

Société Tunisienne des Maladies Respiratoires et d'Allergologie (STMRA)

§

Direction des Soins de Santé de Base (DSSB/Ministère de la Santé)

Dans le cadre du programme de Coopération de la Tunisie (MSP) avec le
Fonds Mondial pour la lutte contre le Sida, la tuberculose et le
Paludisme,

**ETUDE SUR LE SEUIL DE POSITIVITE
DE L'INTRADERMO-REACTION A LA TUBERCULINE
EN TUNISIE**

Février 2015

Problématique :

L'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) explore la réaction cutanée d'un organisme (hypersensibilité de type retardée) au bacille tuberculeux (BK). Cette réaction cutanée est caractérisée par l'aspect typique de papule indurée érythémateuse. C'est un test mesurable et validé, témoignant d'une réponse immunitaire au bacille de la tuberculose (immunité à médiation cellulaire).

L'IDR constitue un excellent examen dans les pays en développement en raison de son faible coût et de sa disponibilité, mais les résultats de celui-ci doivent être interprétés selon le contexte épidémiologique de chaque pays.

Le seuil de positivité de l'IDR constitue un critère de jugement de négativité ou de positivité du test (résultat du test).

Protocole d'étude

Objectif de l'étude :

L'objectif de notre étude est de déterminer une valeur seuil de positivité de l'IDR adaptée à notre contexte épidémiologique, à partir de laquelle la probabilité d'une tuberculose-infection latente ou d'une tuberculose-maladie est forte.

Type et période de l'étude :

Il s'agissait d'une étude épidémiologique d'évaluation de la performance de l'IDR, multicentrique, de type cas-témoins. Le recrutement des sujets (malades et non malades) est étalé sur 6 mois, du 1 juin 2014 au 30 novembre 2014.

Population d'étude et critères d'exclusion :

Population d'étude :

L'étude a été portée sur des IDR réalisées sur :

- 277 patients adultes âgés de 18 à 55 ans porteurs de tuberculose confirmée, recrutés dans 11 dispensaires antituberculeux (DAT) (Ariana -Tunis/Hafsia - Mégrine/Ben Arous - Bizerte – Sousse – Kairouan - Sidi Bouzid – Kasserine - Tataouine), à la première délivrance du traitement antituberculeux (1 mois et ½ à 2 mois après le diagnostic), car l'IDR peut rester négative lors de la réalisation du test pendant la phase pré-allergique de la tuberculose.

Les sujets âgés de plus de 55 ans n'étaient pas inclus dans l'étude car au-delà de cet âge, l'hypersensibilité retardée nécessite d'être réactivée par une nouvelle IDR (1 à 2 semaines après le 1^{er} test) pour donner une réaction observable (« effet booster »).

- et 628 témoins indemnes de tuberculose, de même répartition par sexe et par classe d'âge de 10 ans, recrutés dans les consultations externes des centres de santé de base et des hôpitaux de circonscription. Ces témoins ne présentaient aucun signe respiratoire ou extra-respiratoire évoquant une tuberculose-maladie.

Critères d'exclusion :

- Les patients déjà traités pour une tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire ;
- Les patients et les témoins porteurs d'un état pathologique pouvant entraîner une anergie tuberculinique : viroses aiguës (rougeole, oreillons, mononucléose infectieuse, grippe), lymphomes, pathologies néoplasiques, sarcoïdose, infection bactérienne sévère, infection par le VIH.
- Les patients et les témoins ayant un traitement immunosuppresseur, une corticothérapie depuis plus d'un mois ou une vaccination à vaccins vivants atténués deux mois précédents le test.
- Les personnes ayant un antécédent de réaction allergique connu à l'un des composants de la tuberculine ou lors d'une administration précédente
- Absence de cicatrice vaccinale chez le groupe témoin.

Conduite de l'étude :

- Un accord verbal était obtenu avant la réalisation de l'IDR, notamment chez les témoins, après avoir expliqué le but de ce travail.
- Une fiche technique de l'IDR validée était établie, mentionnant le produit utilisé (tuberculine purifiée PPD : « purified protein derivative RT 23 » de Copenhague), la technique de réalisation du test et sa lecture (72 h après sa réalisation, exprimée en mm) (annexe 1)
- Un questionnaire standardisé ou cahier d'observation (annexes 2 et 3) a été rempli pour chaque sujet (malade ou non malade) par la même personne chargée

de la réalisation de l'IDR et de sa lecture sous la supervision d'un coordinateur régional.

