

Étude des différentes méthodes de diagnostic par piqure

P. PUPIL *

PRINCIPE GÉNÉRAL DE L'ESSAI

Le test cutané par piqure ou Prick-test est une méthode d'épreuve cutanée aux allergènes, commode et sûre. AAS et coll. [1] ont suggéré de l'utiliser comme essai biologique d'activité allergénique associée au RAST, comme méthode de standardisation : les réactions des Prick-tests avec les allergènes sont comparées à celles obtenues avec de l'histamine et on attribue 1 000 UB/ml à la concentration de l'allergène qui produit une réaction équivalente à celle déterminée par une solution contenant 1 mg/ml d'histamine base.

Mais l'absence de standardisation de la technique du Prick constitue un des principaux obstacles à un accord général sur ce concept. Par ailleurs, certains chercheurs ont montré que la corrélation entre la sensibilité cutanée à l'histamine et à un allergène donné était faible. Ce qui a conduit à utiliser comme témoin positif de cette étude par Prick-test, des agents histamino-libérateurs tels que le 48/80. Mais l'utilisation de cette substance in vivo étant légalement interdite en France, nous avons utilisé une solution d'alcaloïde à 2,5 p. cent de chlorhydrate de codéine [4].

Le but de cet essai multicentrique d'un Prick-test standardisé est de comparer l'emploi de différentes techniques en vue d'aboutir à la définition d'une méthode reconnue internationalement.

L'une des principales constatations faites à Derby, en utilisant différentes techniques de Prick-test, fut que la sensibilité du sujet et la puissance de l'extrait allergénique constituaient les deux principales variables et que les écarts dus à la méthode étaient, au contraire, étonnamment faibles, pourvu que la puissance des extraits étudiés ait été ajustée de telle sorte que la taille de la papule n'excède pas 5 mm. Toutes les méthodes produisent une très large gamme de taille et de forme de papules quand il est fait usage d'extraits très concentrés ou chez les sujets très sensibles. La concentration qui produira des pa-

pules de 5 mm ou moins peut être déterminée sur l'avant-bras, en utilisant une gamme de dilutions tandis que les essais comparatifs entre les différentes techniques de Prick seront exécutés dans le dos, à la dilution convenable.

En gardant à l'esprit ces considérations préliminaires, il est possible de proposer un protocole conçu pour préciser la méthode Prick qui produira les résultats les plus reproductibles, et qui éliminera autant que possible le paramètre opérateur. Dans cette optique, c'est le schéma le plus simple qui a le plus de chance d'être satisfaisant, et il ne paraît pas éthique d'utiliser, comme cela a été suggéré par certains, de nombreux allergènes. L'utilisation des seuls extraits de graminées paraît suffisante pour essayer les différentes méthodes d'autant que les malades sensibles aux graminées sont facilement recrutables. Le pollen de graminée retenu fut celui de dactyle.

Le travail rapporté ici constitue la phase préliminaire de l'essai multicentrique dont la réalisation a pris un certain retard par suite de la découverte que les solutions de 48/80 ne satisfaisaient pas à l'essai d'innocuité prévu par la Pharmacopée européenne et française. Sur les conseils des Professeurs de WECK [4] et PEPYS, il a été décidé d'utiliser comme témoin positif une solution d'alcaloïde ; de WECK recommande de choisir le phosphate de codéine à 5 p. cent mais pour des raisons pratiques, en France, c'est le sel plus soluble de chlorhydrate de codéine qui a été utilisé en solution à 2,5 p. cent.

Le choix des patients est déterminé par l'existence de manifestations cliniques très évocatrices d'une pollinose. Chaque patient subira les trois techniques de test cutané par piqure, exactement comme elles seront décrites ci-après. Sont exclus les patients ayant reçu des thérapeutiques par les anti-histaminiques, les cromones depuis sept jours, ou ceux ayant reçu une corticothérapie depuis un mois.

* Tirés à part : P. PUPIL, 67, rue Raymond-Poincaré, 54000 NANCY (France).

Les réactifs sont fournis par le Laboratoire des Stallergènes et proviennent du même lot de fabrication. Soit :

- trois extraits de pollen de *Dactyle* aux dilutions du 1/20, du 1/200 et du 1/2 000 établies à partir d'une solution-mère (5 p. cent p/v) ;
- un témoin négatif constitué par le diluant glycéro-salin à 50 p. cent ;
- un témoin positif constitué par une solution d'alcaloïde à 2,5 p. cent de chlorhydrate de codéine.

