

## Comparaison du risque annuel d'infection tuberculeuse (1994-2001) auprès d'enfants scolarisés à Djibouti : limites méthodologiques et intérêt épidémiologique dans un contexte hyperendémique

Bernatas JJ<sup>1,2</sup>, Mohamed Ali I<sup>1</sup>, Ali Ismaël H<sup>1</sup>, Barreh Matan A<sup>1</sup>

1. Centre Paul Faure, Programme National de Lutte contre la Tuberculose, MSAS, République de Djibouti.

2. Service de Coopération et d'Action Culturelle. Ambassade de France à Djibouti.

*Med Trop* 2008; **68** : 611-616

**RÉSUMÉ** • Une enquête tuberculique a été menée en 2001 pour évaluer la tendance du risque annuel d'infection (RAI) tuberculeuse à Djibouti et comparer les résultats avec ceux obtenus au cours d'une enquête réalisée en 1994. En 2001, un sondage en grappe a sélectionné 5599 enfants scolarisés âgés de 6 à 10 ans dont 31,2 % (1 747/5 599) ne portaient pas de cicatrice du BCG et pour lesquels le RAI aux seuils de 6mm, 10mm, 14mm corrigé par un facteur de 1/0,82 et de la valeur du mode (18 mm) selon la technique « en miroir » était respectivement de 4,67 %, 3,64 %, 3,19 % et 2,66 %. Dans cet échantillon, la distribution des dimensions des réactions cutanées tuberculiques positives est significativement différente d'une loi normale. En 1994, 5257 enfants ont été sélectionnés par la même méthode. La distribution des réactions positives n'était pas significativement différente d'une loi normale, et 28,6 % (1 505/5 257) ne portaient pas la cicatrice du BCG. Dans ce groupe, le RAI aux seuils de 6 mm, 10 mm, 14 mm corrigé par un facteur de 1/0,82 et de la valeur du mode (17 mm) selon la technique « en miroir » était respectivement de 2,68 %, 2,52 %, 2,75 % et 3,32 %. La dimension de la réaction tuberculique, lorsqu'elle est positive, était liée à la présence de la cicatrice BCG, sa moyenne étant significativement supérieure chez les porteurs de cicatrice. La proportion d'individus positifs était également supérieure dans ce groupe quel que soit le seuil choisi. La comparaison des prévalences et des valeurs du risque annuel d'infection ne permet pas de tirer une conclusion univoque, principalement par le fait que l'allure des distributions des réactions positives est notablement différente entre les deux enquêtes, avec une distribution bien modélisée par une loi normale en 1994, ce qui n'est pas le cas en 2001. On peut expliquer en partie l'aspect de la distribution des réactions positives en 2001 par l'existence de réactions croisées avec les mycobactéries environnementales.

**MOTS-CLÉS** • Tuberculose. Enquête tuberculique. Djibouti. Risque annuel d'infection. Mycobactéries non tuberculeuses.

COMPARISON OF ANNUAL RISK FOR TUBERCULOSIS INFECTION (1994-2001) IN SCHOOL CHILDREN IN DJIBOUTI: METHODOLOGICAL LIMITATIONS AND EPIDEMIOLOGICAL VALUE IN A HYPERENDEMIC CONTEXT

**ABSTRACT** • The purpose of this report was to describe a tuberculin survey conducted in 2001 to assess the trend in the annual risk for tuberculosis infection in Djibouti and compare resulting data with those obtained in a previous survey conducted in 1994. In 2001 cluster sampling allowed selection of 5599 school children between the ages of 6 and 10 years including 31.2% (1747/5599) without BCG vaccination scar. In this sample the annual risk of infection (ARI) estimated using cutoff points of 6mm, 10 mm, and 14 mm corrected by a factor of 1/0.82 and a mode value (18 mm) determined according to the « mirror » method were 4.67%, 3.64%, 3.19% and 2.66% respectively. The distribution of positive tuberculin skin reaction size was significantly different from the normal law. In 1994 a total of 5257 children were selected using the same method. The distribution of positive reactions was not significantly different from the gaussian distribution and 28.6% (1505/5257) did not have a BCG scar. The ARI estimated using cutoff points of 6mm, 10 mm, and 14 mm corrected by a factor of 1/0.82 and a mode value (17 mm) determined according to the « mirror » method were 2.68%, 2.52%, 2.75% and 3.32 respectively. Tuberculin skin reaction size among positive skin test reactors was correlated with the presence of a BCG scar, and its mean was significantly higher among children with BCG scar. The proportion of positive skin test reactors was also higher in the BCG scar group regardless of the cutoff point selected. Comparison of prevalence rates and ARI values did not allow any clear conclusion to be drawn, mainly because of a drastic difference in the positive reaction distribution profiles between the two studies. The distribution of the skin test reaction's size 1994 study could be modeled by a gaussian distribution while it could not in 2001. A partial explanation for the positive reaction distribution observed in the 2001 study might be the existence of cross-reactions with environmental mycobacteria.

