



### INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

Le Comité de rédaction du *B.E.H.* souhaite contribuer à la publication d'articles originaux, provenant de sources diverses pour favoriser la diffusion des travaux épidémiologiques effectués en France ou dans d'autres pays et dont le contenu revêt un intérêt pratique pour les professionnels de santé exerçant en France.

Afin d'optimiser les conditions de ces publications, il paraît nécessaire de préciser aux auteurs les critères que le Comité de rédaction du *B.E.H.* a définis pour aider à juger les articles proposés.

Les textes ne répondant pas à ces critères ne seront pas examinés.

#### CIBLE

Les articles publiés dans le *B.E.H.* sont destinés à un public de professionnels de santé et doivent présenter un intérêt pratique pour la communauté médicale et les décideurs de santé publique.

#### SUJETS

Les articles proposés doivent apporter des informations épidémiologiques d'actualité concernant les maladies transmissibles, l'environnement, les intoxications, les accidents, les maladies cardiovasculaires, les cancers ou toute autre pathologie revêtant un intérêt de santé publique, l'évaluation de programmes de prévention, ou des faits concernant la description épidémiologique d'une pathologie nouvelle ou peu connue, ou encore une méthode d'investigation épidémiologique.

La méthode employée doit être clairement explicitée et rigoureuse.

Un accord sur la publication dans le *B.E.H.* doit être obtenu par les auteurs auprès de l'institution où ils exercent.

#### FORME

Les textes publiés par le *B.E.H.* doivent être courts et de structure bien définie.

Ils doivent comporter un maximum de 6 pages dactylographiées, double interligne, comportant 1 500 signes par page, avec une marge de 2,4 cm et un maximum de 3 illustrations (figure et/ou tableau) **incluses dans les 6 pages**, sauf cas particulier.

Il est préférable de fournir les illustrations originales pour obtenir une qualité satisfaisante pour la reproduction.

Chaque article devra comporter dans l'ordre : une introduction, une description du matériel et des méthodes, les résultats, une discussion et une conclusion.

Les références ne doivent pas être supérieures à 5. Elles sont indiquées dans le texte et numérotées par ordre d'apparition dans le texte.

Le Comité de rédaction ajoutera éventuellement une note de la rédaction pour commenter le texte proposé.

Le nom des auteurs est indiqué sur la première page ainsi que leur adresse et leur institution.

#### CORRESPONDANCE

Un auteur chargé de la correspondance avec la rédaction du *B.E.H.* doit être désigné. Il doit être le principal auteur-rédacteur de l'article.

Les articles doivent être adressés en 3 exemplaires au rédacteur en chef du *B.E.H.* bureau des maladies transmissibles, direction générale de la Santé, 1, place de Fontenoy, 75700 PARIS. Chaque article fera l'objet d'un accusé de réception et sera transmis à un membre du Comité de rédaction pour analyse. Il pourra ensuite être transmis pour avis anonyme à un ou plusieurs experts extérieurs. Un avis concernant la publication du texte sans modification, l'accord sous réserve de modifications, ou le refus sera adressé à l'auteur correspondant dans les 2 mois suivant l'envoi de l'accusé de réception. L'auteur correspondant doit s'assurer que les propositions de modifications sont acceptées par tous les auteurs afin d'éviter les litiges ultérieurs.

La périodicité hebdomadaire et les contraintes inhérentes à l'actualité imposent des circuits de correction très rapides, utilisant fréquemment la télécopie ou le téléphone.

En cas de publication dans le *B.E.H.*, 50 exemplaires du *Bulletin* seront envoyés à l'auteur correspondant lors de la parution.

Le délai de publication n'excédera pas 2 mois après l'acceptation définitive.

La publication d'un article dans le *B.E.H.* n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec indication de la source.



# 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	
<b>Seine-et-Marne</b>			
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
<b>Reims</b>				
Adultes. ....	158*	19,7 $\pm$ 6,8	18,3 $\pm$ 7,5	1,4 $\pm$ 5,2 (- 8,8 + 11,6)
<b>Lyon</b>				
Anciens tuberculeux. ....	121	18,9 $\pm$ 6,9	15,4 $\pm$ 6,5	3,5 $\pm$ 4,8 (- 5,9 + 12,9)
<b>Seine-et-Marne</b>				
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<sup>e</sup> 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
<b>Total .....</b>	<b>397</b>	<b>242</b>	<b>84</b>	<b>72</b>	<b>97</b>	<b>892</b>

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<sup>er</sup> 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 <sup>er</sup> lecteur .....	11,15 ± 5,21	11,91 ± 5,31
2 <sup>e</sup> 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<sup>er</sup> 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; 31 : 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.



RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1990	Typho./Paratypho.	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	T.I.A.C.	Botulisme	Légionellose	Polimyélite	RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1990	Typho./Paratypho.	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	T.I.A.C.	Botulisme	Légionellose	Polimyélite	
ALSACE	67 Rhin (Bas-)	953 053											LIMOUSIN	19 Corrèze	237 908											
	68 Rhin (Haut-)	671 319		1	1			2						23 Creuse	131 349	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///	
	Total	1 624 372		1	1			2						87 Vienne (Haute-)	353 593										1	
AQUITAINE	24 Dordogne	386 365											LORRAINE	Total	722 850										1	
	33 Gironde	1 213 499		11				1						54 Meurthe-et-Mos.	711 822											
	40 Landes	311 461						2						55 Meuse	196 344											
	47 Lot-et-Garonne	305 989	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		57 Moselle	1 011 302		1					4				
	64 Pyrénées-Atlant.	578 516												88 Vosges	386 258							2				
AUVERGNE	Total	2 795 830		11				3					MIDI-PYRÉNÉES	Total	2 305 726		1					6				
	03 Allier	357 710		1				3						09 Ariège	136 455							2				
	15 Cantal	158 723	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		12 Aveyron	270 141											
	43 Loire (Haute-)	206 568			1									31 Garonne (Hte-)	925 962		1									
	63 Puy-de-Dôme	598 213						1						32 Gers	174 587							1				
BOURGOGNE	Total	1 321 214		1	1			4					NORD-PAS-DE-CALAIS	46 Lot	155 816	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///	
	21 Côte-d'Or	493 866		1				1						65 Pyrénées (Htes-)	224 759	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///	
	58 Nièvre	233 278	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		81 Tarn	342 723		1									
	71 Saône-et-Loire	559 413						1						82 Tarn-et-Gar.	200 220	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///	
	89 Yonne	323 096						3						Total	2 430 663		2					3				
BRETAGNE	Total	1 609 653		1				5					NORMANDIE (BASSE-)	59 Nord	2 531 855											
	22 Côtes-d'Armor	538 395		1										62 Pas-de-Calais	1 433 203		1	1								
	29 Finistère	838 687						12						Total	3 955 058		1	1								
	35 Ille-et-Vilaine	798 718												14 Calvados	618 478											
	56 Morbihan	619 838						3						50 Manche	479 636											
CENTRE	Total	2 795 638		1				15					NORMANDIE (HAUTE-)	61 Orne	293 204											
	18 Cher	321 559												Total	1 391 318											
	28 Eure-et-Loir	396 073						1						27 Eure	513 818		1					1				
	36 Indre	237 510	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		76 Seine-Maritime	1 223 429		1	1				3				
	37 Indre-et-Loire	529 345												Total	1 737 247		2	1				4				
CHAMPAGNE-ARDENNE	41 Loir-et-Cher	305 937						2					PAYS DE LA LOIRE	44 Loire-Atlant.	1 052 183			1							1	
	45 Loiret	580 612						2						49 Maine-et-Loire	705 882											
	Total	2 371 036						5						53 Mayenne	278 037		1					2				
	08 Ardennes	296 357	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		72 Sarthe	513 654							1				
	10 Aube	289 207												85 Vendée	509 356								1			
CORSE	51 Marne	558 217		3									PICARDIE	Total	3 059 112		1	1				3			1	
	52 Marne (Haute-)	204 067	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		02 Aisne	537 259											
	Total	1 347 848		3										60 Oise	725 603		4					1				
	2 A Corse-du-Sud	118 174												80 Somme	547 825			1								
	2 B Corse (Haute-)	131 563	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		Total	1 810 687		4	1				1				
FRANCHE-COMTÉ	Total	249 737											POITOU-CHARENTES	16 Charente	341 993		2									
	25 Doubs	484 770												17 Charente-Mar.	527 146							1				
	39 Jura	248 759												79 Sèvres (Deux-)	345 965	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///	
	70 Saône (Haute-)	229 650						1						86 Vienne	379 977		3									
	90 Terr. de Belfort	134 097												Total	1 595 081		5					1				
ÎLE-DE-FRANCE	Total	1 097 276						1					PROVENCE-ALPES-CÔTE D'AZUR	04 Alpes-Hte-Prov.	130 883											
	75 Paris (Ville)	2 152 423		22	1			21						05 Alpes (Hautes-)	113 300		3						1	1		
	77 Seine-et-Marne	1 078 166			1			4						06 Alpes-Marit.	971 829		3						5			
	78 Yvelines	1 307 150		5				1						13 B.-du-Rhône	1 759 371		14	1					7			
	91 Essonne	1 084 824		1				3						83 Var	815 449	1							1			
	92 Hauts-de-Seine	1 391 658	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		84 Vaucluse	467 075		1						3			
	93 Seine-St-Denis	1 381 197	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		Total	4 257 907	1	21	1				14	4			
	94 Val-de-Marne	1 215 538	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///	RHÔNE-ALPES	01 Ain	471 019											
	95 Val-d'Oise	1 049 598		10				14						07 Ardèche	277 581	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///	
	Total	10 660 554		38	2			43						26 Drôme	414 072											
11 Aude	298 712											38 Isère		1 016 228		1		1			3	1				
30 Gard	585 049	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///	42 Loire		746 288				1			3					
34 Hérault	794 603		3									69 Rhône		1 508 966	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		
48 Lozère	72 825	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///	73 Savoie		348 261	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		
66 Pyrénées-Orient.	363 796		1									74 Savoie (Haute-)		568 286	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		
Total	2 114 985		4									Total		5 350 701		1	2				6	1				
FRANCE OUTRE-MER	971 Guadeloupe	386 987	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///	TOTAL DE LA SEMAINE													
	972 Martinique	359 572		3									FRANCE MÉTROPOLITAINE	4 premières semaines de 1995												
	973 Guyane	114 678	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		4 premières semaines de 1994												
	974 Réunion	597 823						1						38	442	36	11	1	659	16		12				
	Total	1 459 060		3				1						11	435	42	6	1	671	21	2	5				