



**HAL**  
open science

## Développement d'un modèle prédictif de tuberculose pulmonaire parmi des patients suspects de tuberculose en zone de faible prévalence : une étude cas-témoins

Tristan Delory

### ► To cite this version:

Tristan Delory. Développement d'un modèle prédictif de tuberculose pulmonaire parmi des patients suspects de tuberculose en zone de faible prévalence : une étude cas-témoins. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01305601

**HAL Id: dumas-01305601**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01305601v1>**

Submitted on 21 Apr 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 148

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Développement d'un modèle prédictif de tuberculose pulmonaire  
parmi des patients suspects de tuberculose en zone de faible  
prévalence: une étude cas-témoins

Présentée et soutenue publiquement  
le 15 octobre 2015

Par

***Tristan DELORY***

Né le 12 août 1985 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Yazdan Yazdanpanah, PU-PH

Jury :

Mme Le Professeur Elisabeth Bouvet, PU-PH ..... Président

Mme Le Professeur Anne-Claude Crémieux, PU-PH

Mme Le Professeur Brigitte Ranque, PU-PH

M. Le Docteur Martial Thyrault, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

A Elisabeth Bouvet, qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

*Merci pour votre bonne humeur, votre perspicacité et les échanges passés et à venir, ici ou sous d'autres latitudes.*

A Yazdan Yazdanpanah, qui a accepté (à tort ou à raison), de bien vouloir diriger ce travail et de me soutenir au gré de ces trois dernières années.

*Merci pour votre implication auprès des étudiants, des personnels soignants et avant tout des patients, de votre compréhension rare de la nature humaine. Surtout ne changez pas.*

A Anne-Claude Crémieux, qui a très chaleureusement accepté de participer au jugement de ce travail.

*Merci de m'offrir un avant-goût de nos échanges à venir.*

A Brigitte Ranque, qui a su me donner le goût d'une médecine transversale et humaine ; et malgré moi, éveiller un intérêt pour le bacille de Koch.

*Merci aussi d'avoir été le témoin de ma rencontre avec Chloé et mon partenaire indirect de son renforcement positif hospitalier.*

A Martial Thyrault, qui a accepté de se prêter au jeu de la thèse après maintes supplications.

*Merci pour votre enseignement profondément désintéressé, votre vision de la médecine et des Hommes qui la font. Merci aussi pour les parties de babyfoot.*

A l'ensemble de mes maîtres de stage qui ont tous participé à leur insu à ce travail.

Hervé Blanchard, *pour l'apprentissage à la navigation en sous-marin en eaux troubles*

Philippe Lesprit, *pour l'éveil à la marche à travers le dédale du GR hospitalier*

Yazdan Yazdanpanah, *pour la capacité à garder le sourire en toutes circonstances*

Martial Thyrault, Paulette, Montecristo et Chef *pour l'entraînement sportif de haut niveau*

Florence Tubach, *pour le goût de la recherche bien faite (et qui m'a supporté pendant une année)*

Sophie Le Cœur, *pour la découverte d'une saveur différente de la médecine*

Jean Michel Molina, *pour la capacité à manger un sandwich tout en lisant un (ou plusieurs) article*

Aux patients, que l'on oublie parfois sur un brancard au fond du couloir, mais qui ne nous en tiennent jamais rigueur.

A la formidable équipe du service de réanimation polyvalente de Longjumeau,

*Merci de votre dévouement envers les patients, les familles et surtout avec la confection de mes tartines en sortie de garde. Merci pour tous les bons moments partagés et à venir.*

A Frédégonde, Soraya, Aurélie, Moussa, Julien,

*Mes chers trublions de la Santé Publique, merci pour toutes les discussions que nous avons pu avoir et pour l'ouverture d'esprit que vous avez su m'apporter.*

Aux Superetout,

*Merci pour les instants partagés ici et ailleurs. On sait enfin à qui confier des enfants turbulents!*

A Gilbert et Panthère Noire,

*Merci d'avoir reconnu en moi un ami d'enfance. Merci de partager avec nous l'épanouissement de votre famille.*

A Annabilla,

*Merci pour ton humour à point et la gestion drastique de mon régime alimentaire.*

A Dan,

*Merci pour cette année de soutien réciproque, de franches rigolades et de partages intenses sur nos visions de la santé.*

A Aurélie,

*Merci pour ton humour exquis et toujours le bienvenu, surtout au cours des visites professorales.*

A Kévin,

*Merci d'avoir partagé mon cheminement depuis nos années en culottes courtes. Merci pour ton intelligence et ton approche de la vie que je ne saurais qu'admirer.*

A ma famille étendue (Denise, Martine, Daniel),

*Merci pour votre soutien moral et parfois matériel au cours de toutes ces années de labeur. Merci pour votre gentillesse, humour et amour.*

A l'homme qui courait en pétaradant,

*Merci pour votre savoir encyclopédique et surtout pour votre délicieuse fille.*

A Bernie du 18,

*Merci pour votre dévouement auprès de vos filles et de leurs « pièces rapportées » ou « morceaux choisis ».*

A Jeanny et Marie,

*Merci pour l'accueil, les ballades champêtres, le gîte et le couvert ; soutien logistique indispensable à la rédaction de cette thèse.*

Aux colons de Catane,

*Merci pour avoir su porter le blé de l'île en mon échoppe. Merci pour nos échanges viroflaysiens chaleureux et au plaisir de voir grandir la petite Solène. Merci pour les éclats de rires et les thés frappés de souvenirs d'Asie. Merci pour les petits massages et la bonne humeur toujours présente.*

A Thérèse,

*Merci pour la tendresse de mon enfance qui me berce encore souvent.*

A Raymonde,

*Merci pour tout l'amour que tu as su me donner. Finalement après quelques années, j'aurai bien réussi à te faire mentir en terminant ces études.*

