

Diagnostic de l'allergie aux médicaments
John Libbey Eurotext, Paris © 2005, pp. 41-52



9

Méthodologie et préparation des tests cutanés : prick-tests et intradermoréactions à lecture immédiate

Hoai-Bich CO MINH, Pascal DEMOLY

*Unité d'Exploration des Allergies
Service des Maladies Respiratoires - INSERM U454
Hôpital A. de Villeneuve - CHU de Montpellier
34295 Montpellier Cedex 5.*

Explorer une hypersensibilité médicamenteuse n'est pas une tâche facile. Selon la classe de médicaments en cause, les moyens diagnostiques comprennent l'interrogatoire, les tests cutanés et si besoin le test de provocation. La place de la biologie est encore aujourd'hui limitée. Si la chronologie de la réaction est immédiate, c'est-à-dire survenant dans l'heure qui suit la dernière prise, comme c'est en général le cas pour les urticaires et angio-œdèmes, les atteintes telles que rhinite, conjonctivite, bronchospasme et choc anaphylactique, les tests cutanés indiqués sont les prick-tests et les tests intradermiques (ID) à la lecture immédiate [1].

Physiopathologie de la réponse cutanée immédiate

Les tests cutanés (TC) reproduisent à une moindre échelle la réaction allergique. La phase immédiate est due essentiellement à la dégranulation des mastocytes après contact avec la source d'allergènes déposée sur la peau. La libération d'histamine et de tryptase débute à partir de 5 minutes après le TC et atteint son maximum à 20-30 minutes. L'histamine est le principal médiateur de cette réaction, mais d'autres molécules, telles que la neurokinine A, le CGRP ou *calcitonin gene-related peptide*, la substance P, le monoxyde d'azote, la CRH ou *corticotropin-releasing hormone* peuvent avoir un rôle [2].

Technique des prick-tests

Les TC peuvent être effectués sur le bras, l'avant-bras ou le dos, avec une distance minimale de 2-3 centimètres entre deux tests. On peut nettoyer la zone cutanée (avec de l'alcool par exemple) avant de commencer les tests. On évite les endroits avec lésions cutanées [2]. La face antérieure de l'avant-bras est la plus couramment utilisée [3].

La technique du prick a été décrite la première fois en 1924 par Lewis et Grant, puis développée après sa modification par Pepys dans les années 1970. Il existe différentes techniques de prick-tests. Dans le prick-test modifié, les gouttes d'allergènes ou de solutions contrôles sont disposées sur la peau, puis une aiguille hypodermique (de 25 ou 26 Gauge) est passée à travers la goutte jusque dans l'épiderme avec un angle faible ($< 45^\circ$), le biseau en haut. L'aiguille est alors légèrement soulevée afin de créer une altération cutanée minime en surface. Une autre méthode est l'introduction perpendiculaire à la peau d'un instrument comme, par exemple, l'aiguille standardisée de Morrow Brown ou à Stallerpointe, l'Allerbiopointe, le Phazet [2].

Technique des tests intradermiques

Les tests intradermiques décrits par Mantoux sont toujours utilisés de nos jours. La concentration de l'allergène nécessaire pour avoir une réponse positive après un test

ID est 1 000 à 30 000 fois moins important que celle nécessaire à une réponse positive après prick-test. Pour le test ID, on utilise une seringue à tuberculine avec une aiguille de 26 ou 27 Gauge. Après avoir éliminé les bulles, on injecte 0,02 à 0,05 mL de la solution d'allergènes en ID avec un angle de 45° par rapport à la peau le biseau vers le bas, induisant ainsi une papule « en peau d'orange » mesurant environ 3 à 5 mm de diamètre. Bien que l'injection ID puisse être faite par un infirmier, un médecin doit être disponible si besoin. La papule d'injection est cerclée au crayon [2].

Précautions et contre-indications à respecter

Le patient ne doit pas prendre d'antihistaminiques durant les 5 à 7 jours précédant les tests allergologiques, délai variable selon l'antihistaminique considéré (tableau I). Pour les β -bloquants (qui risquent de diminuer l'effet thérapeutique de l'adrénaline injectée en cas de choc anaphylactique pendant les TC), cet intervalle est de 48 heures. L'arrêt des β -bloquants est mis en place avec l'accord du médecin prescripteur et/ou d'un cardiologue avec une surveillance de la tension artérielle [3]. Il est d'autant plus important que la réaction a été immédiate et grave. Il ne semble cependant pas utile pour explorer les réactions aux anesthésiques généraux [4]. D'autres médicaments peuvent interférer avec les TC.

Le jour des tests, le patient ne doit pas avoir d'infection [3], l'exploration des allergies médicamenteuses se faisant, chaque fois que cela est possible, à distance de toute pathologie non contrôlée.

