

LE POINT SUR...

LES TESTS TUBERCULINIQUES CUTANÉS PAR VOIE INTRADERMIQUE : Comparaison des tuberculines RT 23 et Mérieux dans différentes populations

N. GUÉRIN, D. LÉVY-BRUHL, H. PICOLET – Centre international de l'Enfance, Paris

1. INTRODUCTION

Depuis le retrait de la tuberculine IP 48 10 UI de la distribution en France, c'est la tuberculine Mérieux qui est utilisée, tant pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse que pour le suivi des réactions tuberculiniques post-B.C.G. Si la tuberculine IP 48, à 10 UI avait fait l'objet de multiples études comparatives, biologiques et cliniques avec la tuberculine de référence O.M.S. (tuberculine PPD RT 23 + Tween) à 2 UT, avec une correspondance correcte, ce n'est pas le cas pour la tuberculine Mérieux. On sait seulement que sa concentration a été établie à partir de l'étalon de Copenhague, titré sur le cobaye.

Différentes études cliniques ont donc été menées en 1993-1994 pour évaluer la comparabilité des résultats obtenus avec ces 2 tuberculines.

6 études ont été entreprises dont l'une chez des sujets infectés par le V.I.H. qui sera présentée dans une autre communication, et 2 autres, en Italie, dont les résultats ne sont pas encore connus au 15 août 1994.

Seuls les résultats des 3 études terminées seront présentés ici.

PRODUITS ÉTUDIÉS

Tuberculine Mérieux	Tuberculine RT 23 de référence
PPD	PPD
0,1 ml = 10 U internationales	0,1 ml = 2 U Tuberculiniques
Sans Tween	Avec Tween
Lyophilisée	Liquide
3 souches de <i>M. tuberculosis</i> + 1 souche de <i>M. Bovis</i>	7 souches de <i>M. tuberculosis</i>

2. MÉTHODE

La méthode utilisée a été la même pour l'ensemble des 6 études : une tuberculine est appliquée par tirage au sort à un avant-bras, l'autre de l'autre côté. Chaque sujet est donc son propre témoin. L'opérateur, ainsi que le sujet testé, ignorent la nature de la tuberculine administrée à chaque bras. Les lectures sont effectuées au bout de 72 heures à l'aveugle. Les tests consistent en l'administration par voie intradermique de 0,1 ml de tuberculine.

3. POPULATIONS

3 études portaient sur des populations différentes :

● 165 adultes de 18 à 58 ans du centre de médecine préventive du C.H.U. de Reims; (110 hommes, 55 femmes, d'âge moyen 31 ans $\pm$ 10) :

- 99 soignants, soit 60 %;
- 10 administratifs, soit 6 %;
- 56 médico-techniques, soit 34 %;

Responsable de l'étude : Dr Fessard.

● 154 enfants de 11 à 17 ans scolarisés en Seine-et-Marne (77); (102 filles, 52 garçons dont la moyenne d'âge était de 12,9 ans $\pm$ 1,9).

Responsable de l'étude : Dr Delmas.

● 121 anciens tuberculeux de 4 centres hospitaliers de Lyon.

Investigateur principal : Dr Perrin-Fayolle; coordinateur : Dr Harf; collaboration : Dr Bernard, Dr Brune, Dr Cadiergues, Dr Crest, Dr Guérin, Dr Lombardot.

Le suivi a porté sur :

- la tolérance et les réactions locales;
- le diamètre d'induration de l'intradermoréaction;
- le pourcentage de réactions positives.

4. RÉSULTATS

4.1. Tolérance

2 des études ont tenu compte de manière systématique des réactions rapportées par les participants :

Participants	Mérieux 10 UI	PPD RT 23 2 UT	
Seine-et-Marne			
Enfants			
Pas d'effet.	67 %	85 %	$p < 0,001$
Prurit.	32 %	15 %	
Autres.	1 %	0 %	
Adultes (Reims)			
Pas d'effet.	41 %	78 %	$p < 0,001$
Prurit.	56 %	21 %	
Autres.	3 %	1 %	

La tuberculine Mérieux donne lieu à des réactions prurigineuses 2 à 3 fois plus fréquemment que la tuberculine RT 23.

