et al.*, 1999 (301).

Alonso-Llamazares *et al.*, 2002 (302).

Concerne les tests de provocations nasaux à l'aspirine. Cette pathologie n'est pas médiée par les IgE.

Étude de Messaad *et al.*, 2004 (303).

Étude rétrospective sur les tests de provocation au médicament (1 372 tests) en cas de manifestation immédiate. Cet article ne concerne pas les dosages d'IgE.

VIII. RÉACTIONS PEROPÉRATOIRES

Lettre de Fisher et Watkins, 2001 (304).

Méthodologie non exposée et sujet traité ne concernait pas les dosages des IgE spécifiques.

VIII.1. Revues

Publication de Laroche *et al.*, 2002 (305).

Cette revue a porté sur les diagnostics *in vitro* dont l'objectif est de rapporter à l'anaphylaxie l'accident rapporté.

Méthodologie non exposée.

Sensibilité du dosage des IgE spécifiques ammonium quaternaire : 87,5 % et spécificité de 100 % dans une étude cas témoins (83 patients et 20 témoins). Une autre technique de dosage des IgE spécifiques ammonium quaternaire permet de retrouver une sensibilité de 97 % et une spécificité de 97 % pour une VPP de 94 % (étude cas témoins : 31 patients et 34 témoins). Les sensibilités respectives des TC, dosages des IgE spécifiques ammonium quaternaire et des TLH sont de 88 %, 82,5 % et 6 %.

Cette étude a confirmé la complémentarité de ces 2 types de tests dont la spécificité respective n'était pas de 100 %.

Moneret-Vautrin, 2002 (306).

Cette revue ne concerne pas les dosages des IgE spécifiques.

Publication de Keith et Dolovich, 1992 (307).

Les dosages des IgE spécifiques ammonium quaternaire dont nous disposons n'ont pas été abordés.

Enquête épidémiologique de Tréchet, 2002 (308).

Les dosages des IgE spécifiques ammonium quaternaire n'ont pas été abordés.

Étude de Laroche *et al.*, 1992 (309)

Étude portant sur 14 patients sans groupe témoin.

IX. ALLERGIES PROFESSIONNELLES

IX.1. Recommandations

Recommandation de la *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*, 1992 (310).

Contexte : *Subcommittee on Occupational Allergy of the EAACI*.

Objectif précisé, s'adresse aux médecins qui prennent en charge des patients présentant de l'asthme professionnel.

La méthodologie n'est pas explicitée, avis d'experts.

Conclusion :

Étapes du diagnostic :

L'histoire clinique suggestive

- Diagnostiquer l'asthme, la réversibilité de l'obstruction bronchique, la présence d'une hyperréactivité bronchique non spécifique et de l'augmentation des variations diurnes du débit expiratoire de pointe.
- Établir la relation entre le travail et l'hyperréactivité bronchique par mesure de l'hyperréactivité bronchique non spécifique et/ou de l'augmentation des variations diurnes du débit expiratoire de pointe.
- Confirmation d'une sensibilisation par des TC et/ou dosages d'IgE si ces examens sont disponibles.

Des tests de provocation à l'allergène en laboratoire peuvent être proposés.

- Concernant les dosages d'IgE : ils sont souvent moins sensibles que les TC. Ils représentent une alternative aux TC quand ceux-ci ne sont pas réalisables (produit irritant ou peau ne permettant pas la réalisation des TC).

Comme pour les TC :

- Ces tests ne sont que rarement utilisables pour les molécules de faible poids moléculaire, le mécanisme n'est pas toujours IgE médié.
- Un test positif ne signifie pas allergie mais peut être utile en cas de pathologie chez un patient exposé.

Recommandation : Novey *et al.*, 1989 (311).

Contexte : *Committee on the Clinical Evaluation of Occupational Asthma Due to High Molecular Weight Allergens*.

Objectif précisé, concerne l'asthme professionnel aux molécules de haut poids moléculaire.

Méthodologie non explicitée.

Conclusion :

Après avoir pris connaissance de l'histoire clinique, la sensibilisation à l'allergène peut être confirmée par des TC, des techniques biologiques peuvent confirmer cette sensibilisation surtout si les TC ne sont pas réalisables.

Recommandation : Butcher *et al.*, 1989 (312).

Contexte : *Committee on the Clinical Evaluation of Occupational Asthma Due to Small Molecular Weight Chemicals*.

Objectif précisé, concerne l'asthme professionnel aux molécules de faible poids moléculaire.

Méthodologie non explicitée.

Conclusion : quand des tests existent pour le dosage des IgE, ils sont utiles mais l'haptène doit être conjugué à une molécule porteuse.

Recommandation : Grammer *et al.*, 1989 (313).

Contexte :

Committee for the Immunologic Evaluation of Occupational Immunologic Lung Disease.

Objectif précisé, concerne les pathologies professionnelles de mécanisme immunologique bronchopulmonaires.

Méthodologie : concernant les dosages d'IgE et TC, une revue de la littérature est réalisée mais les performances respectives de ces tests ne sont pas étudiées : pour chaque agent, seule l'existence de l'une ou l'autre technique est mentionnée.

Conclusion : un TC ou un dosage d'IgE positif traduit la présence d'IgE mais ne permet pas de poser le diagnostic. Ce diagnostic repose sur la corrélation entre une exposition, la relation entre l'exposition et la symptomatologie, l'amélioration de la symptomatologie lors de l'éviction de l'agent et la corrélation avec la présence d'IgE. Des tests de provocation bronchiques peuvent être utiles.

IX.2. Études diagnostiques

Étude de Meijer *et al.*, 2002 (314).

Concerne des sensibilisations aux molécules de haut poids moléculaire animales, mais la technique de dosage utilisée pour les IgE est une technique « maison » (Université d'Utrecht), il est donc difficile d'en tirer des conclusions dans le cadre de notre travail.

Étude de Zentner *et al.*, 1997 (315).

Concerne des sensibilisations aux enzymes : 10 patients *versus* 10 sujets témoins ; nombre de patients limité donc pas de statistique.

Étude de Grammer *et al.*, 1998 (316).

Concerne une molécule de faible poids (anhydride triméthylrique : résines époxy), mais la technique de dosage utilisée pour les IgE est une technique « maison » de type ELISA (North-West University : Chicago), il est donc difficile d'en tirer des conclusions dans le cadre de notre travail.

Étude de Baur *et al.*, 1994 (317).

Étude prospective concernant le diagnostic des manifestations respiratoires aux isocyanates chez 1 780 sujets exposés.

Le test de provocation bronchique a été réalisé chez 141 patients mais aucune corrélation avec les TC et dosages d'IgE n'a été réalisée.

Concernant les dosages des IgE : 149 dosages positifs sur 1 780 sujets exposés dont un seul était asymptomatique mais 86 % des sujets symptomatiques avaient des dosages d'IgE négatifs.

IX.3. Revues

Revue de Chan-Yeung, 1990 (318).

La méthodologie utilisée pour l'élaboration de cette revue n'est pas exposée.

Concerne le diagnostic, le pronostic et le traitement des asthmes d'origine professionnelle.

Les dosages des IgE ne sont que peu abordés : molécules de haut poids moléculaire, intérêt des TC. Des IgE dans le cas des molécules de faible poids moléculaire (haptène conjugué à une protéine porteuse) ont été retrouvées chez des sujets exposés. Intérêt de ces tests pour démontrer une sensibilisation à un agent.

Revue de Gervais, 1991 (319)
Concerne l'asthme professionnel.
Les dosages d'IgE ne sont pas abordés.

Revue d'Alberts et Brooks, 1992 (320).
La méthodologie utilisée pour l'élaboration de cette revue n'est pas exposée.
Concerne l'asthme d'origine professionnelle.

Conclusion :

- Histoire clinique et examen clinique puis il faut
 - Établir une relation entre la symptomatologie et le travail puis
 - Une recherche d'hyperréactivité bronchique non spécifique est recherchée puis
 - des TC et dosages immunologiques sont réalisés :
 - Des TC aux allergènes courants (statut atopique) et pour certaines molécules de haut poids moléculaire : pour la farine de blé, la sensibilité est de 96 % et la spécificité de 81 % chez l'asthme du boulanger. Des extraits animaux, de farines, de café vert et de ricin peuvent induire des réactions cutanées immédiates.
 - Des dosages d'IgE vis-à-vis des molécules de haut poids moléculaire ou d'haptènes conjugués à une protéine peuvent être réalisés et peuvent être utiles. Ces tests sont très spécifiques mais habituellement moins sensibles que les TC.

Pour les TC comme pour les dosages d'IgE, un test positif confirme une sensibilisation mais n'est pas forcément associé à une maladie.

Revue de Pauli *et al.* de 1992 (321) et 1994 (322).
La méthodologie utilisée pour l'élaboration de cette revue n'est pas exposée.
Article général concernant les asthmes professionnels.

