

Test de Mantoux : quel seuil ? Pour quel but ?

I. Nayme,¹ M. Soualhi,² I. Idahmed,¹ A. Jniene,¹ R. Zahraoui² et G. Iraqui²

اختبار التوبركولين: ما هي عتبة الاختبار؟ وما هو الغرض منها؟

إيمان النعيم، منى صوالحي، الهام اداحمد، أسماء الجنين، رشيدة الزهراوي، الغالي العراقي

الخلاصة: يشيع استخدام اختبار التوبركولين الجلدي على نطاق واسع، إلا أن تفسير نتائجه يعتمد على عتبة الإيجابية المستخدمة. وتحدد هذه الدراسة قيمة العتبة للإيجابية في اختبار التوبركولين الجلدي عند تحري العدوى السلية، وقد يتم التشخيص المباشر لمرض السل. وقد أجرى الباحثون دراسة استباقية على مدى عامين شملت 174 مريضاً بالسل المؤكّد، إلى جانب 205 من الشواهد الأصحاء الذين يراجعون مستشفى مولاي يوسف في الرباط، في المغرب، وأجرى الباحثون للمساهمين في الدراسة اختبار التوبركولين الجلدي، وقاسوا قطر الارتشاح الجلدي بعد 72 ساعة، ثم أعادوا القراءة بعد 5 أيام، ثم بعد 7 أيام لدى المرضى الذين تتجاوز أعمارهم 65 عاماً في الحالات التي كان الاختبار فيها سلبياً. واستخدموا منحني الخصائص العاملة للمتلقين ROC لتعيين عتبتين لإيجابية اختبار التوبركولين الجلدي، إحداها 9 مم، وكانت تتمتع بحساسية مقدارها 68% ونوعية مقدارها 78%؛ والثانية 13 مم وكانت تتمتع بحساسية مقدارها 54% ونوعية مقدارها 90%. واتضح للباحثين أن العتبة 9 مم كافية لتشخيص العدوى السلية، ولكن تشخيص مرض السل يستلزم العتبة 13 مم.

RÉSUMÉ L'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) est un test diagnostique largement utilisé, mais son interprétation dépend du seuil de positivité à considérer. Cette étude a déterminé une valeur seuil de positivité de l'IDR permettant le dépistage de la tuberculose-infection et l'orientation du diagnostic de tuberculose-maladie. Nous avons mené une étude prospective sur 2 ans portant sur des intradermo-réactions réalisées chez 174 patients porteurs de tuberculose confirmée et 205 témoins sains colligés à l'hôpital Moulay Youssef de Rabat (Maroc). La lecture du test est faite 72h après sa réalisation et le diamètre de l'induration est mesuré. Une deuxième lecture au 5^e et au 7^e jour a été faite chez les sujets de plus de 65 ans lorsque le test était négatif. En utilisant la courbe *Receiver Operating Characteristic* (ROC), nous avons déterminé deux seuils de positivité de l'IDR : l'un de 9 mm avec une sensibilité de 68 % et une spécificité de 78 %, et l'autre de 13 mm avec une sensibilité de 54 % et une spécificité de 90 %. Ainsi un seuil de positivité de 9 mm est suffisant pour un diagnostic de tuberculose-infection, mais le diagnostic de tuberculose-maladie nécessite une valeur de 13 mm.

Mantoux test: what threshold? For what purpose?

ABSTRACT The tuberculin skin test (TST) is a widely used diagnostic test, but its interpretation depends on the cut-off used for positivity. This study determined the threshold value of positivity of TST when screening for tuberculosis infection and when directly diagnosing tuberculosis disease. We conducted a prospective study over 2 years among 174 patients with confirmed tuberculosis and 205 healthy controls recruited at Moulay Youssef Hospital, Rabat, Morocco. Participants underwent the TST and the diameter of induration was measured after 72 hours. A second reading was made after 5 and 7 days in patients > 65 years when the test was negative. Using the ROC curve we determined 2 thresholds of positivity for TST: 9 mm had a 68% sensitivity and 78% specificity, and 13 mm a 54% sensitivity and 90% specificity. Thus 9 mm is sufficient to diagnose tuberculosis infection, but 13 mm is needed to diagnose tuberculosis disease.