Certains patients sont considérés comme des patients à risque de réactions pendant les TC. Ce sont les sujets ayant eu une réaction clinique sévère, ou une pathologie concomitante : maladie cardiovasculaire, respiratoire, ou un traitement par β -bloquant [2]. Une évaluation des risques et des bénéfices sera effectuée pour décider de l'éventuelle exploration de l'allergie par exemple aux β -lactames dans un tel contexte [3]. On évitera de tester les femmes enceintes, sauf si la situation l'exige [1].

Il n'existe pas d'étude démontrant le délai optimal entre l'histoire clinique et l'exploration d'une suspicion d'allergies médicamenteuses par TC. Malgré l'absence de preuve, beaucoup de centres effectuent les tests avec un délai minimal de 3 semaines et maximal de 3 mois, si possible, après la réaction clinique [1].

Tableau I. Effet des médicaments sur les tests cutanés d'allergie

Traitement	Voie d'administration	Effet sur la réaction immédiate	Effet sur la réaction non immédiate	Intervalle libre nécessaire avant tests
Antihistaminiques H1	Oral, IV	+++	-	5 jours
Imipraminiques	Oral, IV	+	-	5 jours
Phénothiazines	Oral, IV	+	-	5 jours
Bêtamimétiques	Oral, IV	+/-	-	?
Glucocorticoïdes systémiques				
- Longue cure	Oral, IV	±	++	3 semaines
- Courte cure (> 50 mg de prednisone)	Oral, IV	±	+	1 semaine
- Courte cure (<50 mg de prednisone)	Oral, IV	±	-	?
Corticoïdes topiques	Topiques, sur le site testé	±	++	> 2 semaines

(modifié d'après [1])

Source et concentrations des allergènes utilisés

Les produits testés en ID sont préparés à chaque fois à partir de produits stériles. Ce sont soit des produits commercialisés pour tests cutanés (en fait le kit AllergoPen n'est plus disponible dans le commerce), soit des formes parentérales commerciales, essentiellement intraveineuses, et diluées avec du NaCl 0,9 % si besoin [3]. Les prick-tests peuvent être préparés à partir de tout médicament, si besoin dilué dans de l'eau stérile ou du NaCl 0,9 %.

Les concentrations à utiliser ont été rappelées dans une mise au point du groupe européen ENDA de travail sur les allergies médicamenteuses (*tableau II*) [3] et la Société française d'Anesthésie-Réanimation (*tableau III*) [4].

Tableau II. Concentrations maximales recommandées par l'ENDA pour les prick-tests et les tests intradermiques aux bêtalactames [3]

Haptène	Dose	Unités
PPL	5 10 ⁵	mmol/L
MDM	2 10 ²	mmol/L
Pénicilline G	20 000-25 000	unités/mL
Amoxicilline	20-25	mg/mL
Ampicilline	20-25	mg/mL
Céphalosporines	1-2	mg/mL

Tableau III. Concentrations maximales recommandées par la Société française d'Anesthésie-Réanimation pour les prick-tests et les tests intradermiques aux agents anesthésiques [4]

DCI	Nom commercial	Concentration (mg/mL)	Dilution du Prick-test	Dilution maximale du test ID
Suxaméthonium	Celocurine-klorid® Norcuron®	50 à ramener à 10	Pur	1/100
Vécuronium	Pavulon®	4	Pur	1/10
Pancuronium	Esmeron®	2	Pur	1/10
Rocuronium	Tracrium®	10	Pur	1/100
Atracurium	Mivacron®	10	1/10	1/1 000
Mivacurium	Nimbex®	2	1/10	1/1 000
Cis-atracurium		2	Pur	1/100
Hypnotiques	Hypnovel® Diprivan®		Pur	1/10
Morphiniques	Morphine Fentanyl® Sufenta®	10 Pur	1/10 1/10	1/1 000
Anesthésiques locaux	Xylocaïne® Marcaïne® ...		Pur	1/10

On commence habituellement par les prick-tests à concentration pure, puis si ces derniers sont négatifs, on continue par les tests ID, de la concentration la plus diluée (à partir de 1/10000^e pour les agents anesthésiques) progressivement jusqu'à la concentration maximale. Chez les patients ayant une histoire clinique de réactions sévères aux bêta-lactames ou chez les patients à risque, les concentrations initiales sont abaissées [3].