Le questionnaire comportait les variables suivantes :

- Les caractéristiques des sujets : âge, sexe, milieu (urbain/rural), profession, niveau d'instruction, type de logement, nombre de personnes et nombre de pièces dans la maison
- La présence de cicatrice vaccinale (BCG)
- Les critères d'exclusion
- La technique standardisée de l'IDR : date de réalisation, diamètre de l'induration (mm) et réactions associées : érythème, phlyctène, nécrose ou lymphangite.

Etude statistique :

- ❑ La saisie et l'analyse des données ont été réalisées à partir du logiciel SPSS 11.5. Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes et écarts- types. Le test de Student a été utilisé pour la comparaison des variables quantitatives et le test de Chi-2 pour la comparaison des variables qualitatives. Le seuil de signification a été fixé à 0.05.
- ❑ Pour la détermination de la valeur seuil (« criterion value ») de positivité de l'IDR, nous avons établi une courbe ROC (« Receiver Operating Characteristic» ou courbe de caractéristiques d'efficacité) qui permet d'étudier les variations du couple sensibilité (Se)/ Spécificité (Sp) de l'IDR pour différentes valeurs du seuil de discrimination (en anglais « Cut-off »). La valeur la plus discriminante correspond au point de la courbe le plus proche de l'angle supérieur gauche du carré. L'information apportée par la courbe ROC est « résumée » en un indice : L'aire sous la courbe (ASC) (en anglais « area under the curve : AUC) qui synthétise la performance pour tous les seuils de discrimination possibles. L'hypothèse nulle (H0) est que la courbe n'est pas discriminante (aire non significativement > à la moitié de la surface du carré (0,50) et le test non paramétrique de Mann-Withney a été utilisé pour rejeter ou non cette hypothèse.
- ❑ Les valeurs de la sensibilité et de la spécificité pour différents seuils et leurs intervalles de confiance (IC) à 95% de certitude ont été calculées à l'aide du programme EpiTable du logiciel Epi Info version 6.04d.

RESULTATS :

Dans le groupe des patients tuberculeux (n=277), la localisation ganglionnaire était au premier plan (52,3%) suivie par la localisation pulmonaire (37,2%).

La moyenne d'âge dans la population des tuberculeux était 36 ans (écart type : 11,1) contre 31,7 ans dans la population des témoins (écart type : 9,7) ; la différence est significative, $p = 10^{-3}$. Le sexe ratio était de 0,87 chez les patients et de 1,01 chez les témoins. La cicatrice au BCG était présente dans 85,6% des patients tuberculeux. L'indice d'entassement (nombre de personnes/nombre de pièces) moyen était de 1,6 (écart type : 0,6) dans le groupe des patients tuberculeux et 1,5 (écart type : 0,8) chez les témoins ; la différence est à la limite de la significativité, $p = 0,058$.

Le diamètre de l'IDR varie entre 0 et 30 mm, avec une moyenne de 13,1 (écart type : 6,5) dans la population des tuberculeux. Dans la population témoin, Le diamètre de l'IDR varie entre 0 et 28 mm, avec une moyenne de 5,8 (écart type : 6,3) ; la différence est significative, $p = 10^{-3}$. Le diamètre de l'IDR était nul dans 10,8% des cas de malades et dans 41,8% des témoins.

Notre étude montre que l'IDR est un test informatif. Il a un bon pouvoir discriminant (ASC comprise entre 0,7 et 0,8) (figure1).