Dans l'étude « anciens tuberculeux », seules les réactions importantes ont été relevées : 27 sujets ont eu des réactions locales (phlyctène, œdème, urticaire ou douleur) dont 12 au niveau des 2 bras et 15 seulement du côté tuberculine Mérieux. 5 sujets ont eu une réaction générale dont 2 fièvres, 1 asthénie, 1 myalgie.

4.2. Diamètres moyens d'induration

	Effectif	Tuberculine Mérieux 10 UI	Tuberculine PPD RT 23 2 UT	Différence Mérieux-RT 23
Reims				
Adultes.	158*	19,7 $\pm$ 6,8	18,3 $\pm$ 7,5	1,4 $\pm$ 5,2 (- 8,8 + 11,6)
Lyon				
Anciens tuberculeux. .	121	18,9 $\pm$ 6,9	15,4 $\pm$ 6,5	3,5 $\pm$ 4,8 (- 5,9 + 12,9)
Seine-et-Marne				
Enfants d'âge scolaire.	151**	11,7 $\pm$ 7,1	9,3 $\pm$ 7,6	2,4 $\pm$ 4,5 (- 6,6 + 11,1)

* 7 adultes ont été exclus pour fuite de tuberculine au moment de l'injection.

** 3 enfants ont été exclus pour fuite de tuberculine au moment de l'injection.

Dans les 3 études, le diamètre moyen d'induration obtenu avec la tuberculine Mérieux est plus important que celui obtenu avec la tuberculine de référence O.M.S.

L'étendue de l'intervalle de variation, défini comme l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les 2 mesures, est trop grande pour conclure à une concordance cliniquement acceptable.

4.3. Réactions négatives $\leq$ à 5 mm

	Mérieux	Tuberculine RT 23
Reims.	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)
Lyon.	4 (3,3 %)	9 (7,4 %)
Seine-et-Marne.	18 (11,9 %)	51 (33,8 %)

Le pourcentage de sujets négatifs apparaît plus faible avec la tuberculine Mérieux qu'avec la tuberculine de référence.

5. DISCUSSION

A propos de la tolérance

Il est difficile de comparer les résultats de ces études avec les données de la littérature. En effet, peu d'études enregistrent systématiquement les réactions secondaires et les plaintes du sujet testé.

A propos des diamètres d'induration

Il existe dans les 3 études une différence entre les diamètres d'induration obtenus avec les 2 différentes tuberculines, la tuberculine Mérieux donnant en moyenne des réactions plus importantes que la tuberculine de référence. Ceci doit cependant être analysé dans le contexte des études comparatives du même genre qui montrent la variabilité des résultats de lectures, y compris pour une même tuberculine.

5.1. Tuberculine PPD-S 5 UT, sans Tween

2 tests effectués avec la même tuberculine, chez le même sujet, lecture à la 72^e heure [1].

Comparaison de réactions tuberculiques de Mantoux (5TU) faites en double dans des populations générales

Diamètre de Mantoux (mm)						
Classes	0	1-4	5-9	10-14	> 15	Total
0	337	88	11	3	0	439
1-4	54	139	26	4	1	224
5-9	5	12	36	10	3	66
10-14	0	3	10	37	20	70
> 15	1	0	1	18	73	93
Total	397	242	84	72	97	892

Un accord entre les 2 lectures se retrouve dans 622/892, soit 69,7 % de celles-ci.

Un désaccord d'une classe dans 238/892, soit 26,7 % des lectures, un désaccord de 2 classes et plus se retrouve dans 32/892 lectures, soit 3,6 %.

5.2. Comparaison de PPD RT 23 + Tween 2,5 UT et PPD-S 5 UT

L'étude de 1964, par Comstock [2] montre une bonne corrélation chez les personnes ayant une sensibilité tuberculique spécifique, mais moins bonne chez les personnes infectées par des mycobactéries atypiques, où la RT 23 donne plus de réactions que la PPD-S.