**KEY WORDS** • Tuberculosis. Tuberculin survey. Djibouti. Annual risk of infection. Non-tuberculous mycobacteria.

La République de Djibouti est un pays dont la population - estimée à 819 000 habitants en 2006 - est l'une des plus affectées au monde par la tuberculose, avec une incidence de 356 cas pulmonaires à bacilloscopie positive par an et pour 100 000 habitants en 2006 (Global Tuberculosis Control WHO Report 2008), ce qui classe ce pays au 3<sup>e</sup> rang mondial derrière le Swaziland et l'Afrique du Sud. Ce pays est doté d'un Programme national de lutte contre

la tuberculose (PNLT) qui a bénéficié d'un soutien important de la Coopération Française jusqu'en 2002, ce qui a permis de mener à deux reprises une enquête tuberculique, en 1994 et en 2001. Faute de moyens, cette enquête n'a pas pu être répétée, et il est apparu que la publication des résultats de ces études, déjà anciennes, présentait un intérêt certain, tant le contexte et les résultats restent singuliers.

Le risque annuel infectieux (RAI), indicateur standardisé de l'épidémiologie de la tuberculose, estime, pour une population donnée, le risque d'être infecté par le bacille tuberculeux sur une année. Déduit de la prévalence de l'infection obtenue à partir de mesures de réactions cutanées tuberculiques (RCT) mesurées sur

• Courriel : Jean-jacques.BERNATAS@diplomatie.gouv.fr

• Article reçu le 19/02/2008, définitivement accepté le 09/09/2008.

des échantillons d'enfants (ceci de manière à obtenir des données d'individus récemment infectés), son intérêt principal réside dans le suivi de son évolution, un programme efficace de lutte contre la tuberculose devant amener à une baisse du RAI, témoignant ainsi de la diminution de la circulation du bacille tuberculeux dans la population cible.

L'objectif principal de cette étude est de tenter d'estimer une tendance évolutive du RAI à Djibouti à partir de données issues d'une enquête menée par les auteurs en 2001, en les comparant aux données collectées au cours d'une autre enquête réalisée en 1994 et non publiée (1). Les objectifs intermédiaires sont de montrer les limites méthodologiques de ce type de travail et de confronter les problèmes identifiés au contexte épidémiologique de Djibouti.

### Patients et méthode

L'étude se déroule en trois temps : réalisation de l'enquête tuberculique au cours du premier trimestre 2001, reprise des données de l'enquête réalisée en 1994 et enfin comparaison des données des deux enquêtes. Ces enquêtes sont de type transversal, basées sur un échantillonnage obtenu par un sondage en grappe, et ont été menées conformément à la méthodologie recommandée par l'UICMR (2).

#### • 1<sup>er</sup> temps : réalisation de l'enquête de 2001

Les unités primaires de ce sondage en grappe sont les écoles publiques de la ville de Djibouti, comme cela avait été fait en 1994. La taille de l'échantillon a été calculée sur l'hypothèse d'une baisse de 2,5 % par an, ce qui amène à une prévalence attendue de 18,8 %. En utilisant le module EPITABLE d'EPI-INFO (3), on obtient un effectif de 1934 enfants non vaccinés (risque  $\alpha=0,05$ , effet de grappe=3). En estimant la couverture vaccinale du BCG à 70 %, il faut :  $1934/(1-CV_{bcg})=1934/0,3=6447$  enfants pour espérer obtenir au moins 1934 enfants non vaccinés. Ainsi, il a été décidé d'obtenir un effectif de 7000 enfants. Pour cela, on a procédé au tirage au sort de 13 écoles parmi les écoles publiques de la ville de Djibouti. Les établissements étrangers ont été exclus, car non représentatifs de la population djiboutienne. Tous les élèves des trois premiers niveaux de l'enseignement primaire (de façon à obtenir un âge moyen le plus bas possible) ont été inclus, ce qui a permis d'obtenir un échantillon de 7247 enfants. Chaque enfant recevait une injection strictement intradermique de 0.1 ml (2 TU) de tuberculine PPD RT23 (Serum Statens Institute, Copenhague) à la face dorsale de l'avant-bras gauche. La mesure de l'induration en millimètres était faite selon le plus grand diamètre transversal, à la 72<sup>ème</sup> heure après l'injection. Les données relevées étaient : le taux de participation (proportion de tests lus parmi les enfants enregistrés) et, pour chaque enfant enquêté, le sexe, l'âge et la présence éventuelle d'une cicatrice vaccinale du BCG. Une étude préliminaire faite au Centre Paul Faure (CPF) - hôpital national de référence pour la tuberculose de Djibouti - a permis d'examiner la distribution des réactions tuberculiques chez les tuberculeux pulmonaires à microscopie positive (TPM+), individus infectés à coup sûr par le bacille tuberculeux, dans le but de mettre en évidence d'éventuelles spécificités de la distribution des tailles des RCT au moment de l'enquête. Ce travail préliminaire a permis de sélectionner et de former les enquêteurs les plus performants. La prévalence de l'infection tuberculeuse a été évaluée dans le groupe des sujets sans cicatrice vaccinale de façon à écarter les sujets pouvant présenter des réactions croisées avec le BCG. La prévalence de l'infection tuberculeuse a été déterminée selon plu-

sieurs modalités de choix du seuil de positivité : 6 mm, 10 mm, 14 mm en corrigeant l'effectif des « positifs » par un facteur de 1/0,82 (4), et seuil égal au mode de la distribution des réactions positives selon la technique dite « en miroir » (5-8), laquelle consiste à calculer l'effectif des individus infectés spécifiquement par le bacille tuberculeux en ajoutant à l'effectif de la classe du mode de la distribution observée le double du nombre de ceux qui ont une réaction strictement supérieure à ce mode.