¹Service de Pneumologie, Hôpital Moulay Youssef, CHU Ibn Sina, Rabat (Maroc) (Correspondance à adresser I. Nayme: imanenayme@yahoo.fr).

²Faculté de Médecine de Rabat, Université Mohamed V - Souissi, Rabat (Maroc).

Reçu : 10/03/11 ; accepté : 26/01/12

Introduction

L'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) explore la réaction cutanée d'un organisme au bacille tuberculeux ; elle 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 pour en assurer le meilleur rendement diagnostique [1,2].

Le but de notre étude est de déterminer une valeur seuil de positivité de l'intradermo-réaction à la tuberculine adaptée à notre contexte épidémiologique, à partir de laquelle la probabilité d'une tuberculose-infection ou d'une tuberculose-maladie est forte.

Méthodes

C'est une étude prospective étalée sur 2 ans, portant sur des intradermo-réactions réalisées chez 174 patients porteurs de tuberculose confirmée et 205 témoins sains colligés à l'hôpital Moulay Youssef du Centre hospitalier universitaire (CHU) Ibn Sina de Rabat (Maroc).

Critères d'inclusion

- Patients ayant une tuberculose confirmée, soit :
- les TPM + (tuberculose pulmonaire à microscopie positive) : le diagnostic est retenu sur la positivité de deux BK direct sur les expectorations [positivité pour les BK (bacille de Koch) de deux frottis d'expectorations] à l'examen direct, ou d'un seul BK positif [d'un seul frottis d'expectoration positif pour les BK] avec des images radiologiques évocatrices du diagnostic ;
- les pleurésies : le diagnostic est histologique par la présence de granulome épithélio-giganto cellulaire avec nécrose caséuse.

- Concernant les témoins, notre échantillon était composé :
- des étudiants de médecine en 4^e année effectuant un stage de pneumologie : le test tuberculique a été réalisé pendant la première semaine de leur stage en pneumologie pour que les résultats ne soient pas biaisés par un éventuel contage tuberculeux, et pour avoir un profil de contage comparable à celui de la population générale ;
- des accompagnants des patients consultant aux urgences de pneumologie de l'hôpital Moulay Youssef (patients tuberculeux exclus).

L'ensemble de ces témoins ne présentaient aucun signe respiratoire ou extra-respiratoire pouvant être d'origine tuberculeuse.

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 tuberculique, en particulier les viroses aiguës, les patients sous immunosuppresseurs ou corticoïdes au long cours et les pathologies anergisantes (lymphomes, pathologies néoplasiques, etc.) ;
- Absence de cicatrice vaccinale chez le groupe témoin.

Conduite de l'étude

Consentement

Avant la réalisation du test aussi bien chez les patients que chez les témoins, nous avons expliqué le but de ce travail, et un accord verbal préalable de participation a été obtenu.

Produit utilisé

Nous avons utilisé une tuberculine purifiée PPD-Mérieux, 10 UI. Chaque flacon contenant 10 doses, un flacon permettait ainsi de réaliser le test chez 10 patients à la fois. Le cas échéant, la tuberculine est conservée pendant

4 heures à une température de 4 °C ; après, elle n'est plus utilisée.

Réalisation du test

Nous avons suivi les étapes suivantes :

- prélèvement de 0,1mL de tuberculine sur une seringue à insuline ;
- désinfection à la Bétadine ou à l'alcool de la face antérieure de l'avant-bras (peau saine) ;
- injection de la tuberculine en intradermique - ceci est vérifié par la constitution d'une papule lors de l'injection et également le caractère exsangu après le retrait de la seringue.

Lecture du test

Le test est lu 72h après sa réalisation. Nous avons mesuré le diamètre transversal de l'induration ; les résultats étaient exprimés en millimètres. Une deuxième lecture au 5^e et au 7^e jour a été réalisée chez les sujets âgés de plus de 65 ans quand le test était négatif.

Étude biostatistique

L'ensemble des données recueillies a été analysé par SPSS10.

Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne et écart type (ET) quand la distribution est symétrique, et par la médiane et quartile quand elle ne l'est pas. Les valeurs quantitatives ont été comparées par le test de Student, les valeurs qualitatives par le test χ^2 . Un résultat est statistiquement significatif quand $p < 0,05$.

