



10

IDR et patch-tests à lecture retardée

Jean-Luc BOURRAIN

*Allergologie-Photobiologie, Dermatologie-DPM, CHU de Grenoble, BP 217, 38043
Grenoble Cedex 09*

Les tests cutanés sont des tests de provocation directement cutanée et à ce titre, ils mettent en branle les différentes voies de l'immunité. S'ils sont recommandés plus pour tel ou tel mécanisme d'hypersensibilité, c'est que leur technicité (quantité d'allergènes administrée, vitesse de pénétration, site et durée d'exposition) est plus adaptée à révéler cliniquement, macroscopiquement tel ou tel mécanisme physiopathologique d'hypersensibilité.

Intradermoréactions ou IDR

Les IDR réalisent la pénétration certaine et immédiate d'une quantité significative de la molécule explorée mise directement au niveau du derme. Cette quantité est

modulable pas tant par le volume injecté, mais en variant la concentration en allergène du liquide injecté. Par ces caractéristiques, ce test est particulièrement adapté à la révélation clinique des différents mécanismes d'hypersensibilité tant immédiats, que semi-retardés et retardés.

Cela permet d'avoir un test « tout terrain » particulièrement adapté à l'exploration de l'allergie médicamenteuse. En effet, les patients sont volontiers vus *a posteriori*, sans grands renseignements sur la séméiologie présentée et sa chronologie. De plus, les mécanismes de l'hypersensibilité médicamenteuse ne sont pas toujours purs et peuvent associer plusieurs mécanismes différents.

Cependant, derrière cette réputation d'assez bonne sensibilité par rapport au prick-test ou au patch-test, apparaît un risque accru de faux positifs, en particulier en lecture immédiate et aussi un risque accentué de réactions systémiques. Ceci explique qu'en cas d'exploration d'un accident sévère les IDR ne soient pas réalisées en première intention mais dans un second temps et à des dilutions progressivement décroissantes. Elles sont habituellement contre-indiquées en cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Lyell ou même de tableau de vascularite. Elles sont également évitées pour des raisons de sécurité en cas d'exploration d'une anaphylaxie chez les patients sous bêtabloquants ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il en est de même en cas de grossesse.

Une autre limite à la réalisation des IDR est l'obtention de solutions prêtes à être injectées. Pour des médicaments présentant une forme injectable, cela pose peu de problèmes à condition de pouvoir réaliser les dilutions dans des conditions d'hygiène adéquates permettant d'avoir un produit final stérile. Lorsque le produit initial est une poudre non stérile, certains utilisent des filtres antimicrobiens pour réaliser ces tests cutanés.

Habituellement, les dilutions réalisées sont décimales, en débutant de façon plus ou moins bas en fonction des risques encourus (10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1}). Le soluté utilisé n'est pas l'eau stérile responsable de faux positifs, mais le sérum physiologique stérile phénolé (0,9 % de NaCl, 0,5 % de phénol).

Les tests sont faits le plus souvent sur les faces externes des bras, mais parfois aussi sur le dos en injectant en intradermique un volume de 0,04 mL, ce qui provoque une papule immédiate d'environ 5 mm. Si possible un témoin négatif est réalisé avec le solvant. Des témoins positifs seraient également nécessaires. Parfois la littérature permet de s'en passer en respectant les dilutions recommandées.

Les lectures sont effectuées de façon répétée à 30 minutes, 6 heures et 24 heures et de façon également très retardée avec des durées allant selon les équipes de 72, 96 heures à une semaine.



En lecture immédiate est retenue comme positive une papule urticarienne supérieure ou égale à 10 mm. Les IDR sont faites de façon séquentielle en montant d'une dilution à chaque palier de 30 minutes si la ou les IDR précédentes sont demeurées négatives. La positivité est habituellement appréciée par la mesure en millimètres de la papule déclenchée, mais lors des lectures semi-retardées ou retardées, l'aspect sémiologique d'une IDR positive est plus variable. Il est donc important de le décrire (papule œdémateuse, infiltrée, eczéma...), voire de faire aussi une photographie et de quantifier la positivité par les outils qui sont à notre disposition : la taille en millimètres et en cas de réaction eczémateuse, la cotation ICDRG des épidermotests (cf. *infra*).

Épidermotests ou patch-tests

L'épidermotest ou patch-test est le test roi en dermatologie de contact. Mais s'il garde son intérêt dans l'exploration des allergies médicamenteuses, il y trouve aussi ses limites.

Sa technicité est principalement adaptée à la révélation des hypersensibilités retardées de type IV. Le produit appliqué pénètre lentement à travers la peau et traverse progressivement les différentes couches épidermiques et le derme. Là, il y est pris en charge par le système immunitaire. L'exposition prolongée provoquée par l'occlusion de l'épidermotest permet une excellente expression clinique de l'hypersensibilité retardée cellulaire de type IV selon Gell et Coombs. L'expérience a également montré l'intérêt de l'épidermotest dans l'exploration des exanthèmes maculopapuleux.