Enfin, tous les enfants qui présentaient une forte suspicion de tuberculose-maladie ont été convoqués pour un examen clinique, et mis en traitement lorsque cela était nécessaire en suivant les recommandations du PNLT.

#### • 2<sup>e</sup> temps : reprise des données de l'enquête réalisée en 1994

L'enquête a été menée entre le 12 janvier et le 27 février 1994 à partir d'un sondage en grappe conduisant à sélectionner un échantillon de 5966 élèves dont 5257 âgés de 6 à 10 ans, répartis en 9 écoles tirées au sort parmi les écoles publiques de la ville de Djibouti. Il faut noter qu'un sous-échantillon de 170 enfants extraits de l'ensemble des 5966 testés, avait bénéficié également d'un test simultané à l'autre bras par la sensitine PPD-Scrofulaceum (PPD-SC). La gestion des données, l'analyse et la présentation des résultats ont été réalisées selon le même protocole que lors de l'enquête de 2001.

#### • 3<sup>e</sup> temps : analyse des données et comparaison

Le risque annuel infectieux est calculé selon la formule (9) :  $R_{b+a/2} = 1 - (P_{b+a})^{1/a}$ , où  $R_{b+a/2}$  est le risque annuel d'infection à la date médiane entre l'année de naissance de la cohorte et l'année de réalisation de l'enquête, et  $P_{b+a}$  la prévalence de l'infection au moment de l'enquête. L'intervalle de confiance à 95 % du RAI est donné par :

$IC_{95\%RAI} = RAI - 1,96\sqrt{VarRAI}; RAI + 1,96\sqrt{VarRAI}$ ,  $VarRAI$  est la variance du RAI, et dont l'estimation est donnée par :  $VarRAI = \frac{VarP}{a^2}$

$P$  est l'estimation ponctuelle de la prévalence de l'infection tuberculeuse et  $a$  l'âge moyen de la cohorte (10). L'analyse des données a été faite à l'aide du logiciel EPI-INFO 2002. Les tests statistiques utilisés ont été : le test non paramétrique de Kruskal-Wallis lorsque les distributions observées s'écartaient notablement d'une distribution normale ; le test de Kolmogorov-Smirnov lors de comparaison d'une distribution observée à une distribution théorique normale de même moyenne et de même écart-type (ET) ; le test du  $\chi^2$  ou le rapport des côtes (RC) pour l'indépendance de 2 variables nominales à 2 classes.

Les comparaisons des valeurs du RAI ont été effectuées pour chaque méthode d'évaluation de la prévalence de l'infection. Les taux de prévalence et le RAI sont exprimés en pourcentage et sont comparés par le test du  $\chi^2$  avec un seuil de significativité de  $p < 0,05$ .

## Résultats

### Enquête tuberculique menée en 2001

#### • Echantillon de malades tuberculeux pulmonaires du centre Paul Faure

136 individus adultes tuberculeux pulmonaires à bacilloscopie positive ont bénéficié d'un test tuberculique cutané. La réaction cutanée est positive dans 88,2 % (120/136). La taille des RCT s'étend de 6 mm à 32 mm. La moyenne de l'âge est de 37,3 ans (de 6 à 70 ans ; médiane=35 ans) avec un sex ratio (SR) de 2,24 hommes pour 1 femme. La distribution de la dimension des RCT

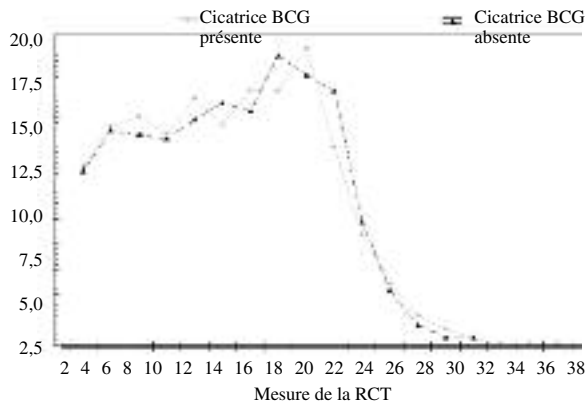


Figure 1. Distribution des dimensions des réactions tuberculiques positives selon la présence de la cicatrice vaccinale du BCG (n=2416). Enquête tuberculinique. Djibouti 2001.

est significativement différente selon le sexe ( $H=0,23$ , 1ddl,  $p<0,05$ ). Par ailleurs, la distribution des réactions positives n'est pas significativement différente d'une distribution modélisée par une loi normale ( $\chi^2=1,35$ , 2ddl,  $p>0,05$ ). Dans ce groupe, la sensibilité du test tuberculinique est de 88,2% (IC95% : 81,6-93,0).