A Mado et Stella,

*Merci pour toutes ces années de bonheur et de soutien dans notre « grande » famille.*

A Louis et Jean,

*Merci pour votre joie de vivre, votre amour et votre présence malgré l'éloignement.*

A Elsa,

*Merci pour les soirées endiablées de notre enfance, les pâtisseries gourmandes, les bonnes odeurs, les griffures et autres preuves d'amour. A bientôt chez les Kangourous.*

A Chloé,

*Merci d'avoir quitté ton Berry natal et finalement rejoint mon chemin. Merci pour ton humour, ta joie de vivre et ta gentillesse. Merci d'être la femme la plus merveilleuse et attentionnée qui soit. Merci de m'avoir soutenu dans les moments difficiles et d'avoir su rester mon amie en toutes circonstances. Merci de m'avoir suivi au bout du monde et d'avoir découvert ensemble une autre culture. Merci aussi, d'accepter de partager à deux, une paire de décennies.*

A Hélène, Maman,

*Merci d'être la plus extraordinaire des mères et d'avoir su apprécier de me supporter au cours de toutes ces années. Merci pour ton amour débordant, tes bons petits plats et tes marques d'affection. Merci pour ta juste appréciation de mon univers et la perception de ses leviers, qui est pourtant compliquée.*

A Thierry, Papa,

*Merci pour ta remarquable intelligence, ton goût du travail bien fait et ton amour. Merci de m'avoir appris à utiliser mes deux mains et posé les jalons de mon approche pratique d'un métier. Merci de tous nos échanges, débats et partages. Merci de ton regard pétillant sur la vie et de ton approche unique de son essence.*

## TABLE DES MATIERES

1	Introduction.....	7
2	Matériels et méthodes.....	9
2.1	Schéma et paramètres de l'étude.....	9
2.2	Sélection des cas et des témoins.....	9
2.2.1	Définition d'un cas.....	10
2.2.2	Définition d'un témoin.....	10
2.2.3	Collection des données.....	10
2.2.4	Interprétation des radiographies de thorax.....	11
2.2.5	Examens microbiologiques réalisés.....	11
2.3	Analyse statistique.....	12
2.3.1	Comparaison des cas et des témoins.....	12
2.3.2	Construction du score.....	12
2.3.3	Performances du score et valeur seuil.....	13
2.3.4	Validation interne, procédure de bootstrap.....	13
2.3.5	Analyse de sensibilité.....	15
2.3.6	Ethique de la recherche.....	15
3	Résultats.....	15
3.1	Analyse descriptive.....	15
3.2	Facteurs associés avec la tuberculose pulmonaire maladie.....	19
3.3	Score, performances du score et valeur seuil pour l'utilisation d'une PCR et la mise en place d'un isolement respiratoire préventif.....	21
4	Discussion.....	23
5	References.....	28



## 1 Introduction

Les tests de diagnostic moléculaire basés sur la Polymerase Chained Reaction (PCR) permettent de raccourcir le délai du diagnostic de la tuberculose pulmonaire (p-TB) [1]. Dans les pays à forte incidence pour l'infection tuberculeuse, ils présentent de bonnes performances puisqu'ils peuvent avoir jusqu'à 88% de sensibilité et 98% de spécificité [2]. Désormais, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) les recommande comme « test de routine » pour le diagnostic de la p-TB dans les zones d'endémie tuberculeuse ne possédant pas de plateau technique adapté à un diagnostic microbiologique standard efficace (examen direct et culture) [3]. Par ailleurs, l'utilisation de ces tests est largement diffusée au niveau mondial [4], malgré des performances discutables dans les pays de faible prévalence pour l'infection tuberculeuse (i.e. développés et riches) ; tels que la France, où l'incidence estimée en 2010 était de 8.1/100 000 habitants, avec 73% de formes pulmonaires [5]. En effet, du fait de la faible prévalence, les valeurs prédictives de ces tests sont moindres en comparaison des techniques standard de diagnostic microbiologique bien établies dans ces pays [3, 5, 6]. A ce titre, l'impact potentiel d'une utilisation généralisée de ces tests était récemment démontré comme étant limité en termes de raccourcissement de délai diagnostique, d'efficacité diagnostique et de coûts [7].

La plupart des infections tuberculeuses pulmonaires en France (de même que dans les autres pays de faible incidence) sont diagnostiquées chez des patients dont l'examen direct (ED) du prélèvement microbiologique permettant de porter le diagnostic est négatif [5]. Le diagnostic est alors étayé par des techniques basées sur la culture des bacilles de Koch qui requièrent 2 à 3 semaines avant d'obtenir un résultat définitif [8]. L'allongement des délais diagnostiques et le retard à l'initiation du traitement entraînent une plus grande morbidité et mortalité [8, 9]. Bien

que les patients avec une tuberculose pulmonaire à ED négatif soient moins contagieux que ceux dont l'examen direct est positif, ils pourraient contribuer jusqu'à 1/5<sup>ème</sup> du total de transmissions secondaires [10, 11]. De plus, la recherche prolongée d'une infection tuberculeuse a un impact matériel et économique sur le système de santé et sociétal. En effet, un patient suspect peut se retrouver hospitalisé et en isolement respiratoire prolongé, dans une double attente ; celle de réaliser des explorations parfois invasives et d'en obtenir les résultats.

Dans ces circonstances, alors que la mise en isolement respiratoire préventif en cas de suspicion de p-TB est systématique et la place des stratégies diagnostiques basées sur la PCR est incertaine dans les pays développés et riches, une aptitude à mieux sélectionner les patients chez qui un isolement respiratoire et/ou un test de dépistage par PCR serait efficace, pourrait être une alternative à l'algorithme diagnostique actuellement existant dans ces pays. En d'autre terme, afin d'améliorer la valeur prédictive de ces tests, il serait certainement important de les réaliser chez des patients avec une probabilité de tuberculeuse maladie plus élevée.