Le matériel utilisé pour les essais est également fourni par le Laboratoire des Stallergènes. Il s'agit d' :

- une aiguille hypodermique à usage unique, réf. 16 mm 5/10, pour le test classique du Prick modifié ;
- un multitest de LINCOLN [3] ;
- une aiguille standard de MORROW-BROWN aimablement donnée par la « Midlands Asthma and Allergy Research Association » [2].

MÉTHODE D'EXÉCUTION DES ESSAIS

La dilution optimale donnant une papule de moins de 5 mm est recherchée initialement à l'aide de la technique du Prick modifié pratiqué sur la face antérieure de l'avant-bras, la lecture étant faite 15 mn après la réalisation de ce test. Par la suite, la comparaison des trois techniques retenues est faite au niveau du dos, dans les régions para-vertébrales, avec la concentration optimale retenue, la lecture étant toujours faite 15 mn après (fig. 1). Les résultats sont objectivés en prenant le calque de la papule dont les contours ont été au préalable repérés à l'aide d'un crayon feutre.

Par ailleurs, dans cette étude, nous avons comparé les résultats obtenus par ces Prick-tests au seuil de positivité d'une intradermo-réaction avec ce même pollen de *Dactyle*, dont la papule soit supérieure à 5 mm. Pour les extraits de pollens utilisables par voie intra-dermique, deux modifications ont dû être faites. D'abord l'utilisation d'un extrait non-glycéro-salin, la glycérine pouvant entraîner par voie intra-dermique des histamino-libérations non spécifiques, et donc induire des tests faussement positifs. Puis l'utilisation de solutions de concentrations croissantes, à savoir le 1/1 000 000, le 1/100 000, le 1/10 000 et exceptionnellement le 1/1 000 en cas de négativité des précédentes.

RÉSULTATS DE CETTE ÉTUDE PRÉLIMINAIRE

25 pollinoses ont pu être explorées (17 femmes et 8 hommes, dont les âges oscillaient entre 16 et 60 ans, 18 d'entre eux ayant moins de 40 ans). Il s'agissait de coryzas spasmodiques printaniers très caractéristiques dont 6 se compliquaient de mani-

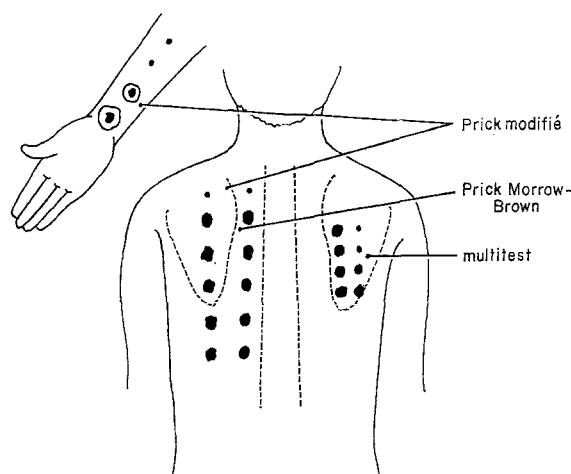


FIG. 1. — Méthodologie : localisation des tests cutanés.

festations asthmatiques, habituellement à l'acmé de la floraison des graminées.

Les dilutions les plus utilisées, déterminées au préalable sur la face antérieure de l'avant-bras, ont été les suivantes : 1/2 000 treize fois, 1/200 quatorze fois et 1/20 trois fois. A cinq reprises, il nous a été possible de comparer, chez le même sujet, à des jours différents, deux dilutions ; il s'agissait toujours des dilutions du 1/2 000 et du 1/200, dans un deuxième temps.

Faute de disposer de l'analyse statistique, qui sera réalisée à la fin de l'essai, nous devons être prudent dans l'interprétation des résultats.

Il semble toutefois que, sur ces 25 observations, deux faits sont à retenir. Tout d'abord, la sensibilité du Multitest est très supérieure à celle du Prick modifié (22/25). De même, la sensibilité du Prick réalisé avec l'aiguille de Morrow-Brown est supérieure à celle du Prick-test modifié (14/25). Il apparaît donc que le multitest a une meilleure sensibilité que l'aiguille de Morrow-Brown. Le deuxième fait concerne l'homogénéité des réponses obtenues avec ces trois techniques. Des résultats assez disparates au niveau du dos peuvent être observés avec la technique du Prick modifié. Par contre, multitest et aiguille de Morrow-Brown donnent des réactions similaires, avec des surfaces relativement homogènes.

La comparaison entre les seuils de positivité du Prick-test modifié pratiqué au niveau de l'avant-bras, et de l'intradermo-réaction réalisée au niveau du dos, figure sur la figure 2. La supériorité de l'intradermo-réaction sur le Prick-test est évidente. Toutefois, il est difficile d'établir des comparaisons dans la mesure où ces deux techniques ont été pratiquées sur des surfaces cutanées de réactivité différente.