Pour déterminer une valeur seuil de positivité, nous avons utilisé la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) à partir de laquelle nous avons déterminé la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative du test.

Résultats

Notre étude a concerné 174 patients porteurs de tuberculose confirmée et 205 témoins sains. Dans le groupe des tuberculeux, 85 patients (49 %) avaient une tuberculose pulmonaire

à microscopie positive et 89 patients (51 %) avaient une pleurésie tuberculeuse.

La moyenne d'âge de notre population était de 37 ans (ET 17) avec des extrêmes allant de 16 à 88 ans chez les patients et de 18 à 78 ans chez les témoins. Le *sex ratio* était de 1,35 chez les patients et de 0,79 chez les témoins. Le tableau 1 résume les caractéristiques de notre population.

Dans le groupe des patients tuberculeux, il y avait 45 diabétiques (26 %), parmi lesquels 40 diabétiques de type 2 et cinq de type 1. Le groupe des témoins comprenait 11 diabétiques (5 %), tous de type 2. Il n'y avait pas d'autres tares associées dans le groupe des tuberculeux comme celui des témoins.

Le diamètre de l'IDR varie entre 0 et 30 mm, avec une moyenne de 12,6 (ET 6) mm. Chez les patients porteurs de tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+), il est de 14 (ET 6) mm et chez les pleurésies de 11 (ET 7) mm. Dans la population témoin, le diamètre de l'IDR varie entre 0 et 20 mm avec une médiane de 5 (0,9) mm. Le tableau 2 résume le diamètre moyen de l'IDR chez les témoins et les patients.

Ainsi dans le groupe des tuberculeux, l'IDR est supérieure à 10 mm chez 78 % des TPM+ et chez 52 % des pleurésies. Chez les témoins, elle est inférieure à 10 mm chez 81 % des patients.

En s'aidant de la courbe ROC, nous avons calculé la valeur seuil de positivité de l'IDR (Figure 1).

Tableau 1 Caractéristiques descriptives des patients et des témoins

Variable	Tuberculeux (n = 174)	Témoins (n = 205)
Âge (an)	39 (ET 17)	35 (ET 14)
Sexe [Nbre (%)]		
Masculin	100 (58)	91 (44)
Féminin	74 (43)	114 (56)
Tabagisme [Nbre (%)]	90 (52)	47 (23)
Notion de contagion positive (%)	52	8
Diabète [Nbre (%)]	45 (26)	11 (5)
Type 1	5	-
Type 2	40	11

ET : écart type.

Pour 9 mm de diamètre de l'IDR, la sensibilité du test est de 68 %, sa spécificité de 78 %, sa valeur prédictive positive de 73 % et sa valeur prédictive négative de 74 %. Pour 13 mm de diamètre de l'IDR, la sensibilité du test est de 54 %, sa spécificité de 90 %, sa valeur prédictive positive de 81 % et sa valeur prédictive négative de 70 %.

Discussion

L'interprétation de l'IDR dépend de la prévalence de la maladie dans la région ou le pays considéré [3]. Notre étude a permis de retenir deux valeurs seuil de positivité de l'IDR en fonction du contexte clinique ; ces valeurs peuvent à notre avis être adoptées par les pays ayant le même profil épidémiologique de tuberculose que le Maroc. L'ATS (*American Thoracic Society*) considère comme positif un diamètre de l'IDR supérieur à 10 mm chez les immigrants de pays à forte endémie [2]. En

France, une IDR est dite positive si elle est supérieure ou égale à 6 mm chez un sujet non vacciné en sachant que la vaccination par le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) n'y est plus obligatoire [1]. Le tableau 3 résume les éléments d'interprétation de l'IDR selon l'ATS et la SPLF.

Dans les zones à forte endémie tuberculeuse, la majorité des IDR positives sont le témoin d'une authentique infection tuberculeuse par contact direct avec *Mycobacterium tuberculosis*. Par conséquent, le critère de positivité en faveur d'une infection tuberculeuse peut être estimé à un diamètre supérieur ou égal à 6 mm. Au contraire, lorsque la prévalence de la tuberculose est relativement faible, le risque qu'une IDR positive reflète une rencontre avec d'autres mycobactéries est plus élevé. Dans ce cas, le risque d'identifier à tort des sujets comme positifs est d'autant plus faible que le diamètre d'induration est plus élevé [3].