Conclusion : « la présence d'IgE dans les asthmes professionnels a été démontrée pour des acariens de stockage, des moisissures, des allergènes animaux, des farines, des tourteaux protéagineux de soja ou de tournesol, des enzymes glycolytiques ou protéolytiques... En revanche, dans certains cas d'asthmes professionnels d'origine animale ou végétale on n'obtient que de façon inconstante la preuve d'un mécanisme d'IgE (carmin de cochenille, café vert, bois...). Les résultats sont encore plus aléatoires pour les substances hapténiques. Ainsi pour les isocyanates, des IgE ne sont retrouvées que dans environ 20 % des cas d'asthme authentiques induits par ces substances. »

Revue de Castet, 1993 (323).
La méthodologie utilisée pour l'élaboration de cette revue n'est pas exposée.
Article concernant les asthmes du boulanger :
Concernant les dosages d'IgE : il existe une bonne corrélation avec les TC (80 à 90 %) pour la farine, mais l'interprétation du dosage doit être fonction de la clinique : un dosage peut être positif chez un sujet asymptomatique, un dosage élevé correspond habituellement à un patient symptomatique, il semble exister une corrélation avec la sévérité de la maladie (rhinite/asthme), un dosage peut être négatif chez un asthmatique authentique.
Intérêt de l'histoire clinique, des TC, des dosages d'IgE voire de tests de provocation bronchique.
Autres allergènes : α amylase, protéases, arthropodes (acariens en particulier), moisissures (*Alternaria*, *Aspergillus glaucus*, *Penicillium glaucum*, *Cladosporium...*), parasites, levures (*Saccharomyces cerevisiae*).

Revue de Dykewicz, 2001 (324).

La méthodologie utilisée pour l'élaboration de cette revue n'est pas exposée. Concerne l'asthme d'origine professionnelle. La place respective des TC et des dosages des IgE n'est pas exposée : tests utiles de sensibilisation à un agent qui induit une pathologie IgE-médiée.

Revue de Pauli et Birba, 2003 (325).

Cet article concerne les avancées dans le domaine des asthmes et rhinites d'origine professionnelle avec une revue de la littérature en 2001 et 2002. Les dosages des IgE ne sont pas spécifiquement développés.

Revue de Massin et Kolopp-Sarda, 2004 (326).

La méthodologie utilisée pour l'élaboration de cette revue n'est pas exposée. Concerne les pathologies pulmonaires d'origine immunoallergique en milieu professionnel. La place respective des TC et des dosages des IgE n'est pas exposée.

Revue de Banks, 2003 (327).

La méthodologie utilisée pour l'élaboration de cette revue n'est pas exposée. Concerne la place des tests de provocation bronchique dans le diagnostic d'asthme d'origine professionnelle :

L'absence de ces tests peut conduire à un surdiagnostic, exemple de l'asthme aux isocyanates : trois séries :

- 56 % de test de provocation positif sur 165 ;
- 7 tests de provocations positifs sur une série de 12 patients ;
- 33 tests de provocations positifs sur une série de 63 patients, mais 97 % des non répondeurs percevaient une amélioration de leur symptomatologie en l'absence d'exposition aux isocyanates.

Les auteurs évoquent la possibilité de diagnostic par excès en l'absence de tests de provocation mais également la possibilité de tests de provocation faussement négatifs.

Revue de Bernstein, 1996 (328).

La méthodologie utilisée pour l'élaboration de cette revue n'est pas exposée. Concerne le diagnostic et la prise en charge des asthmes professionnels aux isocyanates : les dosages des IgE ne font pas l'objet d'un développement important. Aux États-Unis : 5 à 10 % des travailleurs exposés présentent un asthme professionnel. 10 à 30 % des travailleurs exposés présentent des dosages d'IgE positifs. Ces tests sont donc utiles mais non pathopneumoniques.

Revue de Bernstein et Jolly, 1999 (329).

La méthodologie utilisée pour l'élaboration de cette revue n'est pas exposée. Concerne le diagnostic des asthmes professionnels aux isocyanates.

Dans une première partie la spécificité des asthmes aux isocyanates est exposée puis dans une deuxième partie les recommandations des principales sociétés savantes concernant les asthmes d'origine professionnelle sont rappelées : AAAI, EAACI, recommandations préconisées en Grande-Bretagne qui sont issues de l'EAACI, ACCP et *Canadian Thoracic Society*.

Concernant le diagnostic des asthmes aux isocyanates :

Dans deux études, la VPP de l'histoire clinique était évaluée à 30 et 46 %, sa VPN à 83 % et 90 % *versus* un test de provocation bronchique.

Avec pour « gold-standard » le test de provocation bronchique (29 tests positifs sur 62 travailleurs exposés) : la sensibilité du dosage d'IgE anti-diisocyanate-HSA est de 31 %, sa spécificité est de 97 %. Cette sensibilité est de 39 % pour hexaméthylène diisocyanate-HSA, de 20 % diphénylméthane diisocyanate-HSA, et de 0 % pour toluène diisocyanate-HSA. Dans une autre étude une spécificité de 100 % est trouvée pour une sensibilité de 20 %.

X. AUTRES CAS (PARASITOSSES, LIQUIDE SÉMINAL, ETC.)

Étude diagnostique de Magnaval et al., 1992 (330).

Étude des performances d'une technique de dosage des IgE vis-à-vis de *Toxocara canis* (diagnostic et suivi). Pas de données de VPP, ni VPN.

Étude diagnostique de Caballero et Moneo, 2002 (331).

Étude concernant l'utilisation d'un dosage d'IgE vis-à-vis d'Ani s 1 (allergène recombinant) pour le diagnostic de l'allergie à *Anisakis simplex*.

Cet article ne concerne pas directement les dosages d'IgE. Pas de données de Se, Sp, VPP ni VPN.

ANNEXE III. NOMENCLATURE DES ACTES DE BIOLOGIE MÉDICALE

SOUS-CHAPITRE 7-02

ALLERGIE

La révélation d'un terrain atopique relevant d'une hypersensibilité de type immédiat peut être d'origine alimentaire ou respiratoire. Elle requiert deux étapes lors du diagnostic :

- l'une, clinique : interrogatoire minutieux et recherche des IgE cellulaires par les tests cutanés, et
- l'autre, biologique, qui permet une identification des IgE spécifiques au niveau sérique.

On peut alors avoir recours à deux types de tests :

- 1° Les tests sériques de dépistage qui sont des tests unitaires vis-à-vis d'allergènes mélangés dans le même réactif ou sur le même support sans identification de l'allergène.
- 2° Les tests unitaires vis-à-vis d'allergènes séparés dans un même réactif ou sur un même support, permettant d'identifier les IgE spécifiques et qui ne peuvent en aucun cas être utilisés comme tests de dépistage.

Toute recherche et/ou identification d'IgE spécifiques antiallergènes doit être effectuée directement sur sérum de patient, à l'exclusion de tout transfert passif ou de toute méthode d'activation et de réactivité cellulaire.

Le compte rendu devra mentionner la technique ou les techniques utilisées, la marque des réactifs, les valeurs limites des techniques et proposer une interprétation des résultats.

1 - IgE totales

1200 Dosage des IgE totales sériques exclusivement, à l'exception des techniques utilisant des supports bandelettes (dipsticks) ou pipettes
Il ne s'agit pas d'un test de dépistage de l'allergie.

B 50

Les indications médicales du dosage des IgE totales sont limitées à la confirmation d'un diagnostic ou d'un suivi thérapeutique de :

- Polysensibilisations ;
- Parasitoses : filarioses, schistosomiasés, toxocarose, ascaridiose, hydatidose ;
- Urticaire chronique ;
- Dermatite atopique ;
- Aspergillose broncho-pulmonaire ;
- Certains déficits immunitaires :
 - de l'enfant : syndrome de Wiskott-Aldrich ;
 - ou de l'adulte : syndrome de Job-Buckley.

2 - IgE spécifiques concernant les pneumallergènes et les trophallergènes

- A. Tests de dépistage de l'allergie alimentaire et/ou respiratoire : recherche d'IgE spécifiques sans identification individuelle : test unitaire vis-à-vis d'allergènes mélangés dans le même support à l'exception des techniques utilisant des supports bandelettes (dipsticks) ou pipettes.

