Les tests à la sueur en Suisse

Jürg Barben[1], Carmen Casaulta[2], Renate Spinas[3], Martin Schöni[2]
Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF)
Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

1 Hôpital des enfants de Suisse orientale, St. Gall
2 Clinique pédiatrique universitaire, Hôpital de l'Ile, Berne
3 Clinique pédiatrique universitaire, Zurich

Résumé

Une enquête effectuée récemment dans les cliniques pédiatriques et services de pédiatrie, montre qu'en Suisse sont utilisées un grand nombre de méthodes pour le test à la sueur, méthodes qui ne correspondent pas, dans la plupart des cas, aux directives actuelles concernant l'exécution et l'interprétation d'un test à la sueur. Seulement 62% des centres mesurent le chlore dans la sueur, la seule méthode reconnue partout au monde pour le diagnostic de la mucoviscidose. Appliquer les directives reconnues mondialement permettrait de réduire le nombre de résultats faux négatifs et faux positifs et d'éviter des tests de contrôle.

Introduction

Le dosage quantitatif du chlore dans la sueur reste le «gold standard» pour le diagnostic de la mucoviscidose (FK)[1), 2)]. En Suisse, pays où l'on ne pratique pas le dépistage néonatal de la FK, son diagnostic se base sur l'anamnèse et la clinique et est confirmé par deux tests à la sueur positifs (et/ou une analyse de génétique moléculaire). Devant l'impact du diagnostic de FK, un test à la sueur effectué correctement est d'une importance capitale surtout lorsqu'il s'agit d'une forme atypique[3)–5)]. C'est aussi le cas dans les pays qui ont introduit le dépistage néonatal par trypsinogène immunoréactif (TIR) et par analyse génétique, où le test à la sueur est utilisé en cas de résultat douteux (p.ex. hétérozygotie par analyse génétique)[6), 7)].

Depuis la découverte, il y a 50 ans, de la teneur anormale en électrolytes de la sueur de patients atteint d'une FK par di Sant'Agnese[8)] et l'introduction de la iontophorèse quantitative à la pilocarpine (QPIT) par Gibson et Cooke[9)], le test à la sueur a connu beaucoup de nouveautés[2), 10–12)]. D'une part, aujourd'hui les systèmes de la firme Wescor, p.ex. le système de récolte Macroduct, sont largement répandus et mondialement reconnus en combinaison avec le QPIT. D'autre part, depuis sa première description il y a 40 ans[13)], la mesure de la conductivité a gagné en importance et plusieurs études ont démontré qu'elle peut s'utiliser pour le diagnostic de la FK tout autant que la QPIT[12), 14)–16)]. Mais la mesure de la conductivité n'a pas été reconnue jusqu'à ce jour par la «CF Foundation» américaine en tant que test diagnostique[17)] et la méthode avec le papier à filtre de Gibson et Cooke est toujours considérée comme étant le test le plus fiable[11)].

L'exécution correcte d'un test à la sueur est complexe, prend beaucoup de temps et est sujette à toutes sortes de sources d'erreurs[18)]; elle demande du personnel spécialement formé et le respect scrupuleux des directives[19), 20)]. Un problème bien connu, est l'obtention de suffisamment de sueur chez les petits enfants[21)]. Plusieurs études faites aux Etats Unis, ont montré qu'un nombre inacceptable de résultats faux positifs (jusqu'à 15%) et faux négatifs (jusqu'à 12%) étaient dus à des imprécisions méthodiques, à des erreurs techniques ou à des problèmes physiologiques liés au patient[1), 20), 22)]. Des études comparables concernant la qualité des tests à la sueur ont été publiées en Australie et en Nouvelle Zélande où le dépistage néonatal pour la FK se pratique depuis des décennies[6), 13)].
Des directives concernant l'exécution du test à la sueur n'ayant pas été publiées jusqu'à ce jour en Suisse, nous avons cherché à savoir comment les tests à la sueur s'effectuent dans notre pays[24)]. En automne 2005 nous avons adressé un questionnaire à toutes les cliniques pédiatriques (n=8), aux services de pédiatrie des hôpitaux cantonaux ou régionaux (n=28) et à tous les centres pneumologiques qui suivent des patients adultes avec FK (n=8). Le taux de réponse a été de 89%. Nous avons comparé les résultats avec les directives américaines du National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 1994 et 2000 (www.nccls.org)[20), 25)] et les recommandations anglaises de 2003 (www.acb.org.uk)[19)].