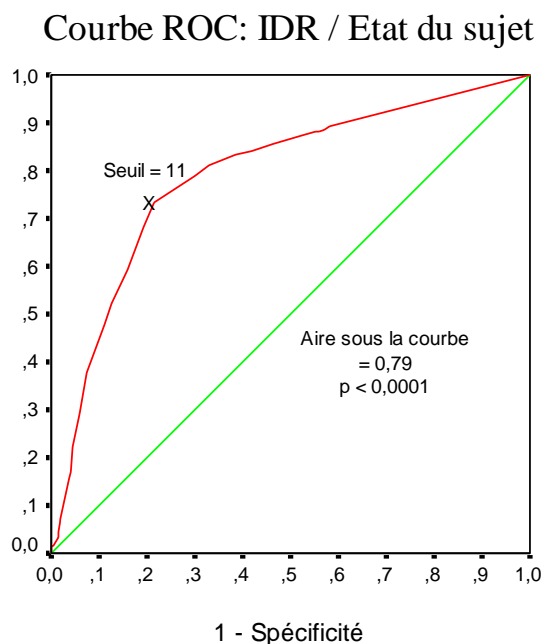


Figure 1

Le choix du seuil est un compromis entre spécificité et sensibilité. L'analyse des valeurs de sensibilité et de spécificité correspondant à différents seuils discriminants possibles montre que tous les seuils d'IDR positive supérieure ou égale à 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 et 12 mm sont discriminants ($p < 10^{-6}$) (tableau I).

Tableau I : Valeurs de sensibilité et de spécificité correspondant à différents seuils discriminants possibles

IDR positive si \geq à	Sensibilité (n = 277)	Spécificité (n = 628)	p pour le seuil
5 mm	87,4%	47,5%	$< 10^{-6}$
6 mm	85,6%	53,7%	$< 10^{-6}$
7 mm	84,1%	58,1%	$< 10^{-6}$
8 mm	83,4%	61,6%	$< 10^{-6}$
9 mm	81,2%	67,2%	$< 10^{-6}$
10 mm	79,1%	70,1%	$< 10^{-6}$
11 mm	73,3%	78,7%	$< 10^{-6}$
12 mm	68,2%	80,7%	$< 10^{-6}$

Quel est le meilleur seuil discriminant ?

En termes de couples sensibilité/spécificité :

- une valeur seuil de positivité de l'IDR ≥ 10 mm est significativement moins spécifique que la valeur seuil ≥ 11 mm ; mais non significativement plus sensible. Le seuil ≥ 10 mm est moins bon que le seuil ≥ 11 mm.

Le meilleur seuil discriminant de positivité de l'IDR est donc ≥ 11 mm. Ceci est confirmé par l'indice de Youden le plus élevé à 0,52.

- Sur la base de la sensibilité : en comparant les seuils \geq à 5, 6 et 7 mm : il n'y a pas de gain significatif en sensibilité. En comparant le seuil ≥ 7 mm au seuil ≥ 10 mm, il n'y a pas non plus de gain significatif en sensibilité. Par contre le seuil de positivité de l'IDR ≥ 7 mm (IC à 95% de la Se : 79,2 - 88,1) est significativement meilleur que le seuil ≥ 11 mm (IC à 95% de la Se : 67,6 - 78,3) (tableau II).

Tableau II : Intervalles de confiance des valeurs de sensibilité et de spécificité correspondant à différents seuils discriminants possibles

IDR positive si \geq à	Sensibilité et IC à 95% (n = 277)	Spécificité et IC à 95% (n = 628)	Indice de Youden = (Se + Sp) - 1
5 mm	87,4% (82,7 - 90,9)	47,5% (43,5 - 51,4)	0,349
6 mm	85,6% (80,7 - 89,4)	53,7% (49,7 - 57,6)	0,393
7 mm	84,1% (79,2 - 88,1)	58,1% (54,1 - 62,0)	0,422
8 mm	83,4% (78,4 - 87,7)	61,6% (57,7 - 65,4)	0,45
9 mm	81,2% (76,0 - 85,5)	67,2% (63,3 - 70,8)	0,484
10 mm	79,1% (73,7 - 83,6)	70,1% (66,3 - 73,6)	0,492
11 mm	73,3% (67,6 - 78,3)	78,7% (75,2 - 81,8)	0,52
12 mm	68,2% (62,3 - 73,6)	80,7% (77,4 - 83,7)	0,489

Le tableau III ci-dessous résume l'aire sous la courbe ROC et le meilleur seuil de positivité l'IDR selon l'âge, l'indice d'entassement et la présence de cicatrice BCG.