• Echantillon d'enfants âgés de 6 à 10 ans.

Le taux de participation était de 81%, avec 7081 enfants inscrits (sur 7247 attendus) dont 5735 ont bénéficié d'une lecture du test. Sur ces 5735 enfants testés, 5599 étaient âgés de 6 à 10 ans.

L'échantillon final se compose de 5599 enfants nés entre le 1/1/1991 et le 31/12/1995 issus de 13 écoles. L'âge moyen est de 7,91 ans (ET = 1,06 année). Le SR est de 1,2 garçon pour 1 fille. La cicatrice du BCG est retrouvée dans 68,8% des cas (3852/5599). Il n'a pas été retrouvé de différence significative de la mesure de la RCT selon l'équipe d'enquêteurs ( $H=10,59$ , 10ddl,  $p>0,05$ ). La proportion de sujets présentant une réaction positive est de 43,2% (2416/5599). La distribution de la dimension de ces RCT positives (Fig. 1) est significativement différente d'une distribution normale ( $\chi^2=28,33$ , 2ddl,  $p<10^{-5}$ ).

Au total, 1747 enfants ne présentaient pas de cicatrice BCG (749 filles et 998 garçons). Dans ce groupe, 36,6% des enfants (639/1747) ont présenté une RCT strictement supérieure à 0 mm (2 mm à 30 mm, moyenne : 13,2 mm, mode : 18 mm, médiane : 13 mm, ET : 6,3 mm). Dans ce sous-échantillon, la dimension de la RCT est significativement liée à l'année de naissance ( $H=19,65$ , 4ddl,  $p=6,10^{-4}$ ) mais indépendante du sexe ( $H=2,08$ , 1ddl,  $p>0,05$ ) et de l'appartenance à une école ( $H=17,83$ , 12 ddl,  $p>0,05$ ).

Globalement, la distribution de la dimension des RCT diffère significativement selon la présence d'une cicatrice BCG parmi les 5599 enfants ( $H=37,7$ , 1ddl,  $p<10^{-5}$ ). De même, on observe que, quel que soit le seuil choisi, la positivité du test est liée à la présence de la cicatrice, (RC6 mm = 1,42 ICRC95% 1,26-1,60 ; RC10 mm = 1,36 ICRC95% 1,18-1,53 ; RC14 mm = 1,32 ICRC95% 1,15-1,51 ; RC18 mm = 1,31 ICRC95% 1,14-1,51), avec une proportion de sujets positifs significativement supérieure parmi ceux qui ont une cicatrice (Tableau I).

Tableau I. Comparaison des moyennes des dimensions de la réaction tuberculique et de la proportion de sujets présentant un test positif selon le seuil, selon la présence de la cicatrice BCG. Enquêtes tuberculiques de 1994 et 2001, Djibouti.

	1994		2001	
	Sans cicatrice BCG	Avec cicatrice BCG	Sans cicatrice BCG	Avec cicatrice BCG
Comparaison des distributions de la dimension des réactions tuberculiques dans l'ensemble de l'échantillon				
Effectif (%)	1505/5257 (28,6%)	3752/5257 (71,4%)	1747/5599 (31,2%)	3852/5599 (68,8%)
Dimension moyenne (écart type)	3,84 mm (7,59 mm)	4,60 mm (7,85 mm)	4,81 mm (7,40 mm)	6,00 mm (7,83 mm)
Test de Kruskal Wallis : H à 1 ddl (p)	14,93 (0,0001)		37,7 (<0,0001)	
Comparaison des distributions de la dimension des réactions tuberculiques positives				
Effectif (%)	329/1384 (23,8%)	1055/1384 (76,2%)	639/2416 (26,5%)	1777/2416 (73,5%)
Dimension moyenne (écart type)	17,59 mm (4,69 mm)	16,35 mm (5,16 mm)	13,16 mm (6,32 mm)	13,01 mm (6,46)
Test de Kruskal Wallis : H à 1 ddl (p)	19,41 (<0,0001)		0,48 (p = 0,487)	
Comparaisons des proportions de sujets présentant un test positif selon le seuil choisi				
6 mm				
Effectif/Total des «positifs» (prévalence)	325/1505 (21,6%)	1036/3752 (27,6%)	541/1747 (31,0%)	1499/3852 (38,9%)
Rapport de côtes (IC95%)	1,38 (1,20-1,60)		1,42 (1,26-1,60)	
10 mm				
Effectif (prévalence)	308/1505 (20,05%)	955/3752 (25,5%)	436/1747 (25,0%)	1191/3852 (30,9%)
Rapport de côtes (IC95%)	1,33 (1,15-1,53)		1,36 (1,18-1,53)	
14 mm corrigé				
Effectif (prévalence)	333/1505 (22,13%)	941/3752 (25,08%)	388/1747 (22,21%)	1054/3852 (27,56%)
Rapport de côtes (IC95%)	1,18 (1,02-1,36)		1,32 (1,15-1,51)	
18 mm par la méthode «en miroir»				
Effectif (prévalence)	393/1505 (26,1%)	1162/3752 (30,97%)	330/1747 (18,89%)	901/3852 (23,37%)
Rapport de côtes (IC95%)	1,27 (1,11-1,45)		1,31 (1,14-1,51)	