L'objectif de cette étude était de développer un modèle prédictif (i.e. un score prédictif) d'infection tuberculeuse pulmonaire permettant d'identifier les patients à haut risque de p-TB, applicable aux pays à faible prévalence et haut niveau de revenu, en vue de mieux cibler les indications d'isolement respiratoire et de proposer à ces patients un accès au diagnostic moléculaire.

## 2 Matériels et méthodes

### 2.1 Schéma et paramètres de l'étude

Cette étude a été réalisée à l'hôpital Bichat – Claude Bernard, un Centre Hospitalier Universitaire (CHU) parisien de 894 lits entre 2009 et 2012. Afin de développer le modèle prédictif (score) de tuberculose pulmonaire maladie (p-TB) chez des patients suspects de p-TB, nous avons réalisé une étude cas-témoins. Le schéma de l'étude est résumé dans la figure 1.

### 2.2 Sélection des cas et des témoins

Les patients consécutifs avec une suspicion de p-TB ayant conduit à la réalisation d'au moins trois prélèvements microbiologiques à la recherche d'une infection pulmonaire à *Mycobacterium tuberculosis* et conduit à une hospitalisation dans les services de Maladies Infectieuses et Tropicales ou de Pneumologie, entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2009 et le 31 Décembre 2012, étaient éligibles ; s'ils étaient âgés d'au moins 18 ans et non opposés à la collection de données à partir de leur dossier patient après avoir reçu une information adéquate. N'étaient pas inclus, les patients immunodéprimés (infection par le VIH, transplantation d'organe solide, traitement par anti-TNF alpha) ou ayant une localisation extra-pulmonaire de leur infection tuberculeuse. Les dossiers patients compatibles avec les critères de sélection de l'étude (réalisation d'au moins trois prélèvements microbiologiques à la recherche de *Mycobactérium tuberculosis*) ont été sélectionnés à partir de la base de données du laboratoire de microbiologie. Les patients étaient ensuite soit classés en statut « cas » ou « témoin » et appariés avec un ratio 1:1 sur l'année et le service d'hospitalisation, selon les définitions sous-jacentes.

### 2.2.1 Définition d'un cas

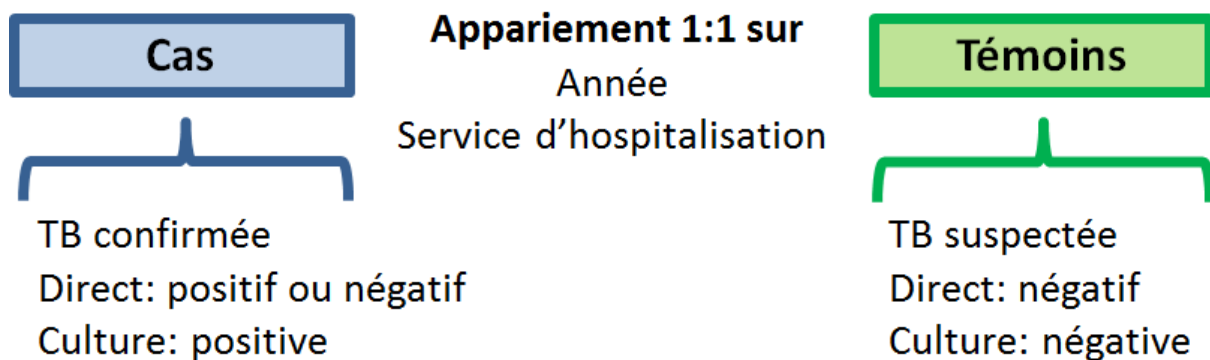
Les cas étaient des patients avec une p-TB confirmée par une culture microbiologique positive des prélèvements pulmonaires réalisés à la recherche de *Mycobacterium tuberculosis* (examen de référence), et ce, quel que soit le résultat de l'examen direct (négatif ou positif).

### 2.2.2 Définition d'un témoin

Les témoins étaient des patients présentant une suspicion de p-TB avec au moins trois prélèvements pulmonaires microbiologiques négatifs à l'examen direct et en culture.

Ils étaient appariés aux cas avec un ratio 1:1, sur l'année et le service d'hospitalisation.

Figure 1: schéma de l'étude cas- témoins.



### 2.2.3 Collection des données

Les données ont été colligées par deux chercheurs en utilisant deux sources de données différentes : le dossier médical patient et la base de données biologiques de l'hôpital. Les données colligées étaient :

- (i) Démographiques : âge, sexe, pays de naissance, âge d'arrivée en France si le patient était né à l'étranger, voyage en zone d'endémie tuberculeuse au cours des deux

dernières années, vie en communauté incluant les établissements de santé et les prisons, absence de domicile fixe.

- (ii) Paramètres cliniques : diabète, insuffisance rénale chronique et/ou réalisation de séances de dialyse, asthme, BPCO, cancer actif ou guéri, contage tuberculeux, corticothérapie au long court, utilisation d'antibiotiques avant l'hospitalisation, douleur thoracique, dyspnée, poids et perte de poids, sueurs nocturnes, température à l'admission et durée de la fièvre, adénopathies et leurs localisations, et le diagnostic final retenu.
- (iii) Paramètres radiologiques : caverne, infiltrat pulmonaire et son extension, anomalie de localisation apicale, adénopathies médiastinales, épanchement pleural, et aspect compatible avec une miliaire tuberculeuse.
- (iv) Paramètres biologiques : hémoglobine (g/dL) et leucocytes (G/L).