1201	a) Recherche de pneumallergènes Une seule cotation par patient (Cotation non cumulable avec celle des examens 1200, 1203, 1204 et 1205).	B 55
1202	b) Recherche de trophallergènes Prise en charge limitée à 3 mélanges d'allergènes différents. Cotation non cumulable avec celle des examens 1200, 1203, 1204 et 1205. La recherche simultanée de pneumallergènes et de trophallergènes est possible, notamment chez l'enfant (< à 16 ans).	B 55
B. <u>IgE spécifiques : identification non quantitative</u>		
1203	Test unitaire vis-à-vis d'allergènes multiples séparés dans un même réactif ou sur un même support, non quantitatif, à l'exception des techniques utilisant des supports bandelettes (dipsticks) Une seule cotation par patient. Cotation non cumulable avec celle des examens 1200, 1201, 1202, 1204 et 1205.	B 80
C. <u>IgE spécifiques : identification avec dosage quantitatif des IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes nommément prescrits à l'exception des techniques utilisant des supports bandelettes (dipsticks) ou pipettes</u>		
1204	Pneumallergènes Prise en charge limitée à 5 allergènes. Cotations non cumulables avec celles des examens 1200, 1201, 1202, et 1203.	B 55
1205	Trophallergènes Prise en charge limitée à 5 allergènes. Cotations non cumulables avec celles des examens 1200, 1201, 1202 et 1203.	B 55
3 - IgE spécifiques impliquant des allergènes autres que ceux du paragraphe 2		
0966	Latex Une seule cotation par patient.	B 55
0967	Venins d'hyménoptères (abeille, guêpes, frelon) La prise en charge est limitée à 5 tests.	B 55
0968	Médicaments : pénicillines, amoxicilline, ampicilline et curarisants (myorelaxants) La prise en charge est limitée à 5 tests.	B 55
4 - Autres actes de biologie utilisés en allergie		
0969	Tryptase (dans les 24 heures suivant un choc anaphylactique)	B 100
0823	ECP (eosino cationique protéine)	B 100

Source : Caisse nationale d'assurance-maladie, 2005 (<http://www.codage.ext.cnamts.fr>)

RÉFÉRENCES

ÉTUDES RETENUES

1. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000;22(3):342-50.
2. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *The Cochrane Database Systematic Reviews* 2003;Issue 4.
3. European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, *et al.* A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56(9):813-24.
4. Meyer P, Co Minh HB, Demoly P. Révision de la nomenclature des termes en allergologie. *Revue critique. Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43(4):278-80.
5. Ponvert C. Bases immunopathogéniques des réactions allergiques, anaphylactiques et anaphylactoïdes. 2^e partie. *J eur urgences* 1998;11(1):12-20.
6. World Health Organization, International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature Subcommittee, King TP, Hoffman D, Lowenstein H, Marsh DG. Allergen nomenclature 1994. <<http://www.allergen.org/Pub.htm>> [visited 24-6-2004].
7. International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature Subcommittee. Allergen nomenclature. List of allergens 2004. <<http://www.allergen.org/List.htm>> [visited 24-6-2004].
8. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Rancé F, Lemerdy P. Les allergènes végétaux alimentaires. Allergies associées et réactions croisées. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1997;37(3):316-24.
9. Hamberger C, Guilloux L. Les méthodes de recherche des IgE spécifiques. *Spectra Biol* 2003;22(134):48-54.
10. World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-first report. Technical report 658. Geneva: WHO; 1981.
11. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris: ANAES; 2000.
12. Rancé F, Abbal M, Lauwers-Cancès V. Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and specific IgE assays. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(6):1027-33.
13. Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Koivikko A, Koskinen P, *et al.* The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy* 1999;54(8):837-42.
14. Caffarelli C, Cavagni G, Giordano S, Stapane I, Rossi C. Relationship between oral challenges with previously uningested egg and egg-specific IgE antibodies and skin prick tests in infants with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95(6):1215-20.
15. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(4):444-51.
16. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children

with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(3):548-53.

17. Boyano Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Muñoz FM, García Sánchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31(9):1464-9.

18. Ricci G, Capelli M, Miniero R, Menna G, Zannarini L, Dillon P, *et al.* A comparison of different allergometric tests, skin prick test, Pharmacia UniCAP® and ADVIA Centaur®, for diagnosis of allergic diseases in children. *Allergy* 2003;58(1):38-45.

19. Majamaa H, Moisió P, Holm K, Kautiainen H, Turjanmaa K. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999;54(4):346-51.

20. García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):185-90.

21. Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31(3):423-9.

22. Ortolani C, Ballmer-Weber BK, Skamstrup Hansen K, Ispano M, Wüthrich B, Bindslev-Jensen C, *et al.* Hazelnut allergy: a double-blind, placebo-controlled food challenge multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(3):577-81.

23. Monti G, Muratore MC, Peltran A, Bonfante G, Silvestro L, Oggero R, *et al.* High incidence of adverse reactions to egg challenge on first known exposure in young atopic dermatitis children: predictive value of skin prick test and radioallergosorbent test to egg proteins. *Clin Exp Allergy* 2002;32(10):1515-9.

24. Malandain H. Quelle valeur clinique accorder aux résultats chiffrés des dosages d'IgE spécifiques ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42(8):798-805.

25. Brock Williams P, Dolen WK, Koepke JW, Selner JC. Comparison of skin testing and three in vitro assays for specific IgE in the clinical evaluation of immediate hypersensitivity. *Ann Allergy* 1992;68(1):35-45.

26. Van Houte AJ, Bartels PCM. Comparative evaluation of the Pharmacia CAP system and the DPC AlaSTAT system for in vitro detection of allergen-specific IgE with the skin prick test. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30(2):101-5.

27. Corey JP, Mamikoglu B, Akbar I, Houser SM, Gungor A. ImmunoCAP and HY•TEC enzyme immunoassays in the detection of allergen-specific IgE compared with serial skin end-point titration by receiver operating characteristic analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(1):64-70.

28. Bousquet J, Chanez P, Chanal I, Michel FB. Comparison between RAST and Pharmacia CAP system: a new automated specific IgE assay. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(6):1039-43.

29. Ewan PW, Coote D. Evaluation of a capsulated hydrophilic carrier polymer (the ImmunoCAP) for measurement of specific IgE antibodies. *Allergy* 1990;45(1):22-9.

30. Kelso JM, Sodhi N, Gosselin VA, Yunginger JW. Diagnostic performance characteristics of the standard Phadebas RAST, modified RAST, and Pharmacia CAP system versus skin testing. *Ann Allergy* 1991;67(5):511-4.

31. Plebani M, Borghesan F, Basso D, Faggian D. Receiver-operating characteristic (ROC) curves: a fundamental tool for improving the clinical usefulness of in vitro IgE tests. *Allergy* 1996;51(6):407-11.

32. De Blay F, Zana H, Offner M, Verot A, Velten M, Pauli G. Receiver operating characteristic analysis: a useful method for a comparison of the clinical relevance of two in vitro IgE tests. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(2):255-63.

33. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(4):240-62.
34. Niggemann B, Wahn U. A new dipstick test (Allergodip®) for *in vitro* diagnosis of latex allergy: validation in patients with spina bifida. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11(1):56-9.
35. Hamilton RG, Biagini RE, Krieg EF. Diagnostic performance of Food and Drug Administration-cleared serologic assays for natural rubber latex-specific IgE antibody. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(5 Pt 1):925-30.
36. Marais GI, Fletcher JM, Potter PC. In vivo and in vitro diagnosis of latex allergy at Groote Schuur Hospital. *S Afr Med J* 1997;87(8):1004-8.
37. McAllister SK, Pearson ML, Bland LA, Arduino MJ, Aguero SM, Jarvis WR. Comparison of serologic immunoassays for the detection of latex-specific IgE in sera. *J Clin Ligand Assay* 1998;21(3):335-9.
38. Biagini RE, Krieg EF, Pinkerton LE, Hamilton RG. Receiver operating characteristics analyses of Food and Drug Administration-cleared serological assays for natural rubber latex-specific immunoglobulin E antibody. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8(6):1145-9.
39. Kütting B, Weber B, Brehler R. Evaluation of a dipstick test (Allergodip®-Latex) for in vitro diagnosis of natural rubber latex allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;126(3):226-30.
40. Blanco C, Carrillo T, Ortega N, Alvarez M, Dominguez C, Castillo R. Comparison of skin-prick test and specific serum IgE determination for the diagnosis of latex allergy. *Clin Exp Allergy* 1998;28(8):971-6.
41. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(5):897-901.
42. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology, Portnoy JM, Moffitt JE, *et al.* Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(5 Pt 1):963-80.
43. Prieto López C, Gamboa PM, Zugazaga Prieto M, Fernández Martínez JC, Miguel de la Villa F, Antépara Ercoreca I. Study of various immunological parameters in the diagnosis of allergy to penicillin G and its derivatives. *Allergol Immunopathol* 1990;18(3):141-8.
44. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, *et al.* Clinical evaluation of Pharmacia CAP System™ RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56(9):862-70.
45. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Milani A. Positive allergological tests may turn negative with no further exposure to the specific allergen: a long-term, prospective, follow-up study in patients allergic to penicillin. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6(3):162-5.
46. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology, Bernstein IL, Gruchalla RS. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83(6 Pt 3):665-700.
47. Mertes PM, Laxenaire MC. Epidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques en France. Septième enquête multicentrique (Janvier 2001-Décembre 2002). *Ann Fr Anesth Réanim* 2004;23(12):1133-43.
48. Société française d'anesthésie et de réanimation. Prévention du risque allergique peranesthésique. Recommandations pour la pratique clinique. Texte court. Paris: SFAR; 2001.

49. Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloët D, Iwatsubo Y, Popin E, *et al.* Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occup Environ Med* 2003;60(2):136-41.
50. Kopferschmitt-Kubler MC, Popin E, Vervloët D, Ameille J, Pauli G. L'observatoire national des asthmes professionnels. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43(1):6-12.
51. Canadian Thoracic Society, Tarlo SM, Boulet LP, Cartier A, Cockcroft D, Côté J, *et al.* Canadian Thoracic Society guidelines for occupational asthma. *Can Resp J* 1998;5(4):289-300.
52. Ballmer-Weber BK, Vieths S, Lüttkopf D, Heuschmann P, Wüthrich B. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(2):373-8.
53. Joint Task Force on Practice Parameters for Allergy Diagnostic Testing, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology, Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75(6 Pt 2):553-625.
54. Bernstein IL. 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(3Pt2):487-526.
55. American Academy of Otolaryngic Allergy, Fornadley JA, Corey JP, Osguthorpe JD, Powell JP, Emanuel IA, *et al.* Allergic rhinitis: clinical practice guideline. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;115(1):115-22.
56. Ownby DR. Strategies for distinguishing asymptomatic latex sensitization from true occupational allergy or asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(5 Suppl 2):42-6.

ÉTUDES NON RETENUES

57. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen skin testing. Position statement. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(5):636-7.
58. Royal College of Physicians, Royal College of Pathologists. Good allergy practice. Standards of care for providers and purchasers of allergy services within the National Health Service. *Clin Exp Allergy* 1995;25(7):586-95.
59. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. The use of standardized allergen extracts. Position statement. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(5):583-6.
60. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(6 Pt 2):S465-528.
61. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. The use of in vitro tests for IgE antibody in the specific diagnosis of IgE-mediated disorders and in the formulation of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(2):263-7.
62. American College of Physicians. Allergy testing. *Ann Intern Med* 1989;110(4):317-20.
63. Heddle R, Tao B. Guidelines for performing a skin prick test. *Med Today* 2002;3(3):67-70.
64. VanArsdel PP, Larson EB. Diagnostic tests for patients with suspected allergic disease. Utility and limitations. *Ann Intern Med* 1989;110(4):304-12.
65. Constable DW, Harris RI, Ganderton MA. Statistical problems in assessing the true value of new in vitro diagnostic tests, with special reference to the chemiluminescent assay (CLA, MAST). *J Invest Allergol Clin Immunol* 1991;1(3):169-78.
66. Lopez M, Fleisher T, deShazo RD. Use and interpretation of diagnostic immunologic laboratory tests. *JAMA* 1992;268(20):2970-90.
67. European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Dreborg S, Frew A. Position paper: allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993;48(14 Suppl):49-54.
68. Salkie ML. Role of clinical laboratory in allergy testing. *Clin Biochem* 1994;27(5):343-55.
69. Sanz ML, Prieto I, García BE, Oehling A. Diagnostic reliability considerations of specific IgE determination. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6(3):152-61.
70. Kay AB. ABC of allergies. Good allergy practice. *BMJ* 1998;316(7130):535-7.
71. Poon AW, Goodman CS, Rubin RJ. In vitro and skin testing for allergy: comparable clinical utility and costs. *Am J Manag Care* 1998;4(7):969-85.
72. Rancé F, Dutau G. Explorations allergologiques chez l'enfant. *Rev Mal Respir* 1999;16(6):1105-12.
73. Didier A, Rance F, Doussau S, Dutau G. Le diagnostic allergologique. *Rev Mal Respir* 2000;17(1 bis):203-10.
74. Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston PA, Homburger HA, Nelson HS, Ownby DR,

- et al.* Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(6 Pt 1):1077-84.
75. Ardelean-Jaby D, Traube C, Ahmad W, Sawadogo M, Lorilloux J, Cailliez M. La démarche pour le diagnostic de l'allergie IgE dépendante. *Immuno Anal Biol Spec* 2000;15(5):334-45.
76. Yman L. Standardization of in vitro methods. *Allergy* 2001;56 Suppl 67:70-4.
77. Tripathi A, Patterson R. Clinical interpretation of skin test results. *Immunol Allergy Clin N Am* 2001;21(2):291-300.
78. Chabane H, de Loye J. Dépistage de l'allergie et identification des allergènes responsables. *Spectra Biol* 2003;22(134):38-40.
79. Sabbah A, Barthet C, Lewin P. Intérêt du dosage quantitatif de l'IgE. *Allergie Immunol* 2002;34(10):365-8.
80. Rancé F, Abbal M, Didier A. Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et chez l'adulte : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42(4):378-401.
81. Ahlstedt S. Understanding the usefulness of specific IgE blood tests in allergy. *Clin Exp Allergy* 2002;32(1):11-6.
82. Jonathan AM, Guinépain MT. Allergie : quels examens biologiques ? *Rev Prat Méd Gén* 2002;16(562):160-3.
83. Hamilton RG, Adkinson NF. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2 Suppl):S687-701.
84. Grosshans E. Grâce et disgrâce de quelques techniques allergologiques. In: Groupe d'Etudes et de Recherches en dermato-allergologie. Le Coz CJ, Jelen G, Lepoittevin JP, ed. *Progrès en dermato-allergologie*. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 241-9.
85. Collet E, Didier AF. Ce qu'il ne faut jamais faire en dermato-allergologie. In: Groupe d'Etudes et de Recherches en dermato-allergologie. Le Coz CJ, Jelen G, Lepoittevin JP, ed. *Progrès en dermato-allergologie*. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 153-9.
86. Devouassoux G. Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et l'adulte. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. *Rev Prat* 2003;53(2):205-13.
87. Høst A, Halcken S. Practical aspects of allergy-testing. *Paediatr Respir Rev* 2003;4(4):312-8.
88. Emanuel IA. In vitro testing for allergy diagnosis. *Otolaryngol Clin N Am* 2003;36(5):879-93.
89. Dolen WK. IgE antibody in the serum. Detection and diagnostic significance. *Allergy* 2003;58(8):717-23.
90. Sicherer SH. Advances in anaphylaxis and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insect venom. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(Suppl 3):S829-34.
91. Høst A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, *et al.* Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58(7):559-69.
92. Amsler E. Bilan allergologique et urticaire chronique. *Ann Dermatol Venerol* 2003;130:1S105-20.

93. Lees O. Allergologie et environnement Internet. Rev Fr Lab 2004;361:47-53.
94. Tao B, Heddle R. Investigating the atopic child. Med Today 2001;2(11):55-7.
95. Hamilton RG, Kagey-Sobotka A. In vitro diagnostic tests of IgE-mediated diseases. Clin Allergy Immunol 2000;15:89-110.
96. Hansen LG, Høst A, Halken S, Holmskov A, Husby S, Lassen LB, *et al.* Cord blood IgE. III. Prediction of IgE high-response and allergy. A follow-up at the age of 18 months. Allergy 1992;47(4 Pt 2):404-10.
97. Julge K, Vasar M, Björkstén B. Development of allergy and IgE antibodies during the first five years of life in Estonian children. Clin Exp Allergy 2001;31(12):1854-61.
98. Kerkhof M, Dubois AEJ, Postma DS, Schouten JP, de Monchy JGR. Role and interpretation of total serum IgE measurements in the diagnosis of allergic airway disease in adults. Allergy 2003;58(9):905-11.
99. Brock Williams P, Ahlstedt S, Barnes JH, Söderström L, Portnoy J. Are our impressions of allergy test performances correct? Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91(1):26-33.
100. Dreborg S. Precision of biological standardization of allergenic preparations. Allergy 1992;47(4 Pt 1):291-4.
101. Nielsen JP, Østergaard PA, Harris RI, Gammelby P. Comparison of CLA with BPT, SPT, and RAST in children with asthma. Allergy 1992;47(1):30-4.
102. Kulig M, Bergmann R, Niggemann B, Burow G, Wahn U. Prediction of sensitization to inhalant allergens in childhood: evaluating family history, atopic dermatitis and sensitization to food allergens. Clin Exp Allergy 1998;28(11):1397-403.
103. Nickel R, Lau S, Niggemann B, Grüber C, von Mutius E, Illi S, *et al.* Messages from the German Multicentre Allergy Study. Pediatr Allergy Immunol 2002;13(Suppl 15):7-10.
104. Muñoz-López F. Skin tests or in vitro tests? [editorial]. Allergol Immunopathol 1998;26(5):203-5.
105. American Gastroenterological Association. Medical position statement: guidelines for the evaluation of food allergies. Gastroenterology 2001;120:1023-5.
106. American Gastroenterological Association. Technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2001;120:1026-40.
107. Sachs MI, Yunginger JW. Food-induced anaphylaxis. Immunol Allergy Clin N Am 1991;11(4):743-55.
108. Sampson HA, Metcalfe DD. Food allergies. JAMA 1992;268(20):2840-4.
109. Chandra RK. Food allergy: 1992 and beyond. Nutr Res 1992;12(1):93-9.
110. Ebbeling WL, Bahna SL. Food allergy diagnosis. Nutr Res 1992;12(1):137-44.
111. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Halpern G. Detection of antifeed IgE by in vitro tests and diagnosis of food allergy. Allergie Immunol 1993;25(5):198-204.

112. Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Les allergies alimentaires. Rev Méd Brux 1994;15(2):66-70.
113. Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Allergies alimentaires. Rev Prat 1996;46(8):961-7.
114. Bischoff SC, Mayer J, Wedemeyer J, Meier PN, Zeck-Kapp G, Wedi B, *et al.* Colonoscopic allergen provocation (COLAP): a new diagnostic approach for gastrointestinal food allergy. Gut 1997;40(6):745-53.
115. Williams LW, Bock SA. Skin testing and food challenges in allergy and immunology practice. Clin Rev Allergy Immunol 1999;17(3):323-38.
116. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 1999;103(6):981-9.
117. Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. Pediatr Allergy Immunol 1999;10(4):226-34.
118. Dutau G. Allergies alimentaires et alternatives diagnostiques : test de provocation labial, test de provocation oral. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2000;40(7):728-41.
119. Sampson HA, Anderson JA. Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. Summary and recommendations. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30(Suppl. 1):S87-94.
120. Bock SA. Evaluation of IgE-mediated food hypersensitivities. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30 Suppl:S20-7.
121. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Beaudouin E, Morisset M. Méthodologie des tests de provocation orale standardisés à double insu pour le diagnostic de l'allergie alimentaire. Revue de la littérature et expérience du service de médecine interne, immunologie clinique et allergologie de Nancy. Rev Fr Allergol 2000;40(2):237-50.
122. Williams LW. Skin testing and food challenges for the evaluation of food allergy. Curr Allergy Rep 2001;1(1):61-6.
123. James M. Toward an understanding of allergy and in-vitro testing. 2001. <<http://www.gsdl.com/assessments/allergy/MJallergypaper.pdf>> [visited 27-3-0003].
124. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. J Allergy Clin Immunol 2001;108(6):881-90.
125. Martorell Aragonés A, Boné Calvo J, García Ara MC, Nevot Falcó S, Plaza Martín AM. Allergy to egg proteins. Allergol Immunopathol 2001;29(2):72-83.
126. Ebo DG, Stevens WJ. IgE-mediated food allergy. Extensive review of the literature. Acta Clin Belg 2001;56(4):234-47.
127. Bahna SL. Diagnosis of food allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90(Suppl 3):77-80.
128. Frémont S. Exploration biologique de l'allergie alimentaire. Ann Biol Clin 2002;60(4):405-10.
129. Dubuisson C, la Vieille S, Martin A. Allergies alimentaires : état des lieux et propositions d'orientations. Maisons-Alfort: AFSSA; 2002.
130. Niggemann B. Atopy Patch Test (APT). Its role in diagnosis of food allergy in atopic dermatitis. Indian J Pediatr 2002;69(1):57-9.

131. Sampson HA. Improving in-vitro tests for the diagnosis of food hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2(3):257-61.
132. Ahlstedt S, Holmquist I, Kober A, Perborn H. Accuracy of specific IgE antibody assays for diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6 Suppl 1):21-5.
133. Moneret-Vautrin DA. Diagnostic de l'allergie alimentaire. *Allergie Immunol* 2002;34(7):241-4.
134. Eigenmann PA. Allergie à l'œuf : *state of the art*. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43(7):450-4.
135. Fogg MI, Spergel JM. Management of food allergies. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(7):1025-37.
136. Molkhou P. Les difficultés de l'enfant allergique alimentaire. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35(1):7-8.
137. Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P. The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated ("extrinsic") and the nonallergic ("intrinsic") AEDS. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003;13(1):1-5.
138. Agne PSE, Rancé F, Bidat E. Allergie au sésame. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43(8):507-16.
139. Roux KH, Teuber SS, Sathe SK. Tree nut allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131(4):234-44.
140. Gordon BR. Approaches to testing for food and chemical sensitivities. *Otolaryngol Clin N Am* 2003;36(5):917-40.
141. Crespo JF, Rodriguez J. Food allergy in adulthood. *Allergy* 2003;58(2):98-113.
142. Moneret-Vautrin DA. Urticaires chroniques d'origine alimentaire. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:1S35-42.
143. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Frémont S. Laboratory tests for diagnosis of food allergy: advantages, disadvantages and future perspectives. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35(4):113-9.
144. Ortolani C, Ispano M, Ansaloni R, Bosetti M, Rotondo F, Scibilia J. An orderly approach to the diagnosis of food allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1997;10(2 Suppl):61-4.
145. Foglé-Hansson M, Bende M. The significance of hypersensitivity to nuts in patients with birch pollen allergy. *Allergy* 1993;48(4):282-4.
146. Crespo JF, Pascual C, Ferrer A, Burks AW, Diaz Pena JM, Martin Esteban M. Egg white-specific IgE level as a tolerance marker in the follow up of egg allergy. *Allergy Proc* 1994;15(2):73-6.
147. Roger A, Pena M, Botey J, Eseverri JL, Marin A. The prick test and specific IgE (RAST and MAST-CLA) compared with the oral challenge test with milk, eggs and nuts. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1994;4(4):178-81.
148. Hansen TK, Bindslev-Jensen C, Stahl Skov P, Poulsen LK. Codfish allergy in adults. Specific tests for IgE and histamine release vs double-blind, placebo-controlled challenges. *Clin Exp Allergy* 1996;26(11):1276-85.

149. Norgaard A, Bindslev-Jensen C, Stahl Skov P, Poulsen LK. Specific serum IgE in the diagnosis of egg and milk allergy in adults. *Allergy* 1995;50(8):636-47.
150. Fiocchi A, Restani P, Riva E, Qualizza R, Bruni P, Restelli AR, *et al.* Meat allergy: I. Specific IgE to BSA and OSA in atopic, beef sensitive children. *J Am Coll Nutr* 1995;14(3):239-44.
151. Spano M, Colafrancesco M, Ansaloni R, Vighi G, Ortolani C. Comparison of the results of skin prick tests, CAP system and ENEA system in the diagnosis of food allergy. *Monogr Allergy* 1996;32:181-6.
152. Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997;52(10):1031-5.
153. De Waard-van der Spek FB, Elst EF, Mulder PGH, Munte K, Devillers ACA, Oranje AP. Diagnostic tests in children with atopic dermatitis and food allergy. *Allergy* 1998;53(11):1087-91.
154. Jenkins M, Vickers A. Unreliability of IgE/IgG4 antibody testing as a diagnostic tool in food intolerance. *Clin Exp Allergy* 1998;28(12):1526-9.
155. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9(4):186-91.
156. Helbling A, Haydel R, McCants ML, Musmand JJ, el-Dahr J, Lehrer SB. Fish allergy: is cross-reactivity among fish species relevant? Double-blind placebo-controlled food challenge studies of fish allergic adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83(6 Pt 1):517-23.
157. Armstrong D, Rylance G. Definitive diagnosis of nut allergy. *Arch Dis Child* 1999;80(2):175-7.
158. Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(3):582-6.
159. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30(11):1540-6.
160. Reibel S, Röhr C, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. What safety measures need to be taken in oral food challenges in children? *Allergy* 2000;55(10):940-4.
161. Sharman J, Kumar L, Singh S. Comparison of results of skin prick tests, enzyme-linked immunosorbent assays and food challenges in children with respiratory allergy. *J Trop Pediatr* 2001;47(6):367-8.
162. Caffarelli C, Petroccione T. False-negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet* 2001;358(9296):1871-2.
163. Kagan R, Hayami D, Joseph L, St Pierre Y, Clarke AE. The predictive value of a positive prick skin test to peanut in atopic, peanut-naïve children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(6):640-5.
164. Strömberg L. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Acta Paediatr* 2002;91(10):1044-9.
165. Cantani A, Micera M. Epidemiology of atopy in 220 children. Diagnostic reliability of

- skin prick tests and total and specific IgE levels. *Minerva Pediatr* 2003;55(2):129-42.
166. Rancé F, Brondeau V, Abbal M. Utilité des prick-tests dans le "screening" de l'allergie immédiate aux protéines : 16 cas. *Allergie Immunol* 2002;34(3):71-6.
167. Crespo JF, Rodríguez J, James JM, Daroca P, Reaño M, Vives R. Reactivity to potential cross-reactive foods in fruit-allergic patients: implications for prescribing food avoidance. *Allergy* 2002;57(10):946-9.
168. Armentia A, Rodríguez R, Callejo A, Martín-Esteban M, Martín-Santos JM, Salcedo G, *et al.* Allergy after ingestion or inhalation of cereals involves similar allergens in different ages. *Clin Exp Allergy* 2002;32(8):1216-22.
169. Schocker F, Lüttkopf D, Scheurer S, Petersen A, Cisteró-Bahima A, Enrique E, *et al.* Recombinant lipid transfer protein Cor a 8 from hazelnut: a new tool for in vitro diagnosis of potentially severe hazelnut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):141-7.
170. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. The natural progression of peanut allergy: resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(1):183-9.
171. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, de Clerck LS, Stevens WJ. The prevalence and diagnostic value of specific IgE antibodies to inhalant, animal and plant food, and ficus allergens in patients with natural rubber latex allergy. *Acta Clin Belg* 2003;58(3):183-9.
172. Guenel E, de Boissieu D, Dupont C. Tests de provocation orale à l'oeuf : analyse rétrospective sur un an. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:132.
173. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Maadi F, Frémont S, Guénard L, Croizier A, *et al.* Prospective study of mustard allergy: first study with double-blind placebo-controlled food challenge trials (24 cases). *Allergy* 2003;58(4):295-9.
174. Akkerdaas JH, Wensing M, Knulst AC, Krebitz M, Breiteneder H, de Vries S, *et al.* How accurate and safe is the diagnosis of hazelnut allergy by means of commercial skin prick test reagents? *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132(2):132-40.
175. Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Romppanen J, Korhonen K, Savolainen K, Korppi M. Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics* 2003;111(3):e255-61.
176. Majamaa H, Moisio P, Holm K, Turjanmaa K. Wheat allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999;54(8):851-6.
177. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT). A useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55(3):281-5.
178. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Perrier P, Denery-Papini S, Morisset M, Leduc V, *et al.* Etude prospective 1999-2002 de l'allergie alimentaire à la farine de blé chez l'enfant et chez l'adulte, comparée à la maladie coeliaque. Association de DR1 à l'allergie chez l'enfant. *Alim'Inter* 2003;8(5):2-8.
179. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(5):891-6.
180. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology,