Quelle est la situation en Suisse?

Toutes les cliniques pédiatriques et 78% (18/23) des services de pédiatrie questionnés, par contre aucun des centres pneumologiques pour adultes, font des tests à la sueur. Au total dans ces 26 cliniques sont pratiqués environ 1560 tests à la sueur par année (écart 5–200; médiane: 40), les 8 cliniques pédiatriques effectuant chacune plus de 100 tests par année (*figure 1*). Les tests ont été effectués pour chaque clinique par 1 à 15 personnes (médiane: 3): dans 31% (8/26) par des laborantines, dans 58% (15/26) par du personnel soignant et dans 15% (4/26) par des assistantes médicales. Dans 4 services de pédiatrie, tous les membres du personnel soignant doivent être en mesure de pratiquer les tests à la sueur. Plus de 56% des personnes effectuant les tests à la sueur en font moins de 10 par an, 20% 10–14 par an et 24% plus de 25 tests par an.
88% (23/26) des hôpitaux utilisent des systèmes Wescor: le système collecteur Macroduct® par 73% (19/26) et le nouveau système Nanoduct® par 31% (8/26). Seulement 3 centres utilisent la méthode classique avec papier à filtre de Gibson et Cooke. Le temps de collecte moyen (médian) est de 55 minutes (écart: 30–120 minutes); seulement 3 cliniques (12%) respectent le temps de collecte maximal de 30 minutes.
Seulement 62% (16/26) des hôpitaux dosent le chlore dans la sueur, la seule méthode reconnue par le NCCLS (*figure 2*) L'osmolarité est mesurée par 35% (9/26), le sodium par 42% (11/26) et la conductivité par 62% (16/26) des hôpitaux. La mesure de la conductivité est utilisée dans 8 hôpitaux à titre diagnostique et le nouveau système Nanoduct® est utilisé dans 8 cliniques pédiatriques, dont la moitié s'en sert comme test rapide de dépistage. La plupart des hôpitaux appliquent leur propre méthode pour le dosage de la sueur (*figure 2+3*). Seulement 63% (10/16) des centres dosant le chlore respectent la limite conseillée de 60 mmol/l pour le diagnostic de la FK; deux centres mettent la limite à 70 mmol/l, un