#### 2.2.4 Interprétation des radiographies de thorax

Pour attester de la qualité des clichés thoraciques et décrire les anomalies retrouvées, toutes les radiographies de thorax (RXT) réalisées ont été relues par deux pneumologues seniors.

#### 2.2.5 Examens microbiologiques réalisés

Tous les patients avaient un minimum de trois prélèvements microbiologiques successifs, collectés au cours de leur hospitalisation.

Les échantillons collectés pouvaient être des crachats, des tubages gastriques ou des lavages broncho-alvéolaires. Tous les échantillons étaient pris en charge par le laboratoire de microbiologie en utilisant des techniques standard pour le diagnostic de tuberculose, incluant un

examen direct (méthode à l'Auramine O) et une culture sur milieu liquide (Mycobacterium Growth Indicator Tube). Il n'était pas réalisé de PCR sur les échantillons.

## 2.3 Analyse statistique

Une analyse descriptive a d'abord été réalisée, en utilisant la médiane (interquartile range [IQR]) pour les variables quantitatives et les nombres (pourcentage) pour les variables qualitatives.

### 2.3.1 Comparaison des cas et des témoins

Les facteurs associés avec la p-TB ont été identifiés en utilisant un modèle de régression logistique conditionnel avec une analyse univariée et multivariée. Les associations sont rapportées sous forme d'Odds Ratio (OR) et leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Les facteurs considérés comme éligibles à l'entrée dans le modèle multivarié étaient ceux avec au moins 10 évènements, sans données manquantes, sans colinéarité avec les autres facteurs associés avec le statut cas (i.e. avec la p-TB maladie) en analyse univariée à un niveau de signification inférieur à 20% (i.e. une p-value < 0.20). Les facteurs inclus dans le modèle multivarié étaient sélectionnés en utilisant une procédure pas à pas en avant, basée sur le critère d'information d'Akaike (AIC). Le seuil de significativité retenu en multivarié était fixé à 5%.

### 2.3.2 Construction du score

Les  $n$  coefficients ( $\beta$ ) de chaque variable retenue dans le modèle multivarié final étaient utilisés pour calculer une valeur de score  $Y$  pour chaque patient  $i$ , de la manière suivante :

$$Y_i = \beta_1 X_{1,i} + \beta_2 X_{2,i} + \dots + \beta_n X_{n,i}$$

Où  $\beta_1 \dots \beta_n$  représentent la valeur des coefficients, et  $X_{1,i} \dots X_{n,i}$  représentent les variables retenues dans le modèle multivarié final.

### 2.3.3 Performances du score et valeur seuil

Les performances apparentes (ref) du score ont été évaluées par sa :

- Discrimination : représentation d'une courbe ROC et mesure du C-index apparent (*C app*, i.e. l'aire sous la courbe)
- Calibration : représentation d'une courbe de calibration et mesure du test de Hosmer-Lemeshow.

Une valeur seuil correspondant à une forte probabilité de p-TB maladie a été définie, avec un objectif de sensibilité (Se) minimale fixée à 90%.

### 2.3.4 Validation interne, procédure de bootstrap

Sur la base de la méthode développée par F.E. Harrell [12], nous avons estimé la validité interne du modèle prédictif en calculant l'*Optimisme* (*O*) du modèle, via une procédure de bootstrap :

- Un millier de ré-échantillonnages du jeu de données original ont été réalisés.
- Sur chaque jeu de données ré-échantillonné, un modèle multivarié était sélectionné tel que précédemment décrit, incluant une analyse univariée et multivariée.
- L'*Optimisme* du modèle était alors mesuré comme étant la différence moyenne entre le C-index du modèle sélectionné sur le jeu de donnée ré-échantillonné (*C boot*) et celui mesuré sur le jeu de donnée original (*C orig*) ; tel que :

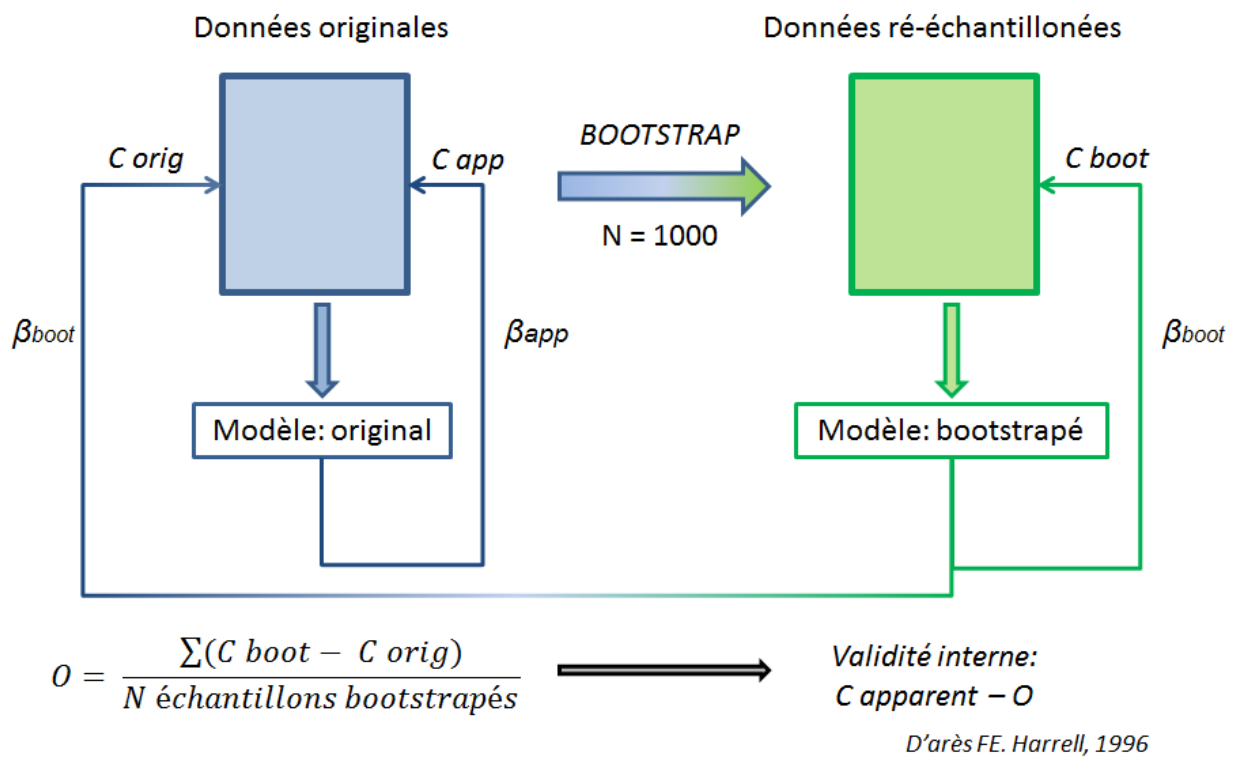
$$O = \frac{\sum(C \text{ boot} - C \text{ orig})}{N \text{ échantillons bootstrapés}}$$