IC95% : intervalle de confiance du rapport de côtes.  
ddl : degré de liberté

Tableau II. Estimation de la prévalence de l'infection tuberculeuse et du risque annuel infectieux selon le seuil, à partir des enquêtes tuberculiques réalisées en 1994 et 2001.

Seuil		1994	(IC <sub>95%</sub> )	2001	(IC <sub>95%</sub> )	Comparaison $\chi^2$	(1 ddl) p
6 mm	P <sub>6</sub>	21,6 %	(18,6-24,9)	31,0 %	(27,8-34,1)	29,57	<10 <sup>-6</sup>
	RAI <sub>10</sub>	2,68 %	(2,18-3,18)	4,67 %	(4,17-5,17)	8,96	0,003
10 mm	P <sub>10</sub>	20,5 %	(17,5-23,8)	25,0 %	(21,5-28,4)	9,19	0,002
	RAI <sub>10</sub>	2,52 %	(2,02-3,03)	3,64 %	(3,11-4,16)	<b>3,53</b>	<b>0,060</b>
14 mm corrigé*	P <sub>14*</sub>	22,1 %	(17,7-26,7)	22,2 %	(19,5-24,9)	<0,001	0,955
	RAI <sub>14</sub>	2,75 %	(2,26-3,25)	3,19 %	(2,65-3,72)	<b>0,55</b>	<b>0,458</b>
Mode (17 mm en 1994; 18 mm en 2001)**	P <sub>mode</sub>	26,1 %	(20,5-31,7)	18,9 %	(16,8-21,0)	24,4	10 <sup>-6</sup>
	RAI <sub>mode</sub>	3,32 %	(2,84-3,81)	2,66 %	(2,12-3,21)	1,21	0,271

\* : calcul de la prévalence à partir de l'effectif des individus présentant une réaction tuberculique supérieure ou égale à 14 mm corrigé par un facteur de 1/0,82.

\*\* : calcul de la prévalence à partir de l'effectif des individus présentant une réaction tuberculique égale à la valeur du mode observé augmenté du double de l'effectif présentant une réaction tuberculique strictement supérieure à la valeur du mode observé.

IC<sub>95%</sub> : intervalle de confiance à 95 % ; p : prévalence de l'infection tuberculeuse; RAI : risque annuel infectieux ; ddl : degré de liberté.

L'estimation de la prévalence de l'infection tuberculeuse tient compte de l'effet de plan de sondage, et a été réalisée à l'aide du module CSAMPLE d'EPI INFO (Tableau II).

#### Analyse rétrospective des données de l'enquête menée en 1994

Au cours du premier trimestre 1994, 5 257 enfants âgés de 6 à 10 ans ont été inclus dans l'enquête à partir de 9 écoles tirées au sort. L'âge moyen était de 8,53 ans (ET: 1,36). Le SR était de 1,3 garçons pour 1 fille. La cicatrice du BCG a été retrouvée pour 72,4 % des enfants (3 752/5 257). Sur l'ensemble des 5 257 enfants inclus, 1 384 (26,33 %) ont présenté une réaction tuberculique cutanée positive dont la dimension s'étendait de 2 mm à 35 mm (Fig. 2). La distribution de la taille des RCT positives (Moyenne = 16,7 mm; ET=5,07 mm ; médiane=mode=17 mm) n'est pas significativement différente d'une distribution normale ( $\chi^2=5,47$ , 2ddl,  $p>0,05$ ). Dans le sous-échantillon des enfants sans cicatrice BCG, la distribution des RCT positives ne s'écarte pas significativement d'une loi normale ( $\chi^2=5,53$  ; 2ddl ;  $p>0,05$ ). La proportion de sujets positifs au test tuberculique est significativement supérieure parmi

ceux qui ont une cicatrice par rapport à ceux qui n'en ont pas (resp. 28,1 % et 21,9 %,  $p<10^{-4}$ , RC=1,40 ICRC95 % 1,21-1,61).

Dans l'échantillon des 1505 enfants sans cicatrice BCG, la distribution des RCT est significativement différente selon la classe d'âge (H=19,89, 4ddl,  $p=0,0005$ ) et selon l'école d'appartenance (H=19,70, 8ddl,  $p=0,0115$ ). Cependant, on n'observe pas de différence statistiquement significative des distributions de la dimension des RCT selon le sexe (H=2,88, 1ddl,  $p>0,05$ ). La positivité du test aux seuils de 6 mm, 10 mm, 14 mm et 17 mm est liée significativement à l'appartenance à l'école, à la classe d'âge ( $p<10^{-4}$  dans tous ces cas). La liaison n'existe pour le sexe qu'aux seuils de 14 mm et 17 mm (respectivement : RC=1,36 ICRC95 % 1,06-1,78; RC=1,44 ICRC95 % 1,05-1,98).