Paramètre	AUC	IC à 95% asymptotique	p	Meilleur seuil de l'IDR (mm)
Age >= 30 ans	0,76	0,72 – 0,81	< 10⁻³	12
Age < 30 ans	0,82	0,77 – 0,87	< 10⁻³	11
Nombre de personnes/pièce >= 1,5	0,81	0,77 – 0,85	< 10⁻³	11
Nombre de personnes/pièce < 1,5	0,74	0,68 – 0,80	< 10⁻³	11
Présence de cicatrice vaccinale au BCG	0,80	0,77 – 0,83	< 10⁻³	11

Conclusion :

L'IDR est un examen d'une grande utilité mais qui doit être interprété de manière très prudente prenant en compte le contexte clinique, en particulier s'il s'agit d'un dépistage de l'infection ou du diagnostic d'une tuberculose-maladie.

Notre étude multicentrique a permis de proposer deux seuils de positivité de l'IDR :

- un seuil ≥ 11 mm qui distingue significativement les tuberculeux des non tuberculeux avec une sensibilité de 73,3% et une spécificité de 78,7%.

- Un seuil ≥ 7 mm, dans le cadre du dépistage de la tuberculose-infection (témoin d'un contact avec le BK) avec une sensibilité de 84,1% et une spécificité de 58,1%.

Par ailleurs, il faut insister sur le caractère « probabiliste » de l'interprétation d'une IDR et sur le fait que les valeurs prédictives positive et négative aux seuils retenus ne peuvent pas être calculées dans cette étude qui est de type « cas/témoins ». Pour les calculer, il faut utiliser le théorème de Bayes, qui exige la connaissance de la prévalence de la maladie.

L'examen clinique, la biologie, l'imagerie et l'histologie restent la base du diagnostic.

Références :

- 1- Anderson P et al. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet 2000, 356: 1099-1104.
- 2- Groupe du travail du conseil supérieur d'hygiène publique de France. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. REV Mal Respir 2003 ; 20 : 7S27 – 7S33.
- 3- Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2000; 161: S221-S247.
- 4- Nayme I., Soualhi M., Idahmed I., Jniene A., Zahraoui R., Iraqui G. Test de Mantoux : Quel seuil ? Pour quel but ? Eastern Mediterranean Health Journal 2012 ; Vol.18, 8 : 870-874.
- 5- Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Joint statement of the American thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2000, 161 : S221-S247.

REMERCIEMENTS

Nos vifs remerciements pour ceux qui ont contribué à la réalisation de cette étude, notamment notre expert en pneumologie Pr Ali Khedher, les coordinateurs nationaux Dr Rachid Fourati, Dr Faouzi Abid et Dr Dhekryet Gamara, les coordinateurs régionaux et les personnes chargées de la réalisation et de la lecture de l'intradermo-réaction à la tuberculine.

Annexe 1 : FICHE TECHNIQUE DE L'IDR

Matériel nécessaire :

- La tuberculine disponible est : **LA TUBERCULINE PPD RT 23 SSI** de Statens Serum Institut du Danemark. Des flacons de 10 doses (de 0,1ml chaque dose) à conservé à une température comprise entre 2°C et 8°C dans l'emballage d'origine afin de protéger le produit de la lumière. Utiliser dans les 24 heures avant la première ouverture du flacon
- Une aiguille intradermique fine, courte (1cm) à biseau court et une seringue graduée de 1ml avec piston bien étanche
- Alcool ou éther et coton
- Une réglette graduée transparente

Technique d'injection :

Après nettoyage simple de la peau à l'alcool ou éther du lieu d'injection

La personne qui fait le test saisit à pleine main l'avant- bras afin de bien tendre la peau puis elle fait l'injection avec l'autre main en **enfonçant l'aiguille tangentiellement dans le derme** dès que la partie supérieure du biseau a disparu dans la peau on injecte lentement la tuberculine, en surveillant la course du piston entre les graduations de la seringue qui permettent de mesurer que l'on injecte exactement **0,1 ml** de tuberculine

L'injection de 0,1ml de solution de tuberculine doit être faite par voie intradermique stricte à la face antérieure de l'avant bras au niveau de la jonction du tiers supérieur et des deux tiers inférieurs de l'avant- bras à distance de toute cicatrice éventuelle

Si l'injection a été faite correctement en intradermique, le produit est injecté difficilement et il se forme autour de la pointe de l'aiguille **une papule dermique blanche surélevée donnant un aspect de « peau d'orange »**. Si cette papule n'apparaît pas c'est que l'aiguille n'est pas à l'intérieur du derme : il faut retirer l'aiguille et faire une nouvelle injection.