Critères de positivité immédiate

À chaque TC, il est nécessaire d'inclure un contrôle positif ainsi qu'un contrôle négatif. Le contrôle négatif est le diluant des allergènes testés injecté en ID. Le contrôle positif est en général un prick à l'histamine (concentration de 5,43 mmol/L ou de phosphate de codéine (solution à 9 %). La réponse varie entre 2 et 8 mm. La lecture des prick-tests et des tests ID s'effectue à 15-20 minutes [2]. Pour les prick-tests, l'un des critères est l'apparition d'une papule érythémateuse de plus de 3 mm (correspondant à une surface supérieure à 7 mm²) ou une papule de plus de la moitié de celle du témoin positif, avec un témoin négatif [3].

Les critères de positivité des tests ID sont différents selon les méthodes utilisées et les centres. Après avoir vérifié la positivité de l'éventuel test témoin positif en prick et la négativité du test témoin négatif en ID, on entoure la zone d'injection ID du produit immédiatement après l'injection. Puis, 15-20 minutes après, l'éventuelle réaction sous forme de papule est mesurée. On documente la réaction en collant un morceau de sparadrap transparent ou d'adhésif sur les zones entourées. Un critère habituel de positivité est l'augmentation du plus grand diamètre de la papule de plus de 3 mm par rapport au diamètre d'injection initiale. On peut aussi calculer le diamètre moyen en additionnant le plus petit diamètre et le plus grand diamètre de la papule, puis en divisant cette somme par deux [1]. Pour la Société française d'Anesthésie-Réanimation, le critère de positivité des tests ID aux agents anesthésiques est un diamètre de la papule supérieur à 8 mm correspondant aussi au doublement de la taille initiale [4]. La surface de la réponse cutanée peut être estimée quelquefois par planimétrie, mesure de la masse du sparadrap sur une balance de précision ou de la surface scannée sur ordinateur ; ces mesures ne sont pas faites de manière courante [2].

Interprétation des TC

Des TC positifs ne suggèrent pas obligatoirement une existence d'une allergie chez le patient. Ils sont témoins d'une sensibilisation si les concentrations maximales sont respectées.

Dans les faux positifs, on trouve les patients ayant un dermographisme (pour les prick-tests), une irritation cutanée avec un produit histaminolibérateur à forte concentration ou une réaction non spécifique favorisée par une réaction très positive à proximité. Les causes de faux négatifs sont multiples : l'insuffisance des doses des extraits, la présence de médicaments ou d'une pathologie pouvant diminuer la réactivité cutanée, le très jeune âge ou au contraire le grand âge influençant les TC et enfin une mauvaise technique [2].

Sensibilité, spécificité et facteurs influençant la positivité des TC

Grâce à ces études de TC aux bêta-lactames sur différentes populations, les facteurs influençant le résultat des TC ont pu être analysés.

Histoire clinique évocatrice d'allergie aux bêtalactames

Comme attendu, les TC sont plus fréquemment positifs chez les patients ayant des antécédents évocateurs d'allergie (entre 7 et 73,5 % contre 1,7 à 4 % chez les patients sans antécédent) [5]. Par ailleurs, la fréquence des TC positifs est plus importante dans les chocs anaphylactiques (17,3 %) que dans les urticaires (12,4 %) et les exanthèmes maculopapuleux (4 %) [6].

Chronologie : délai entre la prise médicamenteuse et la réaction

Les TC sont positifs dans 15,8 % des réactions immédiates, c'est-à-dire survenant dans l'heure qui suit la dernière prise (lecture immédiate), 5,6 % des réactions accé-

lérées, c'est-à-dire entre 1 et 72 heures après la prise médicamenteuse (lecture immédiate) et 10 % des réactions retardées, c'est-à-dire survenant au-delà de la 72^e heure suivant la dernière prise du médicament (lecture retardée) [5].

Exposition précédente aux bêtalactames

Dans les réactions médiées par les IgE, on s'attend à une exposition préalable à la molécule suspecte. Or, ce n'est pas toujours le cas. On soupçonne alors la sensibilisation par l'ingestion de bêta-lactames contenus dans les aliments, notamment le lait, la viande de bœuf [7].

Traitement

La dose et la durée du traitement médicamenteux peuvent influencer la réponse immune car c'est un facteur de risque de sensibilisation mais aucune donnée précise n'est disponible. La fréquence du traitement augmente le risque de réaction d'hypersensibilité allergique médicamenteuse en général [8].

Facteurs caractéristiques de la population

Le sexe ne semble pas avoir d'influence sur la positivité des TC dans la littérature ni sur le type de réaction clinique [5].

En revanche, une différence est rapportée selon *l'âge*. Tout d'abord, la fréquence des TC positifs chez l'enfant est d'environ 9 % avec une histoire clinique évocatrice d'allergie immédiate. Les TC sont par contre positifs dans environ 25 % des cas chez l'adulte [5]. Il est ainsi rapporté que les enfants ont moins de réactions allergiques aux pénicillines que les adultes [8]. Les papules des TC augmentent de l'enfance à l'âge adulte et diminuent souvent après l'âge de 50 ans [2], mais un diagnostic fiable peut être réalisé à tout âge.