A noter, enfin, la survenue de trois réactions syndromiques au cours de ces explorations cutanées, qui

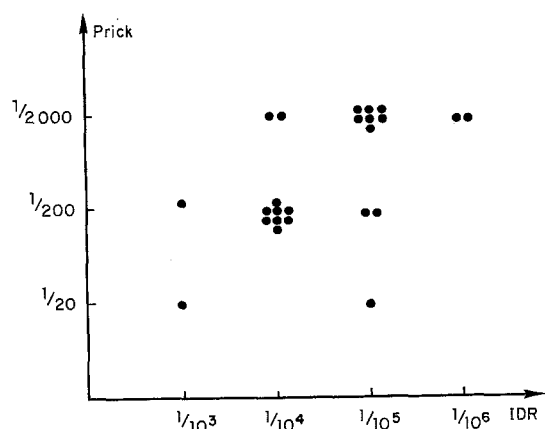


FIG. 2. — Comparaison des seuils de positivité du Prick-test modifié et de l'intradermo-réaction.

ont nécessité un traitement symptomatique et une surveillance médicale de plusieurs heures.

DISCUSSION

Cette étude préliminaire, réalisée en dehors de la saison pollinique, suggère plusieurs réflexions.

La première concerne l'innocuité de ces investigations cutanées puisque nous avons noté trois réactions syndromiques, avec apparition de sibilants à l'auscultation pulmonaire, moins de 30 mn après la réalisation des tests cutanés, un de ces patients ayant présenté, par ailleurs, une sensation de malaise et une tachycardie. Il s'agissait de femmes qui avaient présenté des manifestations asthmatiques en période printanière, de plus, sujets polyallergiques et spasmophiles notoires. A deux reprises, ces tests avaient été pratiqués en période de menstruation. Ceci suggère que ces investigations cutanées soient réalisées en dehors de ces périodes de menstruation. Ceci suggère également une grande prudence dans la sélection de ces sujets à risques, en éliminant dans la mesure du possible, les polyallergiques ou les spasmophiles notoires.

La détermination de la dilution optimale au niveau de l'avant-bras par la technique du Prick modifié est critiquable pour deux raisons. D'une part, il existe une grande variabilité de la réactivité cutanée en fonction des zones explorées ; la réactivité des régions paravertébrales étant très supérieure à celle de la face antérieure de l'avant-bras (fig. 3a). Plus rarement, c'est l'inverse (fig. 3b). D'autre part, la sensibilité du Prick-test modifié étant inférieure à celle du Prick avec l'aiguille de Morrow-Brown ou du multitest, il paraît illogique de rechercher une sensibilité optimale avec cette technique du Prick modifié. Exceptionnellement, il est impossible de déterminer cette dilution optimale, la réactivité cuta-

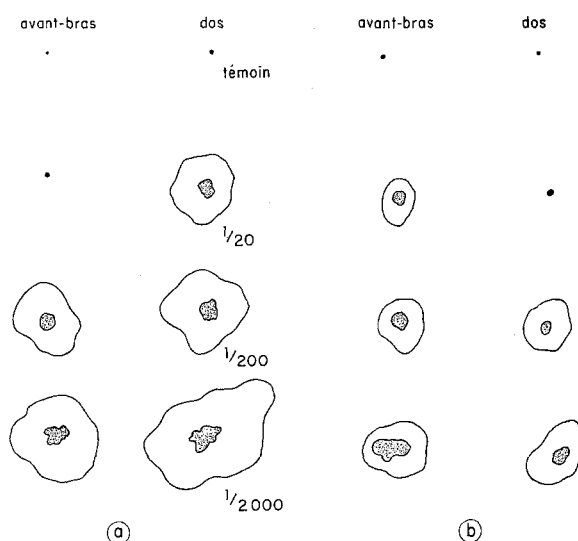


FIG. 3. — Variabilité de la réponse cutanée en fonction de la localisation.

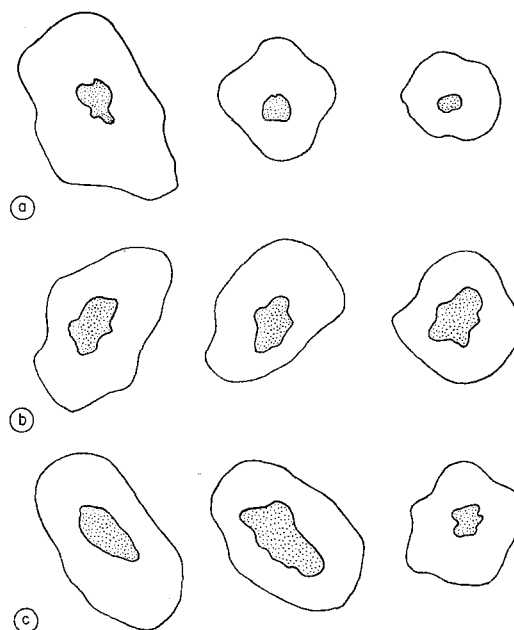


FIG. 4. — Variation du seuil de positivité des tests aux trois dilutions utilisées : 1/20, 1/200 et 1/2 000.