Les mêmes méthodes de calcul et les mêmes seuils ont été choisis pour déterminer la prévalence de l'infection tuberculeuse, à partir du groupe des 1505 enfants sans cicatrice BCG (Tableau II).

#### Comparaison des résultats obtenus en 1994 et en 2001

L'égalité des prévalences n'est pas exclue seulement lorsqu'on calcule l'effectif des sujets positifs au seuil de 14 mm corrigé par le facteur 0,82. Elle est significativement plus élevée en 2001 aux seuils de positivité fixés à 6 mm et à 10 mm (respectivement  $p<10^{-5}$  et  $p=0,002$ ). Elle est significativement plus basse en 2001 lorsque l'on utilise la méthode « en miroir » d'après le mode observé ( $p<10^{-5}$ ). En ce qui concerne le RAI, il est significativement plus élevé en 2001 au seuil de 6 mm ( $p=0,003$ ), alors que l'on ne peut pas rejeter l'hypothèse d'égalité du RAI pour les seuils de 10 mm, 14 mm corrigé et à la valeur du mode par la méthode « en miroir » ( $p>0,05$  avec respectivement :  $\chi^2=3,53$ ,  $\chi^2=0,55$ ,  $\chi^2=1,21$ , à 1ddl).

## Discussion

#### Ecart au protocole

Le taux de participation de 81 % en 2001 a entraîné la sélection d'un échantillon de taille plus réduite que ce qui avait été prévu. Cet écart est dû aux grèves inopinées du personnel enseignant, et à un absentéisme des élèves, estimé à 10 % sur la période d'étude.

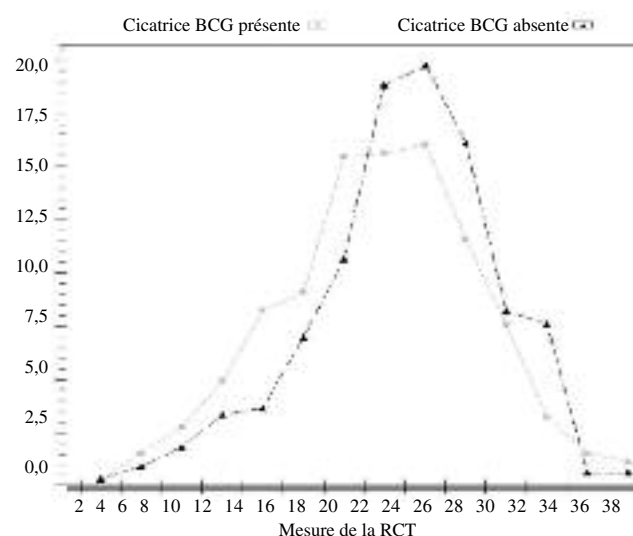


Figure 2. Distribution des dimensions des réactions tuberculiques positives selon la présence de la cicatrice vaccinale du BCG (n=1384). Enquête tuberculique. Djibouti 1994.

### Différence des distributions des mesures des RCT positives.

En 1994, la distribution de la mesure des réactions positives ne s'écarte pas significativement d'une loi normale, ce qui n'est pas le cas en 2001 (Fig. 1 et 2), sauf chez les patients tuberculeux adultes de l'enquête préliminaire. Si l'on ne peut pas rejeter formellement un biais de mesure, toutes les précautions ont été prises pour le minimiser : même expert pour mettre en place un même cadre de référence, certains enquêteurs communs pour les deux études. Deux hypothèses supplémentaires peuvent être avancées : interaction différente avec le BCG et interaction différente avec des mycobactéries environnementales.

### Statut vaccinal du BCG

Les résultats sont obtenus à partir d'un groupe d'enfants sans cicatrice vaccinale de BCG, mais on sait que la cicatrice est un marqueur sensible, moins spécifique, avec surtout une faible valeur prédictive négative (VPN) du statut vaccinal du BCG (11).

On peut supposer que parmi les enfants sans cicatrice vaccinale certains soient en réalité vaccinés et auront une plus grande probabilité de répondre à la PPD-RT23 par une RCT de faible dimension. Cependant, il est admis que cette réaction non spécifique s'atténue progressivement, en moins de 5 ans (12). Comme les enfants djiboutiens sont vaccinés par le BCG dans les premiers jours de vie, on peut raisonnablement écarter cet effet à l'origine d'un biais de mesure. De plus, étant donné qu'aucune information relative à un changement de politique vaccinale ni à un changement de souche vaccinale entre 1994 et 2001 n'a été apportée par les représentations locales de l'OMS ou de l'UNICEF ou bien par le Ministère de la Santé Djiboutien, d'autres hypothèses sur la plus forte proportion de RCT faiblement positives en 2001 sont écartées. Si on accepte que la fréquence de la cicatrice vaccinale reste corrélée au taux de couverture vaccinale par le BCG, on constate que la proportion de porteurs de cicatrice était de 72,4% en 1994 et 68,8% en 2001 ( $p=4,10\cdot 10^{-4}$ ) : on peut émettre l'hypothèse qu'une plus faible pression vaccinale ait permis une plus grande dissémination de mycobactéries non tuberculeuses en population générale exposée à ces germes (Cf. infra).