Lecture du test :

Elle se fait 48 à 72 heures après l'injection et comporte l'observation de la réaction sur la peau et la mesure de cette réaction.

*L'observation de la peau au point d'injection montre différents aspects :

- Soit la peau est normale
- Soit elle est surélevée par une papule plus ou moins rouge en son centre. Cette papule est parfois entourée d'une grande aréole rouge ou surmontée de quelques phlyctènes

*La mesure du résultat du test doit se faire avec précision : **la palpation de la réaction permet de repérer les contours indurés de la papule** (et non de la rougeur) que l'on marque avec un stylo. On mesure ensuite le diamètre transversal de l'induration (et non son diamètre vertical) à l'aide d'une réglette transparente. Le résultat du test est toujours exprimé en millimètres

Annexe 2

Instructions pour remplir le cahier de recueil des données

Lors du remplissage du cahier, la personne responsable de la réalisation de l'IDR et de sa lecture doit suivre les conseils suivants :

1- Remplissez le cahier en utilisant un stylo à bille noir ou bleu pour une bonne lisibilité

2- Toutes les cases doivent être remplies

3- N'inscrivez qu'un caractère par case

4- Lorsque le résultat doit être reporté dans des cases ouvertes, remplir les cases à partir de la droite

Ex : 30 /_0/_3/_0_ /

5- Lorsque le résultat doit être reporté dans des cases fermées, cochez la case appropriée

Ex : 1 // oui 2 /_ / non

6- Mentionner le numéro du centre DAT (voir annexe 3)

7- Mentionner la date du jour

8- Vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion (voir protocole)

9- A la fin du cahier, parapher par ses initiales

Annexe 3

Cahier d'observation

Date de l'enquête : / / / / / / / / / / / / / / / /

N° du DAT : / /

Malade porteur de tuberculose confirmée / / Patient indemnes de tuberculose / /

Lieu de recrutement des patients indemnes de tuberculose :

Age (année) : / / /

Sexe : M / / F / /

Milieu : urbain / / rural / /

Profession :

Niveau d'instruction : Analphabète / /

 Primaire / /

 Secondaire / /

 Supérieure / /

Nombre de personnes dans la maison : / / /

Nombre de chambre : / / /

Présence de cicatrice vaccinale : 1 / / oui 2 / / non

Patient (malade) déjà traités pour une TBC pulmonaire ou extra-pulmonaire :

1 / / oui 2 / / non

Patient (malades ou témoins) porteurs d'un état pathologique pouvant entraîner une anergie tuberculinique :

- viroses aiguës (rougeole, oreillons, mononucléose infectieuse, grippe)

1 / / oui ; 2 / / non

- lymphome

1 / / oui ; 2 / / non

- pathologie néoplasique

1 / / oui ; 2 / / non

- sarcoïdose

1 / / oui ; 2 / / non

- infection bactérienne sévère

1 / / oui ; 2 / / non

- infection par le VIH

1 / / oui ; 2 / / non

Patient (malades ou témoins) ayant :

- un traitement immunosuppresseur

1 / / oui ; 2 / / non

- une corticothérapie depuis plus d'un mois

1 / / oui ; 2 / / non

- ou une vaccination à vaccins vivants atténués deux mois précédents le test

1 / / oui ; 2 / / non

Patient (malades ou témoins) ayant un antécédent de réaction allergique connu à l'un des composants de la tuberculine ou lors d'une administration précédente

1 / / oui ; 2 / / non

IDR :

Date de réalisation : / / / / / / / / / / / / / / / /

Diamètre de l'induration (mm) : / / / / /

Réactions associées : érythème / / phlyctène / / nécrose / / lymphangite / /