née étant identique aux diverses dilutions testées (fig. 4). Dans ce cas, il serait souhaitable de disposer d'une échelle de dilutions plus souple, afin de déterminer le seuil de positivité. La lecture des tests à 15 mn peut être également critiquée. D'une part, la surface de la papule est maxima 30 à 45 mn après la réalisation des tests (fig. 5). D'autre part, il existe une grande variabilité dans le temps de la réponse cutanée de chaque individu.

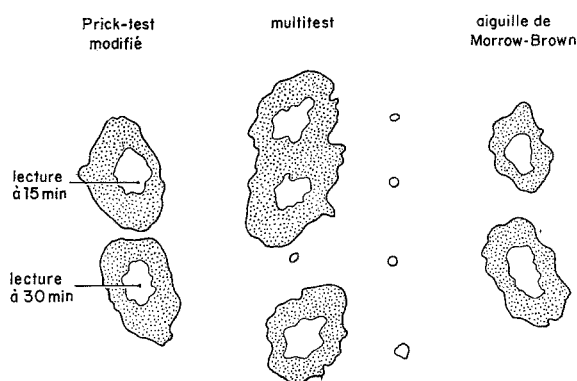


FIG. 5. — Variabilité de la réponse cutanée en fonction du temps de lecture.

La recherche de la dilution optimale avec des dilutions de raison 10 est également critiquable. Une détermination précise suppose de disposer d'un nombre plus grand de dilutions, dont la raison serait plus faible. Par exemple, des raisons 3 ou 5.

La détermination des contours de la papule n'est pas aisée, d'autant plus que des pseudopodes peuvent apparaître. Une mesure précise du diamètre de la papule est illusoire. De même, les valeurs statistiques qui peuvent être données en fraction de millimètre, sont difficilement assimilables, dans la mesure où la mesure d'un diamètre au millimètre est difficile...

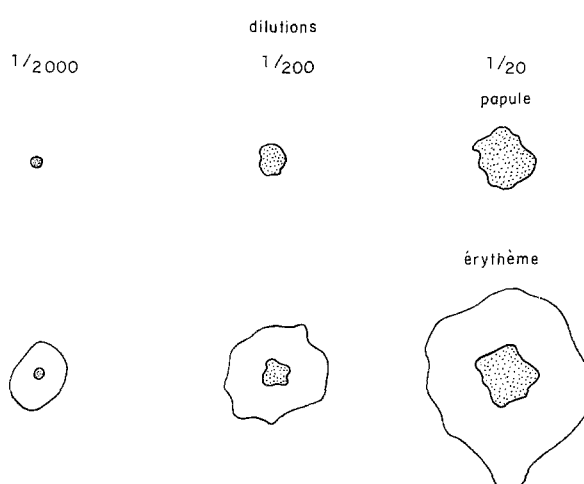


FIG. 6. — Intérêt de la lecture de l'érythème et de la papule. Expérimentation chez un même sujet faite aux trois dilutions citées.

Dernière remarque : bien que la réaction érythémateuse soit beaucoup plus fluctuante et moins quantifiable que la réaction papuleuse, elle peut, dans certains cas, être utile dans la détermination de la dilution optimale, car elle constitue un des éléments de la positivité des tests cutanés (fig. 6).

En conclusion, il paraît souhaitable de poursuivre cet effort de standardisation des techniques cutanées par Prick-tests. Ce travail préliminaire montre, si besoin en était, la difficulté du problème.

RÉFÉRENCES

1. AAS K., BACKMAN A., BELIN L., WEEKE B. — Standardisation of allergen extracts with appropriate methods. *Allergy*, 1978, 33, 130-137.
2. MORROW-BROWN H., THANTREY N. — Prick test standardisation using a precision needle. Midlands Asthma and Allergy Research Association.
3. MURPHREE J. T., KNIKER W. T. — Correlation of immediate skin test responses to antigens introduced by Multitest and intracutaneous routes. *Ann. Allergy*, 1979, 43, 279-285.
4. DE WECK A., VON THOMAS BERTHER A. — Importance des réactions cutanées à la codéine chez les sujets présentant des urticaires. Aus dem Institut für Klinische Immunologie der Universität Bern, 1980.