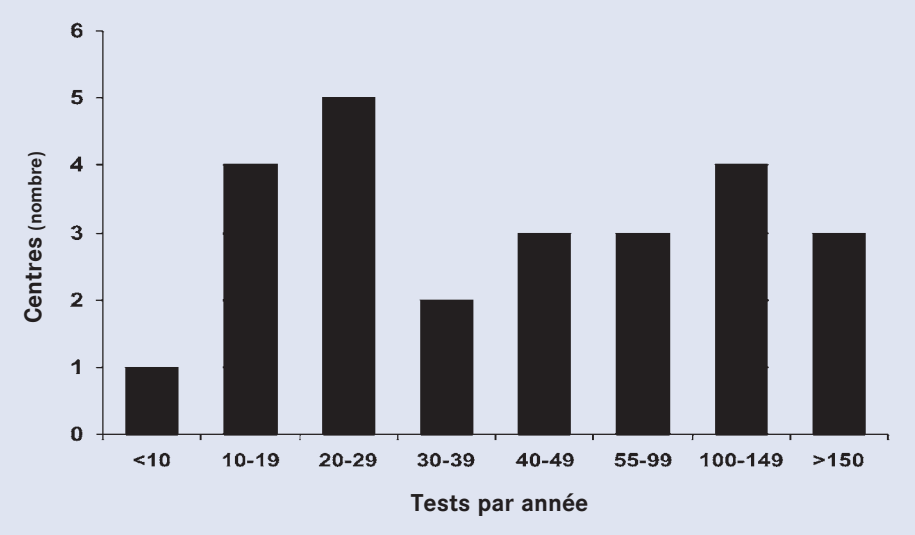

Figure 1: Tests par année et par centre

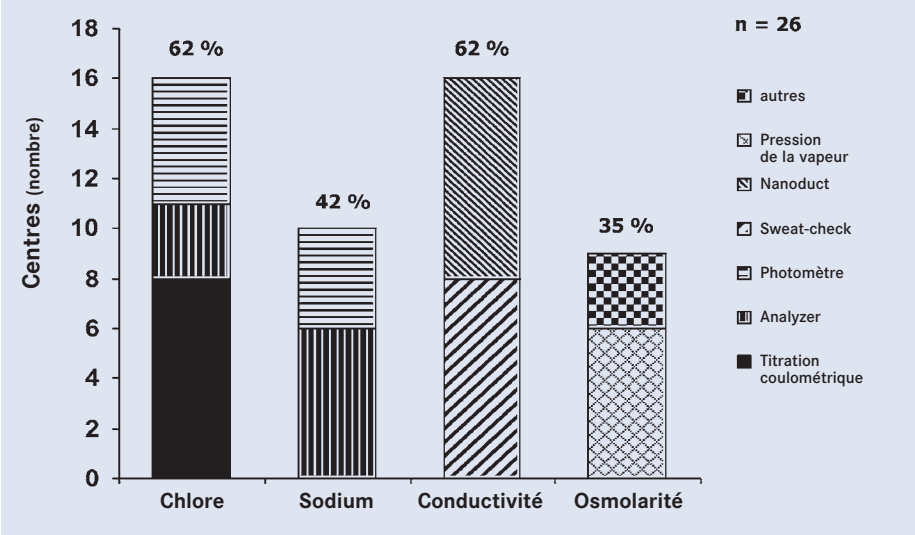

Figure 2: Méthodes d'analyse de la sueur

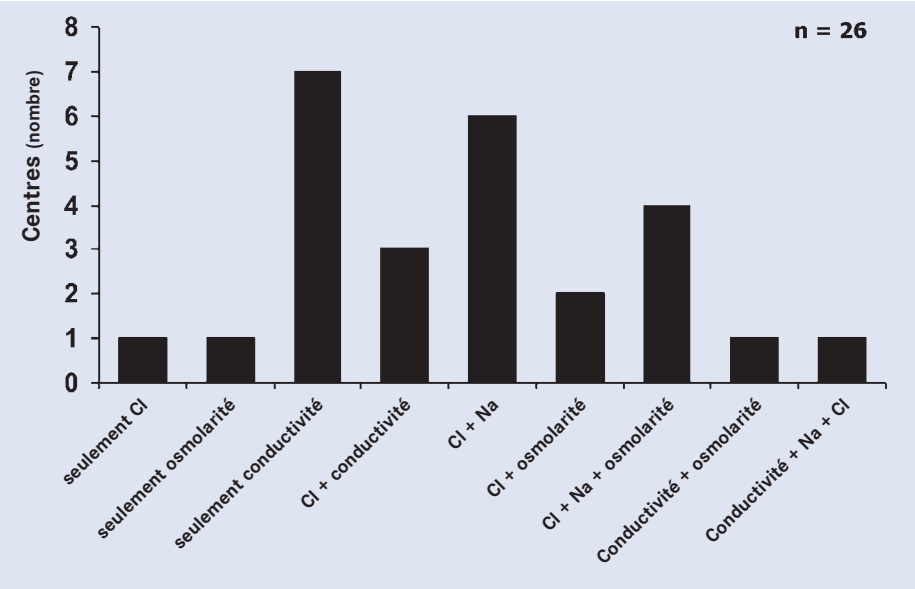

Figure 3: Test à la sueur – méthodes des différents centres

à 50 mmol/l et trois à 45 mmol/l. Le 81% (21/26) des hôpitaux ne connaissent pas de limite d'âge (p.ex. 2 semaines) ni de poids (p.ex. 3 kg) minimum pour le test à la sueur chez le nouveau-né.

Comparaison avec les recommandations internationales

Le test à la sueur est techniquement exigeant; les directives anglaises de contrôle de qualité de 2003[19] (*voir tableau 1*) estiment qu'un centre devrait effectuer au moins 50 tests par année et une personne spécialement formée au moins 10 tests par année pour garantir la qualité du test. En Suisse seulement 42% des centres et moins du 50% du personnel effectuant les tests à la sueur répondent à ces exigences.
Un test à la sueur se fait en trois étapes: l'induction de la sueur, la récolte de la sueur et l'analyse de la sueur. Les trois étapes sont très sensibles et sujettes à toutes sortes d'erreurs.