La valeur du C-index corrigé par bootstrap était alors estimée en soustrayant la valeur de l'*Optimisme* *O* ainsi obtenu au C-index apparent.

La validation interne était importante pour obtenir une estimation « honnête » des performances du score en vue d'appliquer le score à des patients rencontrés en vie réelle, au profil identique de ceux inclus dans cette étude. De fait, la validation interne permettait aussi d'avoir une idée des performances obtenues dans d'autres configurations (i.e. en validation externe) [12].

La procédure de bootstrap est détaillée dans la figure 2.

Figure 2: Procédure de bootstrap





### 2.3.5 Analyse de sensibilité

Nous avons déterminé les performances du score dans la sous-population des cas présentant un examen direct négatif et de leurs témoins appariés.

Les analyses statistiques ont été réalisées par Tristan DELORY, le Dr Nathalie GAULT et le Dr David HAJAGE en utilisant le logiciel R version 3.02 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), les packages MASS, ROCR et Survival.

Cette étude observationnelle a été réalisée en accord avec la déclaration du Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) [13].

### 2.3.6 Ethique de la recherche

Cette étude a été autorisée par les comités d'éthique du Groupement Hospitalier Universitaire Nord de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (Comité d'Ethique Institutionnel des Hôpitaux Paris Nord, Université Paris Diderot, AP-HP ; numéro d'autorisation 13-003).

Une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés ainsi qu'une information des patients ont été réalisées.

## 3 Résultats

### 3.1 Analyse descriptive

Au total, 354 des 388 patients consécutifs éligibles (177 cas et 177 témoins) ont été inclus dans l'étude via le service de maladies infectieuses (n=264, 75%) et de pneumologie (n=90, 25%). Sur la population globale de l'étude, 73% étaient des hommes, l'âge médian était de 44 ans [32 – 58] et 40% des patients avaient voyagé dans une zone d'endémie tuberculeuse au cours des deux dernières années. Plus des deux tiers (73%) étaient nés dans une zone d'endémie et arrivés en France il y a 35 ans [34 – 37]. Un antécédent de tuberculose maladie était rapporté par 20% des

patients. Les autres caractéristiques démographiques selon le statut cas ou témoin sont rapportées dans le tableau 1.

*Tableau 1: Caractéristiques démographiques des cas et des témoins*

Variables	Cas (n=177)	Témoins (n=177)	OR ajusté sur l'âge (IC 95%)	p-value
<b>Age (années), médiane [IQR]</b>	39 [28,8; 54]	52 [37; 65]		
<b>Age en catégories (années)</b>				
>60	24 (6.8)	57 (16.1)	1	
50 – 59	31 (8.8)	41 (11.6)	1.9 (0.9 - 3.8)	0.076
<50	122 (34.5)	79 (22.3)	4.0 (2.1 – 7.3)	<0.001
<b>Sexe (homme)</b>	136 (76.8)	127 (71.8)	0.9 (0.5 – 1.5)	0.717
<b>Tabagisme, oui</b>	84 (47.5)	100 (56.5)	0.9 (0.6 - 1.5)	0.750
<b>Service</b>				
Pneumologie	45 (25.4)	45 (25.4)		
Maladies infectieuses	132 (74.6)	132 (74.6)		
<b>Nés en</b>				
France	40 (22.6)	45 (25.4)	1	
Europe de l'Ouest	2 (1.1)	8 (4.5)	0.4 (0.1 - 2.3)	0.335
Europe de l'Est	13 (7.3)	9 (5.1)	1.2 (0.4 - 3.7)	0.695
Afrique du nord	41 (23.2)	51 (28.8)	1.2 (0.6 -2.3)	0.638
Afrique sub-saharienne	45 (25.4)	33 (18.6)	1.7 (0.8 - 3.5)	0.147
Inde	19 (10.7)	13 (7.3)	1.8 (0.7 - 4.6)	0.230
Reste de l'Asie	4 (2.3)	10 (5.6)	0.5 (0.1 - 1.7)	0.244
Amérique du Sud	6 (3.4)	3 (1.7)	1.4 (0.3 - 7.2)	0.697
Autres	7 (4)	5 (2.8)	2.4 (0.6 - 10.6)	0.243
<b>Années depuis l'arrivée en France, Médiane [IQR]</b>	35 [34; 36]	35 [34; 36]		
<b>Voyage en zone d'endémie au cours des 2 dernières années</b>	83 (46.9)	57 (32.2)	1.7 (1.0 - 2.6)	0.039
<b>Situation sociale</b>				
Vie en collectivité	19 (10.7)	26 (14.7)	0.7 (0.4 - 1.5)	0.382
SDF	16 (9)	14 (7.9)	1.3 (0.6 - 2.9)	0.471

La plupart des patients étaient symptomatiques (90%), avec au moins un symptôme parmi : douleur thoracique, dyspnée, toux ± crachats, hémoptysie, perte de poids, sueurs nocturnes, fièvre > 15 jours.