5.3. La préparation PPD belge (10 UI sans Tween) comparée à la RT 23 (2 UI avec Tween) chez les étudiants en médecine non vaccinés [3]

10 % des sujets ayant une réaction positive à la PPD belge n'ont pas de réaction à la RT 23.

Les diamètres moyens d'induration varient pour une même tuberculine selon le bras :

- RT 23 2 UT 14 et 18,9 mm;
- RT 5 UT 16,4 et 17,5 mm;
- RT 10 UT 18,9 et 25,5 mm;

5.4. Les lots de tuberculines finlandaises [4] préparés à partir de cultures non chauffées à 8 ans d'intervalle comparées à la RT 23 chez les écoliers de 11 à 13 ans vaccinés à la naissance

Les diamètres moyens ne sont calculés que chez les sujets positifs avec la RT 23 pour le 1^{er} lecteur (178 sujets).

		RT 23	T 1327
Finlande	Diamètre moyen (mm)	9,8 ± 5,5	11,2 ± 4,8
	Réactions négatives (%)	18,2	5,5
Éthiopie (vaccinés)	Diamètre moyen (mm)	15,5 ± 7,1	14,9 ± 6
	Réactions négatives (%)	52	38
Éthiopie non (vaccinés)	Diamètre moyen (mm)	16,9 ± 3	17,2 ± 4
	Réactions négatives (%)	83,3	82,1

5.5. Une étude identique à celles décrites ici a été faite par Mansilla et al. [5].

Diamètre moyen (mm)		
	Mérieux 10 UI	PPD RT 23 2 UT
1 ^{er} lecteur	11,15 ± 5,21	11,91 ± 5,31
2 ^e lecteur	11,85 ± 5,56	12,24 ± 5,53

Les diamètres moyens ne sont calculés que chez les sujets positifs avec la RT 23 le 1^{er} lecteur (178 sujets).

5.6. Enfin une étude de la tuberculine Mérieux 10 UI contre la tuberculine RT 23 5 UT en Afrique du Sud aurait montré une bonne concordance (données non publiées) chez 32 sujets tuberculeux

Au-delà de la grande variabilité des mesures, il semble que la tuberculine RT 23 donne dans l'ensemble des réactions moins importantes que les autres tuberculines PPD.

6. CONCLUSION

La tuberculine Mérieux 10 unités donne en moyenne :

- des réactions prurigineuses 2 à 3 fois plus fréquentes que la RT 23;
- des diamètres moyens d'induration un peu plus élevés;
- un taux de réactions négatives au seuil de 5 mm moins important.

L'inconvénient de ces différences est d'entraîner de fausses réactions positives qui pourraient faire suspecter à tort une infection tuberculeuse.

Peut-être serait-il judicieux d'envisager une étude effet-dose, avec 7,5 voire 5 UI pour identifier la concentration de la tuberculine Mérieux qui offrirait une meilleure concordance avec la tuberculine de référence.

RÉFÉRENCES

- [1] CHAPARAS S. D., MAC VANDIVIÈRE H., MELVIN I. et al. - **Tuberculin test.** - Am Rev Respir. Dis 1985; 132 : 175-77.
- [2] COMSTOCK G. W., EDWARDS L. B., PHILIP R. N. et al. - **A comparison in the United States of America of two tuberculine, PPD 5 and RT 23.** - Bull WHO 1964; 37 : 161-70.
- [3] DOBBELAER R., KNOPS J., MEULEPAS E. et al. - **Standardization of a PPD preparation in Guinea-pigs and in man.** - Bio. Standardization 1977; 5 : 187-95.
- [4] TALA-HEIKKILÄ M., LEMMA E., STANFORD J.L. - **Comparative study of skin testing with PPD and new tuberculine by the WHO Mantoux test.** - Tubercle and Lung Dis 1992; 73 : 330-36.
- [5] MANSILLA C. A., DE PALMERO K. E., PALMERO D.J. et al. - **Comparison of the Mantoux intradermal reaction produced with two different biological products.** - Rev. Arg. de tuberculosos : 29-36.