Induction de la sueur

Pour effectuer correctement un test à la sueur, tout d'abord la peau doit être nettoyée avec de l'eau distillée ou déionisée, pour ôter les cellules mortes et d'éventuelles lotions et crèmes et obtenir une bonne hydratation de la couche superficielle de la peau[20]. Pour stimuler les glandes sudoripares, on applique ensuite un gel-disk de pilocarpine (nitrate de pilocarpine 2–5g/l resp. 0.2–0.5%) ou une compresse imbibée de pilocarpine (solution de 0.4–0.6%) sur deux petites surfaces de l'avant-bras ou de la jambe et un faible courant au moyen de deux électrodes.
Une alternative à la pilocarpine aux deux électrodes consiste à appliquer une solution de bicarbonate (8.4%) ou de sulfate de magnésium (0.05 mmol/l) à la cathode. Pour des raisons de sécurité, pour éviter des chocs électriques, la source électrique doit être une pile. Un grand nombre des installations électriques sont improvisées, vieilles des plusieurs années. La firme Wescor® a commercialisé avec le Webster sweat collection system model 3500 la première source d'électricité standardisée[26]; un modèle amélioré est apparu sur le marché en 1981[27]. La possibilité de brûlures augmente avec la durée et l'intensité du courant électrique; pour cette raison, le NCCLS conseille de débuter avec 0.5 mA et d'augmenter progressivement jusqu'à un maximum de 4

- Un centre devrait effectuer >50 tests par année.
- Une personne devrait effectuer >10 récoltes de sueur par année.
- Le nombre total d'erreurs (quantité insuffisante de sueur etc) ne devrait pas dépasser 10% des patients examinés (but visé : 5%).
- La sueur devrait être récoltée pendant au moins 20 min., au maximum pendant 30 min.
- Chez le nouveau-né normalement hydraté, le test à la sueur peut être effectué dès l'âge de 2 semaines resp. un poids >3 kg.
- Le dosage du chlore dans la sueur est la méthode de choix. Une concentration de chlore >60 mmol/l est diagnostique de la FK. Des valeurs entre 40 et 60 mmol/l sont limite, valeurs <40 mmol/l sont normales.
- L'utilisation de la conductivité nécessite un complément d'études. Une conductivité <60 mmol/l est difficilement compatible avec une FK; Des valeurs >90 mmol/l suggèrent une FK.
- Le dosage de l'osmolarité de la sueur n'est pas conseillé pour le diagnostic de la FK.

Tableau 1: **Test à la sueur – UK-Guidelines 2003**

	Chlore (mmol/L)	Conductivité (mmol/L)	Osmolarité (mosmol/L)
Normal	< 40	< 60	< 170
Borderline	40–60	60–80	170–200
FK	> 60	> 80	> 200

Tableau 2: **Test à la sueur – Valeurs normales**

mA qui sera maintenu pendant 5 minutes[20]. Les directives anglaises recommandent une iontophorèse d'au moins 3 et d'au maximum 5 minutes, le courant ne devant jamais dépasser 4 mA[19]. Avec cette façon de faire, les brûlures sont devenues très rares. Installer des lampes chauffantes ou emmailloter l'enfant dans des linges sont des mesures qui n'accélèrent pas la iontophorèse et qui sont déconseillés, par crainte de surchauffer l'enfant.

Récolte de la sueur

La quantité de sueur minimale nécessaire dépend de la taille des électrodes utilisées, de la méthode (papier à filtre, gaze, système Macroduct®) de la durée de la récolte et du système d'analyse utilisé[20]. Un test à la sueur précis exige le dosage des électrolytes après stimulation maximale des glandes sudoripares, la concentration du chlore diminuant lorsque le débit sécrétoire est trop faible, ce qui aurait pour conséquence des résultats faux négatifs[28]. Immédiatement après la iontophorèse, la production de sueur est faible pour atteindre un maximum après 10–30 minutes, ensuite elle diminue à nouveau rapidement[19]. L'évaporation peut également fausser le résultat, ce qui est problématique surtout lorsque l'échantillon est petit. Selon les recommandations du NCCLS, le débit en sueur devrait atteindre au moins 1g/m2/min, ce qui correspond à une quantité de sueur de 75 mg récoltés sur papier à filtre de 5x5 cm ou de 15 µl récoltés avec Macroduct®System pendant 30 minutes[20]. Prolonger le temps de récolte n'augmente la quantité de sueur que de manière insignifiante et ne fait qu'augmenter l'évaporation. Les directives anglaises indiquent que la sueur devrait se récolter pendant au moins 20, mais au maximum 30 minutes[19]. Contrairement à la Grande Bretagne où le 40% des centres utilisent la méthode classique de Gibson et Cooke[19], en Suisse seulement 3 centres se servent de cette méthode, bien qu'elle soit toujours considérée comme la méthode la plus fiable[11].