L'atopie n'est pas un facteur influençant la positivité des TC dans la majorité des études chez les adultes et les enfants. Dans les histoires de réactions sévères, souvent IgE médiées, l'atopie est cependant plus fréquente [5, 8].

Plusieurs pathologies telles que la dermatite atopique, l'insuffisance rénale chronique, un cancer, une pathologie nerveuse périphérique tendent à diminuer la réactivité de la peau [2].

Capacité à provoquer une réponse immunologique

Après un traitement par pénicilline pendant 10 jours, 18 % de 60 patients ont des anticorps IgE spécifiques contre le déterminant penicilloyl, 38 % ont des IgG spécifiques contre le penicilloyl et environ 50 % n'ont ni l'un ni l'autre [7].

Persistence de la réponse médiée par les IgE spécifiques

Les individus dont la réponse IgE spécifique persiste ont plus de risque de faire une réaction aux pénicillines [7].

Intervalle entre la réaction clinique et les tests cutanés

Les TC peuvent se négativer chez l'adulte ou chez l'enfant au bout de quelques mois ou années. D'après Finke [9], la fréquence des TC positifs chez des patients allergiques aux pénicillines a diminué, de 73 % initialement 3 mois après la réaction clinique à 25 % après 5 à 10 ans. Dans une étude prospective de l'équipe de Blanca avec un suivi de 5 ans, 40 % des patients ayant eu initialement des tests cutanés à PPL ou MDM ont finalement négativé leurs tests cutanés. Chez les patients ayant eu des tests cutanés positifs uniquement à l'amoxicilline, tous les tests (100 %) étaient négatifs à 5 ans [10]. Actuellement, on ne peut pas affirmer que ces tests cutanés négatifs signifient une disparition de l'allergie, car aucune réintroduction du médicament n'a été réalisée chez ces patients.

Allergènes testés

Il est démontré que la sensibilité des TC est augmentée si la pénicilline suspecte est testée en plus des déterminants majeurs et mineurs de la pénicilline G : 52,3 % pour la benzylpénicilline, 38,1 % pour l'ampicilline, de 48 % à 68 % pour l'amoxicilline suivant les études [5].

Technique des tests

Les prick-tests sont moins sensibles, moins reproductibles mais plus spécifiques que les tests ID [2]. Un TC positif en lecture immédiate aux pénicillines donnerait un risque de réaction aux pénicillines de 30 à 100 %, en moyenne 60 %. Ainsi, dans une étude [11], la valeur prédictive positive est de 66,6 % des cas (6/9 patients) ayant des TC positifs aux aminopénicillines, déterminée après réintroduction orale d'amoxicilline à faibles doses. Chez des patients ayant une histoire clinique d'allergie et des TC négatifs, le taux de réactions après réintroduction de la pénicilline est de 0 à 6 %. La valeur prédictive négative est donc comprise entre 94 et 100 % [5, 12]. Les résultats peuvent être influencés par la partie du corps testée. La partie supérieure et moyenne du dos est plus réactive que la partie inférieure. Le dos réagit plus que l'avant-bras. La partie ulnaire du bras est plus réactive que la partie radiale. La réactivité de la fosse antécubitale est plus grande que le poignet. Il est recommandé de pratiquer les TC dans la zone d'avant-bras au-dessus du poignet de 5 cm, en dessous de la fosse antécubitale de 3 cm [2].

Références

1. 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; 57:45-51.
2. Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for study of Allergy. Skin tests, techniques and interpretation. *Allergy - Principles & Practice*, 6^e édition 2003: 631-43.
3. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W, et al., Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58:961-72.
4. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Abbreviated text. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002; 21:S7-23.
5. Haouichat H, Guénard L, Bourgeois S, Pauli G, de Blay F. Les tests cutanés dans l'exploration de l'allergie à la pénicilline. *Rev fr Allergol* 2002; 42:779-92.
6. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993; 270:2456-63.
7. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clinical Allergy* 1988; 18:515-40.
8. Adkinson NF. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:567-72.

9. Finke SR, Grieco MH, Connel JT, Smith EC, Sherman WB. Results of comparative skin tests with penicilloyl-polylysine and penicillin in patients with penicillin allergy. *Am J Med* 1965; 38: 71-82.
10. Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:918-24.
11. Blanca M, Canto G, Lopez C, Romano A, Fernandez J, Garcia JC, et al. The connection between basic research and clinical practice. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:87-91.
12. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, Juarez C, Blanca M. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001; 56:850-6.