Tableau 2 Diamètre moyen de l'IDR chez les tuberculeux (en fonction de la localisation parenchymateuse ou pleurale) et chez les témoins

Diamètre IDR (mm)	TPM+ (n = 85) Nbre (%)	Pleurésie (n = 89) Nbre (%)	Tuberculeux (n = 174) Nbre (%)	Témoins (n = 205) Nbre (%)
Moyenne (ET)	14 (6)	11 (7)	12,6 (6)	5 (0,9)
< 5	6 (7)	15 (17)	21 (12)	118 (57)
6 - 9	13 (15)	28 (31)	41 (24)	49 (24)
10 - 14	23 (27)	21 (24)	44 (25)	28 (14)
> 15	43 (51)	25 (28)	68 (39)	10 (5)

IDR : intradermo-réaction à la tuberculine ; TPM+ : tuberculose pulmonaire à microscopie positive ; ET : écart type.

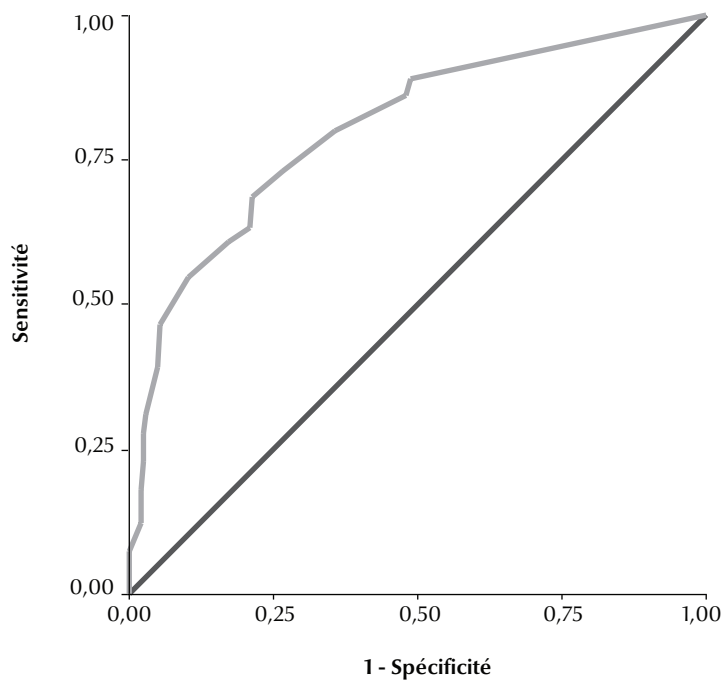


Figure 1 Courbe ROC établie par logiciel SPSS (Les segments diagonaux sont générés par des liaisons)

L'IDR présente une spécificité et une sensibilité variables selon les populations testées [4,5]. Dans notre étude, la sensibilité du test est de 68 % pour une valeur de 9 mm (valeur de dépistage) et de 54 % pour 13 mm de diamètre (valeur diagnostique) ; elle varie dans la littérature entre 78 % et 95 % [6-8]. Cette faible sensibilité est due à la forte endémie tuberculeuse dans notre pays.

La spécificité est de 78 % pour 9 mm de diamètre et de 90 % pour 13 mm de diamètre ; elle varie dans la

littérature entre 73 % et 87 % [9,10]. En effet, tous nos témoins étaient vaccinés par le BCG, ce qui représente la source principale de ces réactions faussement positives avec des valeurs comprises entre 5 et 15 mm [11]. Les infections latentes par des mycobactéries non tuberculeuses (MNT) sont aussi une cause de réaction faussement positive. Il a été en effet proposé de réaliser des IDR différentielles (*dual test*) utilisant des injections concomitantes de tuberculine et de sensitines issues de MNT [12].