Les caractéristiques cliniques des patients et le détail des aspects radiologiques retrouvés, selon le statut cas ou témoin, est disponible dans le tableau 2.

Tableau 2: Caractéristiques cliniques des cas et des témoins

Variables	Cas (n=177)	Témoins (n=177)	OR ajusté sur l'âge (IC 95%)	p-value
<b>Comorbidités</b>				
Diabète	23 (13)	13 (7.3)	3.2 (1.4 - 7.0)	0.004
Insuffisance rénale chronique	3 (1.7)	6 (3.4)	0.9 (0.2 - 4.2)	0.949
Maladie pulmonaire chronique (Asthme / BPCO)	17 (9.6)	35 (19.8)	0.5 (0.3 - 1.1)	0.084
Cancer	3 (1.7)	5 (2.8)	1.4 (0.3 - 7.1)	0.713
Utilisation d'antibiotiques dans le mois précédent	62 (35)	47 (26.5)	1.4 (0.9 - 2.3)	0.182
Utilisation de corticoïdes oraux (<0,5mg/kg, durée ≥3 mois)	4 (2.3)	3 (1.7)	2.9 (0.6 - 15.6)	0.194
<b>Anamnèse de la TB</b>				
Contact avec un patient infecté	26 (4.7)	13 (7.3)	1.5 (0.7 - 3.3)	0.325
p-TB traitée	23 (13)	48 (27.1)	0.4 (0.2 - 0.8)	0.009
<b>Symptômes</b>				
Douleur thoracique	37 (20.1)	40 (22.6)	0.8 (0.5 - 1.5)	0.512
Dyspnée	47 (26.6)	68 (38.4)	0.8 (0.5 - 1.2)	0.213
Pas de toux (+/- crachats)	93 (52.5)	75 (42.4)	1.8 (1.1 - 2.8)	0.020
Pas d'hémoptysie	154 (87)	147 (83)	1.8 (0.9 - 3.3)	0.078
Perte de poids >5%	112 (63.3)	86 (48.6)	1.4 (0.96 - 2.1)	0.107
Sueurs nocturnes	66 (37.2)	47 (26.6)	1.2 (0.7 - 2.0)	0.474
Fièvre (jours), médiane [IQR]	0 [0; 15]	0 [0; 5]		
Fièvre > 15 jours	45 (35.4)	25 (14.1)	2.1 (1.2 - 3.9)	0.016
Adénopathies	21 (11.9)	21 (11.9)	0.8 (0.4 - 1.6)	0.630
<b>Données biologiques</b>				
Leucocytes (G/L), médiane [IQR]	7.8 [5.7; 10.0]	8.0 [6.2; 10.7]		
Leucocytes <4G/L or >12G/L	32 (18.1)	42 (23.7)	0.9 (0.5 - 1.7)	0.741
Hémoglobine (g/dL), médiane [IQR]	12.1 [11; 14]	13 [11; 14]		
Hémoglobine ≤10g/dL	13 (7.3)	13 (7.3)	1.2 (0.5 - 2.9)	0.767

Tous les patients ont bénéficié d'une radiographie de thorax et la majorité des radiographies étaient anormales à l'interprétation (94%). La présence d'une caverne était l'anomalie la plus observée (34%). Dans la population des témoins, les diagnostics finaux les plus retenus étaient : pneumopathie infectieuse non tuberculeuse (31%), séquelle de tuberculose (9%), pneumonie en

rapport avec une maladie systémique (9%) et la présence d'un cancer (4%). Quelques patients de la population témoin ont reçu un traitement « anti-tuberculeux » jusqu'à obtention de cultures microbiologiques négatives (5%). Le détail des aspects radiologiques retrouvés, des diagnostics finaux retenus à la sortie d'hospitalisation et des moyens diagnostiques utilisés sont disponibles selon le statut cas ou témoin dans le tableau 3.

Tableau 3: Caractéristiques radiologiques, moyens diagnostiques et diagnostics finaux des cas et des témoins

Variables	Cas (n=177)	Témoins (n=177)	OR ajusté sur l'âge (IC 95%)	p-value
<b>Aspect radiologique</b>				
Normal ou infiltrat non apical, sans caverne	33 (18.6)	100 (56.5)	1	
Infiltrat apical, sans caverne	34 (19.2)	48 (27.1)	2.6 (1.2 - 5.4)	0.013
Caverne, miliaire	110 (62.2)	29 (16.4)	12.7 (5.7 - 28.4)	<0.001
<b>Moyens diagnostiques</b>				
Crachat	95 (53.7)	89 (50.3)		
Tubage gastrique	97 (54.8)	98 (55.4)		
Lavage broncho-alvéolaire	26 (14.7)	55 (31.1)		
<b>Diagnostic retenu</b>				
Infection pulmonaire tuberculeuse	177 (100)	0 (0)		
Séquelle de tuberculose	0 (0)	15 (8.5)		
Pneumonie infectieuse non-TB	0 (0)	55 (31.1)		
Pneumonie interstitielle / maladie systémique	0 (0)	16 (9)		
Cancer	0 (0)	7 (4)		
Exacerbation de BPCO	0 (0)	5 (2.8)		
Bronchectasie	0 (0)	5 (2.8)		
Abcès pulmonaire	0 (0)	5 (2.8)		
Autre (a)	0 (0)	69 (39)		

a) Incluant: asthme, BOOP, sarcoïdose, embolie pulmonaire, œdème aigue pulmonaire, bronchite, virose, fièvre d'origine indéterminée, hyperthyroïdie