Selon les directives américaines et anglaises, le taux d'échecs (p.ex. quantité de sueur insuffisante) ne devrait pas dépasser 5%, sauf s'il s'agit de nouveau-nés, où la récolte de sueur est difficile[19, 20].

Analyse de la sueur

- D'après les directives américaines[20] et anglaises[19], le dosage du **chlore** dans la sueur reste la seule méthode acceptée pour le diagnostic de la FK. Pour ce dosage, les méthodes colorimétriques, coulométriques, ainsi que les électrodes sélectives ont fait leur preuve[25]. En général, des valeurs de moins de 40 mmol/l de chlore sont considérées comme normales, des valeurs de 40-60mmol/l comme limite et les valeurs au dessus de 60 mmol/l comme diagnostiques pour une FK (*figure 4, tableau 2*)[1, 2, 11, 29, 30]. Les dosages du chlore devraient toujours être interprétés en fonction de l'âge: des données obtenues chez des nouveau-nés montrent que des valeurs à partir de 40 mmol/l font fortement suspecter une FK chez le nourrisson[31]. À l'opposé, des adultes souffrant d'autres maladies pulmonaires peuvent afficher des valeurs de chlore entre 60 et 70 mmol/l[32]. En considérant la manifestation clinique très hétérogène et les formes atypiques de FK, le «European Cystic Fibrosis Diagnostic Working Group» a recommandé récemment de considérer comme nouvelles valeurs limite pour le chlore 30–60 mmol/l[4].
- Le **sodium** est élevé dans la sueur des patients avec une FK, mais les valeurs ne permettent pas une aussi bonne discrimination entre sains et malades que la détermination du chlore. La valeur du quotient chlore/sodium est controversée[19]. Le quotient Cl/Na augmente avec l'âge, le sodium augmentant plus rapidement que le chlore[33]. Certains laboratoires utilisent le dosage du sodium pour le contrôle qualité, d'autres utilisent le quotient Cl/Na pour discriminer les patients avec FK (quotient > 1) de ceux atteints d'une autre maladie gastro-intestinale, p.ex. la coeliakie (quotient < 1). Les données de Augarten et al.[34] montrent même des différences du quotient Cl/Na entre homozygotes et hétérozygotes: Cl/Na = 0.7±0.4 pour personnes saines, Cl/Na = 1.2±0.1 pour patients avec FK et Cl/Na = 0.94±0.1 pour les hétérozygotes.
- L'**osmolarité** reflète la concentration totale des anions et cations dans la sueur, les molécules sans charge électrique, comme l'urée et les acides aminés, jouant également un rôle[35]. L'osmolarité a une bonne corrélation avec le sodium dans la sueur, mais la discrimination entre patients avec FK et personnes saines est, en comparaison avec le chlore, nettement moins bonne[16]. Les valeurs normales de référence pour l'osmolarité se situent entre 50 et 150 mmol/kg; des valeurs au dessus de 200