La variabilité inter-observateur, signalée dans toutes les publications, est un autre facteur de variabilité de l'IDR [12]. Les techniques de lecture de l'induration ont fait l'objet de différentes approches afin d'homogénéiser les résultats, mais il en résulte une imprécision des résultats et la nécessité d'une formation spécifique des opérateurs [13]. Dans notre étude, ce facteur a été contourné, tous les résultats ont été lus par le même opérateur.

En raison de cette spécificité comparable à la littérature avec une sensibilité moins élevée, nous proposons d'adopter le seuil de 9 mm dans le cadre du dépistage de la tuberculose-infection ; mais un seuil de positivité de 13 mm sera exigé pour le diagnostic de la maladie avec une sensibilité de 54 % et une spécificité de 90 %.

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. Ainsi le diamètre de l'IDR sera interprété différemment : 9 mm est suffisant pour le diagnostic de tuberculose-infection, mais le diagnostic de tuberculose-maladie nécessite une valeur de 13 mm.

Tableau 3 Éléments d'interprétation de l'intradermo-réaction (IDR) selon la SPLF et l'ATS

Notre étude	SPLF [1]	ATS [2]
IDR supérieure ou égale 9 mm : dépistage de la tuberculose-infection	Supérieure ou égale à 6 mm (sujet non vacciné)	5 mm chez les sujets à haut risque ^a
IDR supérieure à 13 mm : argument diagnostique de la tuberculose- maladie	Supérieure ou égale à 15 mm (sujet vacciné)	10 mm chez les sujets à risque moyen ^b 15 mm pour les personnes sans facteur de risque

^aSujets à haut risque : HIV, traitements immunosuppresseurs, contact étroit avec un tuberculeux, lésions radiologiques séquellaires.

^bSujets à risque moyen : immigrants d'un pays à forte incidence de tuberculose, professionnels de santé au contact avec les tuberculeux, prisonniers, patients porteurs de silicose, diabétiques, insuffisants rénaux chroniques, leucémie, lymphome, carcinome, gastrectomie, enfants de moins de 4 ans, enfants et adolescents exposés à des adultes de haut risque.

SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française ; ATS : American Thoracic Society.

Références

1. Groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Traitement de la tuberculose-infection latente : vers un changement des pratiques en France [Prevention and management of tuberculosis in France. Treatment of latent TB infection: towards a change of practices in France]. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2003, 20(6-C2):7S41-7S44.
2. 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.
3. Groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France. L'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine [The tuberculin skin test (TST)]. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2003, 20(6-C2): 7S27-7S33.
4. Andersen P et al. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*, 2000, 356:1099-1104.
5. Rutherford M et al. Sensitivity of the quantiferon-gold in-tube assay in sputum smear positive TB cases in Indonesia. *PLoS ONE*, 2010, 5:e12020 (<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0012020>, consulté le 28 février 2012).
6. Lagrange PH, Simonney N, Herrmann JL. Les nouveaux tests immunologiques dans le diagnostic de la tuberculose (TB or not TB) [New immunological tests in the diagnosis of tuberculosis (TB or not TB)]. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2007, 24(4):453-472.
7. Kang YA et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon-gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis burden country. *Journal of the American Medical Association*, 2005, 293:2756-2761.
8. Bellete B et al. Evaluation of the whole-blood interferon-gamma release assay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in two study populations. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34:1449-1456.
9. Britton WJ et al. Sensitivity of human gamma Interferon assay and tuberculin skin testing for detecting infection with *Mycobacterium tuberculosis* in patients culture positive tuberculosis. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 2005, 85:137-145.
10. Johnson PD et al. Tuberculin-purified protein derivative, MPT64 and ESAT-6 stimulated gamma Interferon responses in medical students before and after *Mycobacterium bovis* BCG vaccination and in patients with tuberculosis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 1999, 6:934-937.
11. Kwakernaak AJ et al. A comparison of an interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in refractory inflammatory disease patients screened for latent tuberculosis prior to the initiation of a first tumor necrosis factor alpha inhibitor. *Clinical Rheumatology*, 2010, 30(4):505-510.
12. Bierrenbach AL et al. A comparison of dual skin test with Mycobacterial antigens and tuberculin skin test alone in estimating prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a population survey. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7:312-319.
13. Sokal JE. Measurement of delayed skin-test responses. *New England Journal of Medicine*, 1975, 293:501-502.