### 3.2 Facteurs associés avec la tuberculose pulmonaire maladie

En raison d'une différence d'âge médian entre les cas et les témoins (respectivement : 39 ans [29 – 53] et 52 ans [37 – 63],  $p < 0.001$ ), l'ajustement sur l'âge a été forcé dans les analyses univariée et multivariée. Les résultats de l'analyse univariée sont disponibles dans les tableaux 1, 2 et 3. Le modèle multivarié final ainsi que la valeur des coefficients nécessaires au calcul du score est

représenté dans le tableau 4. L'âge, la présence d'un diabète, l'absence de toux ± de crachats, une fièvre d'au moins 15 jours et les aspects radiographiques étaient associés de manière indépendante avec la présence d'une tuberculose pulmonaire maladie. Le score complet était tel que :  $Y = \alpha + (0 * \text{âge} >60) + (0.6 * \text{âge} 50-59) + (1.5 * \text{âge} <50) + (1.2 * \text{diabète}) + (0.8 * \text{pas d'antécédent d'infection tuberculeuse}) + (1.3 * \text{Pas de toux +/- crachats}) + (1.3 * \text{fièvre} >15 \text{ jours}) + (0 * \text{RXT normale}) + (1.2 * \text{RXT infiltrat apical, sans caverne}) + (3 * \text{RXT caverne ou miliaire})$ .

3.2.1.1 *Tableau 4 : Modèle multivarié, modèle prédictif de p-TB*

Variables	$\beta$	OR (IC 95%)	p-value
Age en catégorie (années)			
>60	0	1	
50 – 59	0,6	1,8 (0,6 – 5,5)	0,300
<50	1,5	4,7 (1,8 – 12)	<0,001
Diabète	1,2	3,2 (1,1 - 9,8)	0,040
Pas d'antécédent d'infection tuberculeuse	0,8	2,3 (0,8 - 6,7)	0,140
Pas de toux (+/- crachats)	1,3	3,7 (1,7 - 8,3)	<0,001
Fièvre > 15 jours	1,3	3,5 (1,3 - 9,5)	0,010
Perte de poids >5%	0,5	1,6 (0,8 - 3,2)	0,140
Aspect radiologique			
Normal ou infiltrat non apical, sans caverne	0	1	
Infiltrat apical, sans caverne	1,2	3,4 (1,4 - 8,5)	<0,001
Caverne ou miliaire	3	19,7 (7,6 - 51,1)	<0,001

### 3.3 Score, performances du score et valeur seuil pour l'utilisation d'une PCR et la mise en place d'un isolement respiratoire préventif

L'ensemble des variables incluses dans le modèle multivarié a servi à constituer le score. Ces variables et leurs coefficients ont été utilisés pour calculer une valeur de score pour chaque patient inclus dans l'étude et sont représentés dans le tableau 3. Les valeurs de score obtenues variaient entre 0 et 8.4. Le C-index apparent (discrimination) du score était de 0.84 (IC 95% [0.79 – 0.88]) et le test de Hosmer-lesmeshow (calibration) était non significatif ( $p=0.77$ ), respectivement représentés par les figures 3 et 4. L'*Optimisme* (validité interne) du modèle était de 0.04, correspondant à un C-index corrigé par bootstrap de 0.79.

Figure 3: Courbe ROC – discrimination du modèle prédictif de p-TB

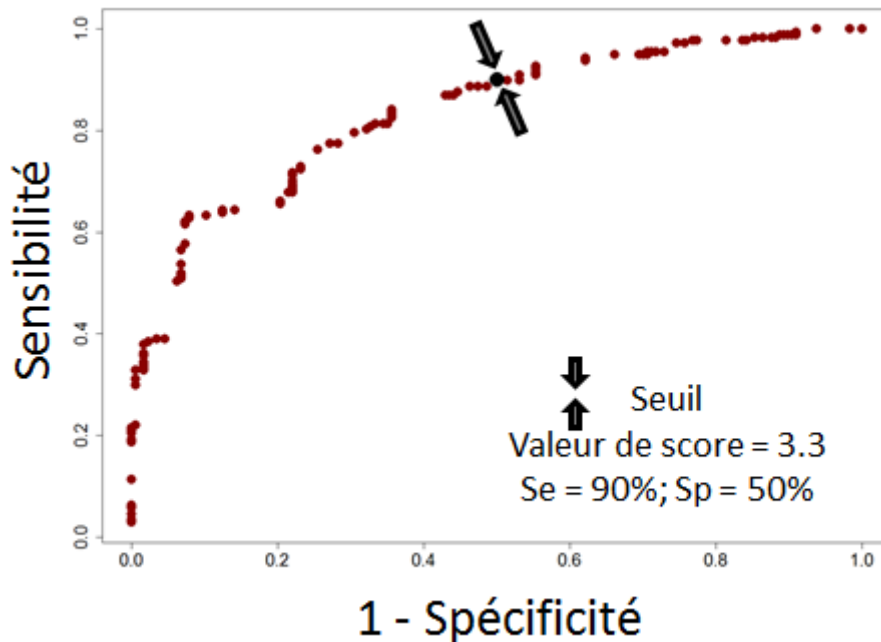
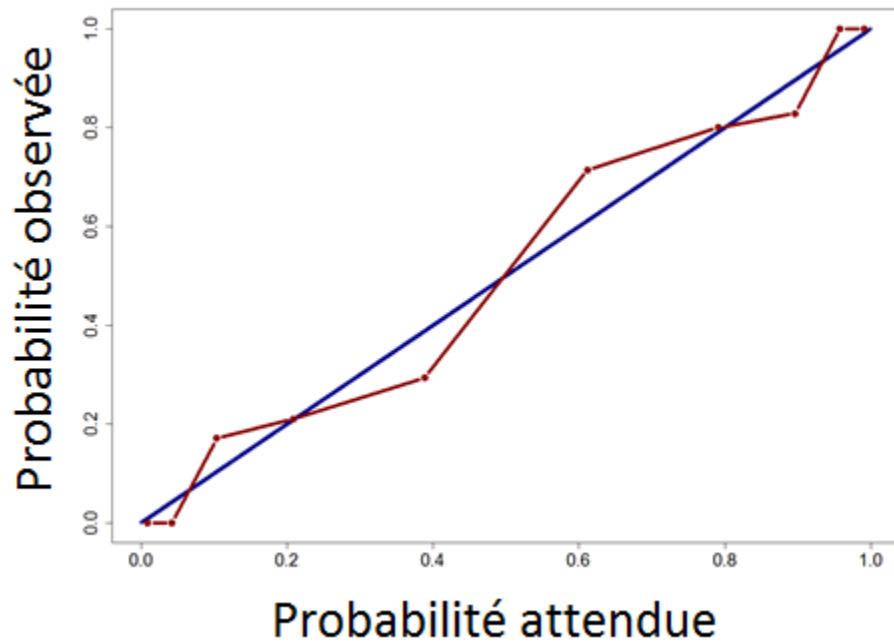