### Rôle des Mycobactéries non tuberculeuses (MNT)

En 1994, l'aspect « quasi normal » de la distribution des dimensions des RCT positives restait un exemple d'absence d'interférence entre les réactions tuberculiques spécifiquement tuberculeuses et les réactions croisées avec les MNT (13). En 2001, cependant, on retrouve une distribution caractéristique d'une forte interférence entre bacille tuberculeux et MNT (13). En 1994, et bien qu'il reste non représentatif de l'échantillon général, un sous-échantillon d'enfants avait été testés à la fois par la PPD-RT23 et par la PPD-SC : dans ce sous-groupe de 170 enfants doublement testés, âgés de 9 à 13 ans, 29,4% ne portaient pas de cicatrice BCG (50/170), et 36,3% (60/170) ont eu une réaction positive à la PPD-SC (de 3 à 24 mm, moyenne : 12,1 mm, ET : 5,22 mm). On constate que la proportion d'individus présentant une réaction à la PPD-RT23 supérieure à la PPD-SC augmente parmi les réactions tuberculiques les plus fortes. A titre d'exemple, au seuil de 10 mm, la proportion estimée de réactions réellement positives est de 84,9% (45/53) et l'effectif initial d'enfants positifs à ce seuil était de 308. L'effectif théorique devient 261,5 pour une prévalence de 17,3%.

Quoiqu'il en soit, et même pour les données de 1994, on ne peut pas écarter l'existence d'une interaction du test tuberculique cutané avec les MNT, et ce malgré l'aspect de la distribution observée. Au cours de l'année 2001, des prélèvements environnementaux ont été réalisés dans le cadre d'études de l'hygiène du milieu réalisées par le Service de Santé des Armées. Certains ont été réalisés dans 6 écoles participant à l'enquête : 2 sont restés stériles, 4 étaient souillés et 1 a révélé l'existence d'une souche de mycobactéries non tuberculeuses photochromogènes. D'autres prélèvements (eau du robinet dans un service hospitalier du Centre Hospitalier des Armées Bouffard - CHAB) ont révélé l'existence de telles mycobactéries, dont certaines avaient acquis la propriété de pousser à 40°C, traduisant une adaptation supplémentaire aux conditions climatiques régnant à Djibouti. Par ailleurs, entre août 1997 et juin 2001, sur 316 souches de mycobactéries isolées à partir de prélèvements réalisés au CHAB, 27 étaient « non tuberculeuses » : 12 « ACG4 », 2 du complexe « terrae », 2 *M. fortuitum*, 6 *M. gordonae*, 1 *M. kansasii*, 2 MAC, 3 *M. smegmatis*, et 1 *M. vaccae aurum*. Les mycobactéries non tuberculeuses existent à Djibouti, et leur contribution à des réactions croisées avec la PPD-RT 23 est probable. Dans ces conditions, l'augmentation significative de la prévalence et du RAI au seuil de 6 mm est probablement à mettre sur le compte d'une plus grande proportion de réactions non spécifiques en 2001, et l'absence de différence significative du RAI pour les autres seuils traduit probablement une minoration de la prise en compte des réactions croisées par les méthodes de calcul utilisées.

### Estimation de la tendance évolutive du RAI entre 1994 et 2001

Finalement, il apparaît que la mise en évidence d'une différence du RAI entre 1994 et 2001 n'est pas possible en utilisant ce plan d'étude, et tous les artifices d'analyse de données sont fondés sur des principes épidémiologiques relativement rudimentaires et déjà anciens. Cependant, une méthode récente d'analyse de données - « mixture analysis » (14, 15) permet de prendre en compte la superposition de distributions sous-jacentes à une distribution observée et de s'affranchir de ces discussions approximatives sur les RCT induites par le BCG ou par des infections silencieuses dues à des MNT (16). Une autre méthode alternative, appliquée aux données présentées ici a été réalisée par Trébuq *et al.* (17). Elle a permis, en la comparant avec une analyse de type « mixture analysis », d'accepter l'hypothèse que le RAI n'avait pas significativement baissé entre 1994 et 2001.

---

### Conclusion

---

L'intense transmission interhumaine de *M. tuberculosis* ne semble pas devoir être contenue à Djibouti par l'application de la stratégie « DOTS » prônée et mise en œuvre par le PNLT qui peine à prendre en charge les co-infections VIH/TB et les tuberculoses multi- ou ultra-résistantes. Toutefois, les variations qualitatives notables de distribution de la mesure des RCT observées laissent deviner un profil épidémiologique de la tuberculose tout à fait singulier dans cette région de la Corne de l'Afrique, berceau probable du bacille tuberculeux (18, 19) tout autant que berceau de l'humanité. D'un point de vue scientifique, des études épidémiologiques complémentaires fondées sur l'utilisation de la biologie moléculaire seraient utiles pour nous éclairer tant sur le passé que sur le devenir de l'endémie tuberculeuse dans l'Est africain. D'un

point de vue des activités de contrôle de l'endémie tuberculeuse, on peut mesurer les limites de la mise en œuvre de la stratégie DOTS et subséquemment de son efficacité dans un contexte marqué par d'importants flux migratoires intra-nationaux et intra-régionaux alimentés par une grande instabilité politique dans les pays voisins.