- Dykewicz MS, Fineman S, *et al.* Diagnosis and management of rhinitis. Complete guidelines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(5 Pt 2):478-518.
181. Bourrier T. Allergie respiratoire et bonnes pratiques. *Arch Pédiatr* 1999;6 Suppl 1:67S-71S.
182. Didier A, Percodani J, Doussau S, Serrano E. Rhinite allergique : démarche diagnostique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1998;38(7):602-9.
183. Japanese Society of Allergology. Guidelines for the diagnosis and management of bronchial asthma. *Allergy* 1995;50 Suppl(27):1-42.
184. Selner JC, Sullivan TJ, Ahlstedt S, Dolen WK, Nelson HS, Platts-Mills TAE, *et al.* Current issues relating to in vitro testing for allergen-specific IgE: a workshop report [editorial]. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:407-12.
185. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):720-5.
186. Jansen DF, Rijcken B, Schouten JP, Kraan J, Weiss ST, Timens W, *et al.* The relationship of skin test positivity, high serum total IgE levels, and peripheral blood eosinophilia to symptomatic and asymptomatic airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):924-31.
187. Graif Y, Yigla M, Tov N, Kramer MR. Value of a negative aeroallergen skin-prick test result in the diagnosis of asthma in young adults. Correlative study with methacholine challenge testing. *Chest* 2002;122(3):821-5.
188. Celedón JC, Sredl D, Weiss ST, Pisarski M, Wakefield D, Cloutier M. Ethnicity and skin test reactivity to aeroallergens among asthmatic children in Connecticut. *Chest* 2004;125(1):85-92.
189. Lehrer SB, Reish R, Fernandes J, Gaudry P, Dai G, Reese G. Enhancement of murine IgE antibody detection by IgG removal. *J Immunol Methods* 2004;284(1-2):1-6.
190. Gungor A, Houser SM, Aquino BF, Akbar I, Moinuddin R, Mamikoglu B, *et al.* A comparison of skin endpoint titration and skin-prick testing in the diagnosis of allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J* 2004;83(1):54-60.
191. Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Outcome of patients with cedar asthma with continuous exposure. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(2):373-6.
192. Corey JP, Liudahl JJ, Young SA, Rodman SM. Diagnostic efficacy of in vitro methods vs. skin testing in patients with inhalant allergies. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104(3):299-302.
193. Simola M, Malmberg H. Nasal histamine reactivity; relationships to skin-test responses, allergen provocation and symptom severity in patients with long-continuing allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol* 2000;120(1):67-71.
194. Kang BC, Wu CW, Johnson J. Characteristics and diagnoses of cockroach-sensitive bronchial asthma. *Ann Allergy* 1992;68(3):237-44.
195. Boccagni P, Favari F, Zanoni G, Pezzini A, Tridente G. Comparison of four in vitro assays for specific IgE detection. *Int J Clin Lab Res* 1994;24(2):102-5.
196. Plebani M, Borghesan F, Faggian D. Clinical efficiency of in vitro and in vivo tests

- for allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74(1):23-8.
197. Gleeson M, Cripps AW, Hensley MJ, Wlodarczyk JH, Henry RL, Clancy RL. A clinical evaluation in children of the Pharmacia ImmunoCAP system for inhalant allergens. *Clin Exp Allergy* 1996;26(6):697-702.
198. Crobach MJJS, Hermans J, Kaptein AA, Ridderikhoff J, Petri H, Mulder JD. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests. *Scand J Prim Health Care* 1998;16(1):30-6.
199. Schäfer T, Hoelscher B, Adam H, Ring J, Wichmann HE, Heinrich J. Hay fever and predictive value of prick test and specific IgE antibodies: a prospective study in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14(2):120-9.
200. Koskela H, Taivainen A, Tukiainen H, Chan HK. Inhalation challenge with bovine dander allergens. Who needs it? *Chest* 2003;124(1):383-91.
201. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S, *et al.* Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy. I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(5 Pt 1):580-7.
202. Söderström L, Kober A, Ahlstedt S, de Groot H, Lange CE, Paganelli R, *et al.* A further evaluation of the clinical use of specific IgE antibody testing in allergic diseases. *Allergy* 2003;58(9):921-8.
203. Paganelli R, Ansotegui IJ, Sastre J, Lange CE, Roovers MHW, de Groot H, *et al.* Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease. Clinical evaluation of a new *in vitro* test system, UniCAP™, in six European allergy clinics. *Allergy* 1998;53(8):763-8.
204. Bertel F, Mortemousque B, Sicard H, André C. Test de provocation conjonctival au Dermatophagoïdes pteronyssinus dans le diagnostic des conjonctivites allergiques aux acariens domestiques. *J Fr Ophtalmol* 2001;24(6):581-9.
205. Levine JL, Mabry RL, Mabry CS. Comparison of multi-test device skin testing and modified RAST results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118(6):797-9.
206. Corey JP, Nelson RS, Lai V. Comparison of modified PhadezymRAST*, ImmunoCAP*, and serial dilution titration skin testing by receiver operating curve analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112(6):665-9.
207. Ownby DR, Bailey J. Comparison of MAST with radioallergosorbent and skin tests for diagnosis of allergy in children. *Am J Dis Child* 1986;140(1):45-8.
208. Cvitanović S, Grbić D, Zekan L, Boban M, Vrdoljak E, Parpura V, *et al.* Hypersensitivity to *P. officinalis* pollen: correlation of IgE with skin testing methods. *Allergol Immunopathol* 1989;17(4):197-200.
209. Wood RA, Schuberth KC, Sampson HA. Value of a multiantigen radioallergosorbent test in diagnosing atopic disease in young children. *J Pediatr* 1990;117(6):882-5.
210. Köhl C, Debelić M. *In vitro* screening for inhalant allergy with multi SX 1 RAST® (Phadiatop®). *Allergy* 1991;46(4):245-50.
211. Hamburger RN, Berger WE, Quiwa NB, Terrazas V, Casillas R, Miller SP. Skin testing compared with *in vitro* testing for

- screening allergic patients. *Ann Allergy* 1991;67(2 Pt 1):133-7.
212. Abreu Nogueira JM, Morais de Almeida M, Santa Marta C, Leiria Pinto P, Bastos G, Rosário Boavida M, *et al.* Quantitative skin prick tests and specific IgE (CAP System) for *D. pteronissynus*: correlation of results in a paediatric population. *Allergie Immunol* 1994;26(3):102-6.
213. Crobach MJJS, Kaptein AA, Kramps JA, Hermans J, Ridderikhoff J, Mulder JD. The Phadiatop® test compared with RAST, with the CAP system; proposal for a third Phadiatop outcome: "inconclusive". *Allergy* 1994;49(3):170-6.
214. Plebani M, Faggian D, Borghesan F. Full automation in allergy testing: measurement of specific IgE by the ENEA System. *Allergy* 1995;50(3):229-33.
215. Cramer R, Lidholm J, Menz G, Grönlund H, Blaser K. Automated serology with recombinant allergens. A feasibility study. *Adv Exp Med Biol* 1996;409:111-6.
216. Sasai K, Furukawa S, Muto T, Baba M, Yabuta K, Fukuwatari Y. Early detection of specific IgE antibody against house dust mite in children at risk of allergic disease. *J Pediatr* 1996;128(6):834-40.
217. Śpiewak R, Brewczyński PZ. Rhinomanometrically controlled nasal provocation test: a comparison of results using this method in patients with seasonal allergic rhinitis and in healthy volunteers. *Med Sci Monit* 1998;4(1):112-6.
218. Skov M, Koch C, Reimert CM, Poulsen LK. Diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in cystic fibrosis. *Allergy* 2000;55(1):50-8.
219. Liccardi G, Dente B, Triggiani M, Russo M, Diamare F, Massari A, *et al.* A multicenter evaluation of the CARLA system for the measurement of specific IgE antibodies vs. other different methods and skin prick tests. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12(4):235-41.
220. Mari A, Schneider P, Wally V, Breitenbach M, Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy* 2003;33(10):1429-38.
221. Mari A. Skin test with a timothy grass (*Phleum pratense*) pollen extract vs. IgE to a timothy extract vs. IgE to rPhl p 1, rPhl p 2, nPhl p 4, rPhl p 5, rPhl p 6, rPhl p 7, rPhl p 11, and rPhl p 12: epidemiological and diagnostic data. *Clin Exp Allergy* 2003;33(1):43-51.
222. Nepper-Christensen S, Backer V, DuBuske LM, Nolte H. In vitro diagnostic evaluation of patients with inhalant allergies: summary of probability outcomes comparing results of CLA- and CAP-specific immunoglobulin E test systems. *Allergy Asthma Proc* 2003;24(4):253-8.
223. Baldacci S, Omenaas E, Oryszczyn MP. Allergy markers in respiratory epidemiology. *Eur Respir J* 2001;17(4):773-90.
224. Didier A, Têtu L. Les examens complémentaires en allergie respiratoire. *Rev Pneumol Clin* 2003;59(2):101-7.
225. Walls RS. Sensitivity tests. Their place in asthma and hayfever. *Aust Fam Physician* 1989;18(7):783-9.
226. Engler DB, Grant JA. Allergic rhinitis: a practical approach. *Hosp Pract* 1991;26(1):105-12.