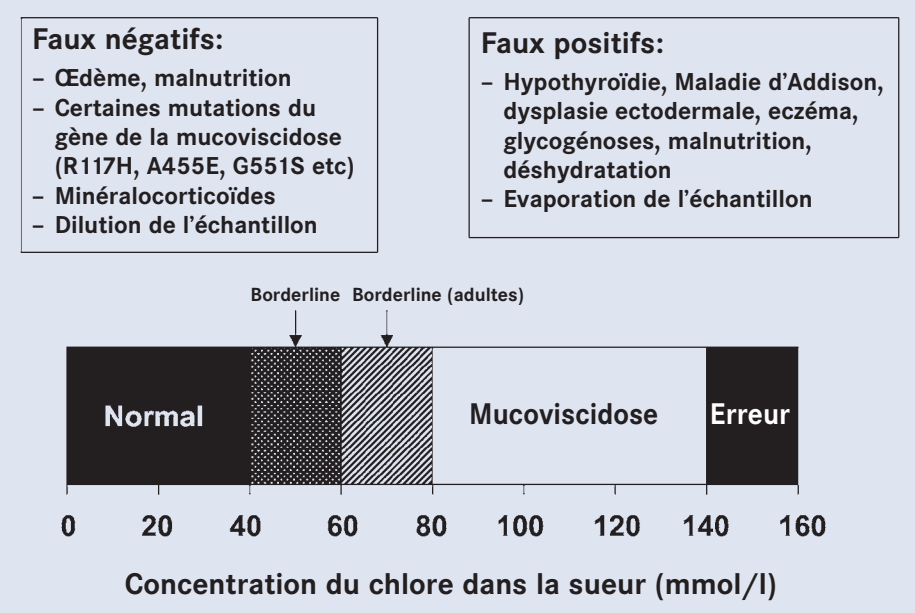

Figure 4: **Test à la sueur – valeurs du chlore**

mmol/kg sont compatibles avec une FK[29]. Les valeurs limite se situent entre 150 et 200 mmol/kg[29]; d'autres auteurs considèrent normales des valeurs en dessous de 170 mmol/kg[35]. La mesure de l'osmolarité de la sueur peut être utile en tant que méthode de dépistage, mais n'est pas recommandée pour le diagnostic de la FK[14,) 19), 29)].

- La **conductivité** est la faculté d'une solution de conduire l'électricité. Elle dépend de la concentration et de la mobilité des ions dans la solution et représente donc une mesure indirecte des ions. La conductivité dans la sueur est d'environ 15 mmol/l, plus élevée que la concentration en chlore, en raison de la présence d'autres ions, comme le bicarbonate et le lactate[15), 20)]. La mesure de la conductivité de la sueur a été décrite pour la première fois il y a 50 ans par Licht et Shwachman[36)] et ce test simple a été introduit quelques années plus tard pour le diagnostic de la FK[13)]. Entretemps, un grand nombre d'auteurs a pu montrer que la mesure de la conductivité par la méthode Macroduct® ou par le Sweat-Check® Analyzer permettent un diagnostic tout aussi sûr de la FK que le dosage du chlore[12), 15), 16), 37)]. La firme Wescor a développé un nouvel appareil (Nanoduct®) qui permet d'induire la sudation et d'analyser la sueur tout en étant relié au patient[38)]. Ce nouvel appareil est d'un usage très simple, ne nécessite que 3 µl de sueur et des résultats fiables s'affichent dans les 30 minutes sur un écran, sans devoir passer par un laboratoire[14), 38)]. Malgré toutes ces études, le NCCLS n'accepte pas la conductivité en tant que méthode diagnostique[20)] et reconnaît, jusqu'à ce jour, uniquement le Sweat-check® pour le dépistage[11)]. D'après la «CF Foundation», des valeurs de conductivité <50 mmol/l sont normales et les valeurs de >50 mmol/l devraient être confirmées par QPIT[17), 29)]. Selon Wescor, le producteur de Sweat-check® et Nanoduct®, une conductivité >80 mmol/l est compatible avec une FK[38)], ce que confirme une étude récente[14), 38)]. D'autres conseillent une valeur de >90 mmol/l pour le diagnostic d'une FK[19), 37)].

Limites du test à la sueur

Un test à la sueur peut se faire à tout âge, bien qu'il est parfois difficile d'obtenir une quantité de sueur suffisante chez le nouveau-né[21), 39)]. Si les prématurés transpirent rarement pendant les premières deux semaines, la plupart des nouveau-nés transpirent dès le premier jour[40)]. Les directives anglaises conseillent de n'effectuer un test à la sueur qu'à partir de l'âge de 2 semaines respectivement à partir d'un poids de 3 kg[19)]. D'autres auteurs pensent qu'un test à la sueur est possible dès le 3ème jour de vie pour les enfants nés après la 36ème semaine de grossesse ou ayant un poids de plus de 2 kg[21)]. Durant les 24 premières heures après la naissance, les électrolytes augmentent passagèrement dans la sueur, le test à la sueur ne devrait donc pas se faire durant les 2 premiers jours de vie[18)].

Le test à la sueur ne devrait pas être effectué chez l'enfant déshydraté, et pas non plus chez les enfants souffrant d'un eczéma, présentant des oedèmes ou traités par des corticoïdes systémiques, les résultats n'étant dans ces cas pas fiables[19)]. Des maladies comme la malnutrition, la maladie d'Addison, l'hypothyroïdie etc. peuvent aussi être à l'origine de faux négatifs ou faux positifs (*voir graphique 4*)[1), 18)].

Nous remercions toutes les cliniques et tous les services de pédiatrie qui ont participé activement à cette enquête.

Références

Voir le texte allemand

Correspondance:
Dr. J. Barben
Leiter Pneumologie/Allergologie
Ostschweizer Kinderspital
9006 St. Gallen
juerg.barben@kispisg.ch