**Remerciements** • Les auteurs tiennent à remercier le Dr Nicole Guérin pour avoir guidé la réalisation de l'enquête tuberculique de 2001 et prodigué de précieux conseils pour l'analyse des données; le Dr Arnaud Trébuq, UICTMR, pour sa participation, ses conseils et suggestions; le Dr Jean-Louis Koeck, Marc Grandadam, Jean-Marie Fabre (Service de Santé des Armées) pour les informations sur les prélèvements environnementaux et les souches mycobactériennes isolées au Centre Hospitalier des Armées Bouffard de Djibouti; le Pr Dominique Baudon (IMTSSA) pour son aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

## Références

1. Programme National de Lutte contre la Tuberculose en République de Djibouti, données non publiées 2001.
2. Sèvres JP. EMLAT-Programme National de Lutte contre la Tuberculose en République de Djibouti, données non publiées 1994.
3. Arnadottir Th, Rieder H, Trébuq A, Waaler H. Directives pour effectuer des enquêtes tuberculiques dans les pays à forte prévalence de tuberculose. UICTMR, Churchill Livingstone, Pearson Professional Ltd, 1996.
4. WHO. Tuberculosis survey in Tanganyika. Research Office Copenhagen, 1958, 1-33.
5. Rieder HL. Methodological issues in the estimation of the tuberculosis problem from tuberculin surveys. *Tuber Lung Dis* 1995; 76 : 114-21.
6. Nyboe J. The efficacy of the tuberculin test : an analysis based on results from 33 countries *Bull World Health Organ* 1960; 22 : 5-37.
7. No authors listed. The tuberculin skin test. A statement by the Committee on Diagnostic Skin Testing. *Am Rev Respir Dis* 1971; 104 : 769-75.
8. Cauthen GM, Pio A, ten Dam HG. Annual risk of tuberculous infection, 1988. *Bull World Health Organ* 2002; 80 : 503-11.
9. Styblo K, Meijer J, Sutherland I. Tuberculosis Surveillance Research Unit Report n°1: the transmission of tubercle bacilli ; its trend in a human population. *Bull Int Union Tuberc* 1969; 42 : 1-104.
10. Nagelkerke NJ, Borgdorff MW, Kalisvaart NA, Broekmans JF. The design of multi-stage tuberculin surveys: some suggestions for sampling. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4 : 414-20.
11. Floyd S, Ponnighaus JM, Bliss L, Warndorff DK, Kasunga A, Mogha P et al. BCG scars in northern Malawi: sensitivity and repeatability of scar reading, and factors affecting scar size. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4 : 1133-42.
12. Baily GV. Tuberculosis Prevention Trial, Madras. *Indian J Med Res* 1980; 72 : 1-74.
13. Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. IUATLD ed, Paris, 1999, 162 p.
14. Neuschwander BE, Zwahlen M, Kim SJ, Engel RR, Rieder HL. Trends in the prevalence of infection with *Mycobacterium tuberculosis* in Korea from 1965 to 1995 : an analysis of seven surveys by mixture models. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4 : 719-29.
15. Nagelkerke NJ, Borgdorff MW, Kim SJ. Logistic discrimination of mixtures of M. tuberculosis and non-specific tuberculin reactions. *Stat Med* 2001; 20 : 1113-24.
16. Neuschwander BE, Zwahlen M, Kim SJ, Lee EG, Rieder HL. Determination of the prevalence of infection with *Mycobacterium tuberculosis* among persons vaccinated against Bacillus Calmette-Guérin in South Korea. *Am J Epidemiol* 2002; 155 : 654-63.
17. Trébuq A, Guérin N, Ali Ismaël H, Bernatas JJ, Sèvres JP, Rieder HL. Prevalence and trends of infection with *Mycobacterium tuberculosis* in Djibouti, testing an alternative method. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9 : 1097-104.
18. Pfyffer GE, Auckenthaler R, van Embden JD, van Soolingen D. *Mycobacterium canettii*, the smooth variant of *M. tuberculosis*, isolated from a Swiss patient exposed in Africa. *Emerg Infect Dis* 1998; 4 : 631-4.
19. Van Embden JD, van Gorkom T, Kremer K, Jansen R, van Der Zeijst BA, Schouls LM. Genetic variation and evolutionary origin of the direct repeat locus of *Mycobacterium tuberculosis* complex bacteria. *J Bacteriol* 2000; 182 : 2393-401.



Missira, village de pêcheurs, Sénégal © Morand JJ