Mais ce qui est vrai pour des préparations allergéniques, développées et commercialisées pour ce type de test, ne l'est pas forcément pour l'ensemble des molécules médicamenteuses. Il n'est pas en effet garanti que le produit placé dans la cupule de patch-test pénètre dans la peau.

Par ailleurs, pour l'épidermotest comme pour l'IDR, si l'haptène n'est pas la molécule médicamenteuse elle-même, mais un de ses métabolites, il devient nécessaire que la métabolisation cutanée du médicament appliqué sur la peau aboutisse à la production du métabolite hapténique produit lors de la prise systémique.

Les patch-tests sont appliqués sur le dos sur les zones paravertébrales, mais il existe un cas particulier : l'érythème pigmenté fixe. Dans ce cas, il est recommandé de placer les épidermotests sur les sites mêmes de cette toxidermie localisée.

Il est recommandé de pratiquer l'exploration allergologique 6 à 10 semaines après l'accident aigu. D'une manière générale, les médicaments incriminés sont réduits en poudre et dilués à 30 % de leur poids dans l'eau d'une part, et dispersés à 30 % de leur poids dans la vaseline d'autre part.

Si l'on dispose de la molécule elle-même, les concentrations recommandées sont de 10 %, dans la vaseline, dans l'eau, voire aussi dans l'alcool.

Si le tableau clinique présenté a été un DRESS, un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell, il est recommandé de débiter à des concentrations plus faibles, 0,1 % puis 1 % puis 10 %.

On procède également ainsi pour l'aciclovir, la carbamazépine et la pseudo-éphédrine pour éviter dans tous ces cas de réactiver une toxidermie.

Parfois, il est également utile de tester les différents constituants : colorants, conservateurs...

Le matériel utilisé est le même qu'en allergie de contact, en n'hésitant pas à bien séparer les molécules suspectées ; et cette pratique se plie aux mêmes contre-indications, ne serait-ce que la prise concomitante d'immunosuppresseurs.

La lecture est faite là aussi de la même façon, à 48 heures, 30 minutes après avoir enlevé les tests puis à 72 ou 96 heures. La cotation de lecture suit les règles de l'ICDRG :

- (-) : réaction négative ;
- (+ ?) : érythème discret : réaction douteuse ;
- (+) : érythème infiltration discrète et papules éventuelles : faible réaction ;
- (++) : érythème, infiltration, papules et vésicules : réaction importante ;
- (+++) : érythème intense, infiltration, vésicules coalescentes, parfois bulle : réaction très importante ;
- (Ir) : aspect irritatif.

Il est par ailleurs important ne pas oublier le rôle déclenchant que peut avoir le soleil et, dans ce cas, de procéder à des photo-patch-tests. Les tests placés sur trois sites différents sont décollés au bout de 24 heures et irradiés pour une série avec 5 Joules d'UVA, pour la seconde avec 3/4 de DEM en UVB ou en spectre total, la 3^e série n'étant pas irradiée. La lecture est ensuite faite à 72 heures.

Conclusion

Chaque type de test apporte, par sa technicité, ses avantages, ses inconvénients et ses limites. Ils doivent donc être choisis en fonction des données de l'anamnèse souvent malheureusement recueillie *a posteriori* et souvent très à distance de l'accident initial.

Aussi souvent l'exploration d'une suspicion d'allergie médicamenteuse doit-elle comprendre les différents types de tests cutanés, tant à lecture immédiate que retardée. Mais, quoi qu'il en soit, ces tests ne peuvent pas s'interpréter seuls en dehors de toute histoire clinique et souvent d'autres tests. L'évaluation de la pertinence des résultats, qu'ils soient négatifs ou positifs, reste donc le point le plus délicat de ce type d'exploration allergologique.

Références

- Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V, *et al.* The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998,139 : 49-58.
- Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reaction. *Contact Dermatitis* 2001, 45:321-8.
- Bernstein GM, Gruchalla RS, Lee RE, Nicklas RA, Dykewicz MS. Disease Management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma, Immunol* 83,6:665-700.
- Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002, 57, Suppl 72:37-40.
- Lachapelle JM, Tennstedt D. Les tests épicutanés dans les toxidermies médicamenteuses. *Progrès en dermato-allergologie*. Paris, John Libbey, 1998:57-66.
- Lachapelle JM, Maibach HI. *Patch testing and prick testing – A practical guide*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2003.
- Ponvert C, Chedevergne F, Le Bourgeois M, De Blic J, Paupe, Scheinmann P. Diagnostic des réactions d'hypersensibilité non immédiate aux bêtalactamines chez l'enfant par les tests cutanés à lecture semi-retardée et retardée et par les tests de réintroduction. *Rev Fr Allergol Clin* 2001, 41: 544-54.
- Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, *et al.* Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004, 59:1153-60.