227. Jean R. Tests de provocation nasale et bronchique, utiles ou futiles. *Lyon Méditerran Méd Méd Sud-Est* 1991;27(11-12):668-9.
228. Mosbech H, Gravesen S, Heinig JH, Korsgaard J, Schou C, Østergaard PA. Diagnostic procedures. Exposure and environment. *Allergy* 1991;46(Suppl 11):23-5.
229. Pauli G, Bessot JC. Méthodes diagnostiques de l'asthme allergique. *Pneumoftiziologia* 1992;41(2-3):119-24.
230. Badhwar AK, Druce HM. Allergic rhinitis. *Med Clin N Am* 1992;76(4):789-803.
231. Fadal RG. Experience with RAST-based immunotherapy. *Otolaryngol Clin N Am* 1992;25(1):43-60.
232. Mabry RL. Blending skin endpoint titration and in vitro methods in clinical practice. *Otolaryngol Clin N Am* 1992;25(1):61-70.
233. Malling HJ. Diagnosis of mold allergy. *Clin Rev Allergy* 1992;10(3):213-36.
234. Corey JP. Allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Clin N Am* 1992;25(1):225-30.
235. Kopferschmitt-Kubler MC, Bessot JC, Pauli G. Pertinence des tests bronchiques à l'allergène. *Rev Mal Respir* 1993;10(3):209-15.
236. Vaughan LM. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Pharm* 1993;12(1):24-33.
237. Pauli G, Soldatov D, Kopferschmitt-Kübler MC. L'épreuve de provocation bronchique est-elle justifiée en pathologie respiratoire professionnelle ? *Rev Pneumol Clin* 1996;52(2):97-102.
238. Melillo G, Bonini S, Cocco G, Davies RJ, de Monchy JGR, Frølund L, *et al.* Provocation tests with allergens. *Allergy* 1997;52(Suppl 35):5-36.
239. Thurmond M, Amedee R. Allergic diagnosis: skin testing and rast. *J La State Med Soc* 1997;149(5):141-3.
240. Du Buske LM. The value of in vitro tests in the diagnosis of bronchial asthma. *Acta Microbiol Immunol Hung* 1998;45(1):101-7.
241. Sabbah A, Drouet M, Lauret MG. A propos de l'évaluation et de la validation des tests in vitro des dosages des IgE spécifiques. *Allergie Immunol* 1999;31(Hors Série):23-30.
242. Litvyakova LI, Baraniuk JN. Nasal provocation testing: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86(4):355-64.
243. Sabbah A, Drouet M. Actualisation du diagnostic immunobiologique de l'allergie. *Immunoanal Biol Spéc* 2000;15(2):71-6.
244. Vlahakis NE, Aksamit TR. Diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mayo Clin Proc* 2001;76(9):930-8.
245. Wright AL. Epidemiology of asthma and recurrent wheeze in childhood. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;22(1):33-44.
246. Dorait W. Le diagnostic allergologique. *Espérance Méd* 2002;9(83):251-3.
247. Brock Williams P. Usefulness of specific IgE antibody tests: a progress report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91(6):518-24.

248. Sarma UP, Kurup VP, Madan T. Immunodiagnosis of ABPA. *Front Biosci* 2003;8:s1187-98.
249. Plebani M. Clinical value and measurement of specific IgE. *Clin Biochem* 2003;36(6):453-69.
250. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis. Pathogenesis and management strategies. *Drugs* 2004;64(4):363-74.
251. Fromer LM. Clinical rationale for obtaining a precise diagnosis. *J Fam Pract* 2004;53(Suppl. 2):S4-14.
252. Gendo K, Larson EB. Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. *Ann Intern Med* 2004;140(4):278-89.
253. Daniel A. Comments on "Proceedings of the Task Force on guidelines for standardizing old and new technologies used for the diagnosis and treatment of allergic diseases" [commentary]. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(1 Pt 1):138.
254. Friedlaender MH. Conjunctival provocation testing: overview of recent clinical trials in ocular allergy. *Int Ophthalmol Clin* 2003;43(1):95-104.
255. Fauquert JL, Helleboid L. Les conjonctivites allergiques chroniques : quelques notions sur le diagnostic et le traitement. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43(6):397-400.
256. García-Ortega P, Costa B, Richart C. Evaluation of the conjunctival provocation test in allergy diagnosis. *Clin Exp Allergy* 1989;19(5):529-32.
257. Möller C, Elsayed S. Seasonal variation of the conjunctival provocation test, total and specific IgE in children with birch pollen allergy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;92(3):306-8.
258. Giovannini M, Spada E, Broccoli MP. Conjunctival provocation tests in suspected allergic conjunctivitis: a clinical study. *Ophthalmologica* 1990;201(1):1-4.
259. Lluch-Bernal M, Sastre J, Fernández-Caldas E, Marañón F, Cuesta-Herranz J, de las Heras M, *et al.* Conjunctival provocation tests in the diagnosis of Anisakis simplex hypersensitivity. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12(1):21-4.
260. Merrett TG, Merrett J, Kekwick R. The prevalence of immunoglobulin E antibodies to the proteins of rubber (*Hevea brasiliensis*) latex and grass (*Phleum pratense*) pollen in sera of british blood donors. *Clin Exp Allergy* 1999;29(11):1572-8.
261. Palosuo T, Mäkinen-Kiljunen S, Alenius H, Reunala T, Yip E, Turjanmaa K. Measurement of natural rubber latex allergen levels in medical gloves by allergen-specific IgE-ELISA inhibition, RAST inhibition, and skin prick test. *Allergy* 1998;53(1):59-67.
262. Farrell AL, Warshaw EM, Zhao Y, Nelson D. Prevalence and methodology of evaluation for latex allergy among allergists in the United States: results of a cross-sectional survey. *Am J Contact Dermat* 2002;13(4):183-9.
263. Ollert MW, Merkl J, Ring J. Diagnostic performance of various in vitro assays for specific IgE in adults allergic to natural rubber latex [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2).
264. Acero S, Álvarez MJ, García BE, Echechipía S, Olaguibel JM, Tabar AI. Occupational asthma from natural rubber latex. Specific inhalation challenge test and evolution. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003;13(3):155-61.

265. Binkley HM, Schroyer T, Catalfano J. Latex allergies: a review of recognition, evaluation, management, prevention, education, and alternative product use. *J Athl Train* 2003;38(2):133-40.
266. Hamilton RG, Peterson EL, Ownby DR. Clinical and laboratory-based methods in the diagnosis of natural rubber latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(2 Suppl):S47-56.
267. Brehler R. Latex allergy. *Compr Ther* 2002;28(4):244-9.
268. Woods JA, Lambert S, Platts-Mills TAE, Drake DB, Edlich RF. Natural rubber latex allergy: spectrum, diagnostic approach, and therapy. *J Emerg Med* 1997;15(1):71-85.
269. British Society of Allergy and Clinical Immunology, Cullinan P, Brown R, Field A, Hourihane J, Jones M, *et al.* Latex allergy. A position paper of the British Society of Allergy and Clinical Immunology. *Clin Exp Allergy* 2003;33(11):1484-99.
270. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, Golden DBK, Tracy JM, Freeman TM, Hoffman DR. Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(3):495-8.
271. Birnbaum J, Vervloet D. Indications de la désensibilisation en fonction des données épidémiologiques récentes. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44(3):270-5.
272. Hamilton RG. Diagnosis of hymenoptera venom sensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2(4):347-51.
273. Reisman RE. Guidelines for management of people with histories of insect sting anaphylaxis and subsequent negative venom skin tests [letter]. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):364.
274. Sainte-Laudy J, Sabbah A, Drouet M, Lauret MG, Loiry M. Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release. *Clin Exp Allergy* 2000;30(8):1166-71.
275. Eiken P, Mosbech H, Jacobsen L, Larsen P, Scharling B, Svendsen UG, *et al.* Comparison between two different assays for measurements of allergen-specific IgE and skin prick test in the diagnosis of insect venom allergy. *Allergy* 1992;47(5):495-7.
276. Jeep S, Kirchhof E, O'Connor A, Kunkel G. Comparison of the Phadebas RAST with the Pharmacia CAP system for insect venom. *Allergy* 1992;47(3):212-7.
277. Sabbah A, Langlois P. Apport du Pharmacia CAP System comme nouveau dosage des IgE spécifiques. Application au diagnostic de l'hypersensibilité au venin de Guêpe *Vespula*. *Allergie Immunol* 1990;22(5):173-8.
278. Settipane GA, Boyd GK. Natural history of insect sting allergy: the Rhode Island experience. *Allergy Proc* 1989;10(2):109-13.
279. Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: extended observations. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(3):298-305.
280. Sabbah A, Heulin MG, Soulière I. Evolution des tests in vivo et in vitro au cours de l'immunothérapie spécifique au venin d'hyménoptère. *Allergie Immunol* 1990;22(6):242-7.
281. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General

- considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57(1):45-51.
282. Barbaud A. Tests cutanés dans l'investigation des toxidermies : de la physiopathologie aux résultats des investigations. *Thérapie* 2002;57(3):258-62.
283. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002;57(72 Suppl):37-40.
284. Melillo G, Balzano G, Bianco S, Dahlén B, Godard P, Kowalsky ML, *et al.* Report of the INTERASMA working group on standardization of inhalation provocation tests in aspirin-induced asthma. Oral and inhalation provocation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001;56(9):899-911.
285. Ponvert C, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Les réactions allergiques aux médicaments anti-infectieux courants. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1999;39(6):455-67.
286. Ponvert C, Scheinmann P. Antibiotic allergy and pseudo-allergy in child. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43(6):385-92.
287. Leynadier F. Allergies médicamenteuses. *Rev Prat* 1996;46(8):955-60.
288. Ponvert C, Dassonval C, Ignatowicz B, Paupe J, Scheinmann P. Les réactions allergiques aux vaccinations. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1996;36(5):482-96.
289. Romano A, Mondino C, Viola M, Montuschi P. Immediate allergic reactions to β -lactams: diagnosis and therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003;16(1):19-23.
290. Romano A. Recognising antibacterial hypersensitivity in children. *Paediatr Drugs* 2000;2(2):101-12.
291. Drain KL, Volcheck GW. Preventing and managing drug-induced anaphylaxis. *Drug Saf* 2001;24(11):843-53.
292. Gruchalla RS. 10. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2 Suppl):S548-59.
293. Torres MJ, Blanca M, Fernández J, Romano A. Skin test protocols in immediate reactions to β -lactams. *Allergy Clin Immunol Int* 2002;14(5):216-9.
294. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to drugs: evaluation and management. *Mt Sinai J Med* 2003;70(2):113-25.
295. Lavaud F, Fontaine JF, Deslée G, Sabouraud D, Lebargy F. Peut-on arrêter une désensibilisation aux venins d'hyménoptères ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44(3):276-80.
296. Kleinhans M, Linzbach L, Zedlitz S, Kaufmann R, Boehncke WH. Positive patch test reactions to celecoxib may be due to irritation and do not correlate with the results of oral provocation. *Contact Derm* 2002;47(2):100-2.
297. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med* 2002;162(7):822-6.
298. Macy E, Burchette RJ. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow-up. *Allergy* 2002;57(12):1151-8.

299. Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998;132(1):137-43.
300. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to β -lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999;104(4):e45.
301. Alonso-Llamazares A, Martinez-Cócera C, Domínguez-Ortega J, Robledo-Echarren T, Cimarra-Alvarez M, Mesa del Castillo M. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy* 2002;57(7):632-5.
302. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140(12):1001-6.
303. Fisher M, Watkins J. Skin testing and the anaesthetist [letter]. *Br J Anaesth* 2001;86(5):734-5.
304. Laroche D, Guilloux L, Guéant JL. Comment rapporter à l'anaphylaxie l'accident observé ? Tests diagnostiques in vitro. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002;21(Suppl 1):73-96.
305. Moneret-Vautrin DA. Test cutanés pour le diagnostic d'allergie aux curares. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002;21(Suppl 1):97-107.
306. Keith PK, Dolovich J. Anaphylactic and anaphylactoid reactions in the perioperative period. *Immunol Allergy Clin N Am* 1992;12(3):671-90.
307. Tréchet P. Données de pharmacovigilance des chocs anaphylactiques induits par les produits de l'anesthésie sur une période de six ans (janvier 1994-décembre 1999). *Ann Fr Anesth Réanim* 2002;21 Suppl 1:34-7.
308. Laroche D, Lefrançois C, Gérard JL, Dubois F, Vergnaud MC, Guéant JL, *et al.* Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 1992;69(6):611-4.
309. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Guidelines for the diagnosis of occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 1992;22(1):103-8.
310. Novey HS, Bernstein IL, Mihalas LS, Terr AI, Yunginger JW. Guidelines for the clinical evaluation of occupational asthma due to high molecular weight (HMW) allergens. Report of the Subcommittee on the Clinical Evaluation of Occupational Asthma due to HMW Allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84(5 Pt 2):829-33.
311. Butcher BT, Bernstein IL, Schwartz HJ. Guidelines for the clinical evaluation of occupational asthma due to small molecular weight chemicals. Report of the subcommittee on the clinical evaluation of occupational asthma due to small molecular weight chemicals. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84(5 Pt 2):834-8.
312. Grammer LC, Patterson R, Zeiss CR. Guidelines for the immunologic evaluation of occupational lung disease. Report of the Subcommittee on Immunologic Evaluation of Occupational Immunologic Lung Disease. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84(5 Pt 2):805-14.
313. Meijer E, Grobbee DE, Heederik D. Detection of workers sensitised to high molecular weight allergens: a diagnostic study in laboratory animal workers. *Occup Environ Med* 2002;59(3):189-95.

314. Zentner A, Jeep S, Wahl R, Kunkel G, Kleine-Tebbe J. Multiple IgE-mediated sensitizations to enzymes after occupational exposure: evaluation by skin prick test, RAST, and immunoblot. *Allergy* 1997;52(9):928-34.
315. Grammer L, Shaughnessy M, Kenamore B. Utility of antibody in identifying individuals who have or will develop anhydride-induced respiratory disease. *Chest* 1998;114(4):1199-202.
316. Baur X, Marek W, Ammon J, Czuppon AB, Marczynski B, Raulf-Heimsoth M, *et al.* Respiratory and other hazards of isocyanates. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;66(3):141-52.
317. Chan-Yeung M. A clinician's approach to determine the diagnosis, prognosis, and therapy of occupational asthma. *Med Clin N Am* 1990;74(3):811-22.
318. Gervais P. Les enseignements de l'asthme professionnel [éditorial]. *Presse Méd* 1991;20(31):1481-2.
319. Alberts WM, Brooks SM. Advances in occupational asthma. *Clin Chest Med* 1992;13(2):281-302.
320. Pauli G, Bessot JC, Gourdon C. Les asthmes professionnels. *Rev Prat* 1992;42(19):2447-51.
321. Pauli G, Bessot JC, Gourdon C. Les asthmes professionnels. *Méd Hyg* 1994;52(2025):1124-7.
322. Castet D. Les asthmes du boulanger. *Arch Mal Prof* 1993;54(1):33-42.
323. Dykewicz MS. Occupational asthma: a practical approach. *Allergy Asthma Proc* 2001;22(4):225-33.
324. Pauli G, Birba NE. Recent developments in airway and nose occupational sensitizers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(2):95-100.
325. Massin N, Kolopp-Sarda MN. Pathologies pulmonaires d'origine immuno-allergique en milieu professionnel. *Rev Fr Lab* 2004;361:39-46.
326. Banks DE. Use of the specific challenge in the diagnosis of occupational asthma: a 'gold standard' test or a test not used in current practice of occupational asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(2):101-7.
327. Bernstein JA. Overview of diisocyanate occupational asthma. *Toxicology* 1996;111(1-3):181-9.
328. Bernstein DI, Jolly A. Current diagnostic methods for diisocyanate induced occupational asthma. *Am J Ind Med* 1999;36(4):459-68.
329. Magnaval JF, Fabre R, Maurières P, Charlet JP, de Larrard B. Evaluation of an immunoenzymatic assay detecting specific anti-*Toxocara* immunoglobulin E for diagnosis and posttreatment follow-up of human toxocariasis. *J Clin Microbiol* 1992;30(9):2269-74.
330. Caballero ML, Moneo I. Specific IgE determination to Ani s 1, a major allergen from *Anisakis simplex*, is a useful tool for diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(1):74-7.