Figure 4: Courbe de calibration du modèle prédictif de p-TB



L'analyse de sensibilité montrait que chez les patients avec un examen direct négatif, la calibration du score était de  $p=0.98$  (test de Hosmer-Lemeshow). Nous avons défini une valeur supérieure ou égale à 3.3 comme valeur seuil pour une haute probabilité de tuberculose pulmonaire maladie. En utilisant ce seuil, le score avait une sensibilité de 90% et une spécificité de 50%.



## 4 Discussion

Nous avons développé un modèle prédictif avec de bonnes performances pour cibler les patients à haut risque de tuberculose pulmonaire maladie dans les pays à faible prévalence pour cette maladie et haut niveau de revenu. Nos données reflètent le fait que l'épidémiologie actuelle de la tuberculose pulmonaire maladie dans les pays à haut niveau de revenu serait différente de celle rencontrée dans les pays à bas niveau de revenu et de la description historique de cette maladie; les patients se présentant probablement en milieu hospitalier avec une forme plus précoce de la maladie [14, 15]. En effet, dans notre étude les cas présentaient de manière moins fréquente une toux ( $\pm$  crachats), une hémoptysie et des antécédents de tuberculose pulmonaire maladie, alors que les témoins se présentaient avec un large panel d'affections pulmonaires non tuberculeuses (pneumonies communautaires, pneumopathies interstitielles, cancer, BPCO, ...). A noter que les témoins présentaient une forte suspicion clinique de tuberculose pulmonaire (toux, hémoptysie, antécédents de tuberculose) et avaient bénéficiés d'explorations microbiologiques plus invasives à la recherche d'une infection à *Mycobacterium tuberculosis* (fibroscopie bronchique chez 31% des témoins versus 15% des cas), ne reflétant ainsi pas la différence de présentation clinique qui pourrait exister entre un patient atteint de p-TB et un patient naïf d'infection tuberculeuse se présentant le cadre d'une pathologie sans atteinte pulmonaire. D'autre part, notre étude montrait que la présence d'une infection diabétique apparaissait associée de manière indépendante à la p-TB et nous permet ainsi de souligner le fait qu'un dépistage et le contrôle d'une infection diabétique est probablement un des leviers important dans la lutte contre la tuberculose [16]. A ce titre, en vue de ses objectifs fixés à l'année 2035, l'OMS préconise désormais : un renforcement des collaborations entre spécialistes de la tuberculose et du

diabète, le dépistage de la tuberculose chez les patients diabétiques, le dépistage du diabète chez les patients avec infection tuberculeuse [17].

Cette étude présente quelques limites. Le caractère mono-centrique de l'étude est un facteur limitant à la généralisation des résultats, puisque la population incluse était principalement constituée de migrants (>50%) dont un grand nombre avait voyagé en zone d'endémie tuberculeuse ; et limite ainsi nos résultats à ce type de population. Par ailleurs, les patients immunodéprimés n'étaient pas inclus, et nos résultats ne sont donc pas applicables à cette population. Néanmoins, il nous apparaissait important de ne pas inclure de patients immunodéprimés dans l'étude, l'épidémiologie de la tuberculose pulmonaire maladie semblant très différente chez ces patients. En effet, la présence d'une immunodépression liée à une infection VIH, une greffe d'organe solide ou l'utilisation d'un traitement prolongé par anti-TNF alpha est clairement démontrée comme étant un facteur de risque indépendant de tuberculose [18-23]. De plus, l'impact thérapeutique d'un diagnostic de tuberculose chez un patient immunodéprimé semble suffisamment différent pour que des modèles dédiés à cette population soient développés. De fait, des modèles prédictifs prenant en compte le statut VIH des patients, en zone de faible endémie, ont déjà été élaborés [24-26].

Le fait que l'analyse des données soit rétrospective avec une prévalence artificiellement fixée à 50% (schéma de l'étude type cas-témoin), ne nous permettait pas d'estimer les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) du modèle. A cela s'ajoute le fait qu'il n'était pas réalisé de PCR chez les patients de l'étude. De même, la mise en isolement respiratoire n'étant pas décidée selon le score et les performances de l'algorithme complet n'étaient donc pas évaluables. Par ailleurs, bien que peu de cas avec un examen direct négatif aient été inclus (79

cas), l'analyse de sensibilité démontrait que la calibration du score restait adéquate dans cette population ( $p=0.98$ ). En théorie, une valeur de score  $<3.3$  irait donc à l'encontre de la possibilité d'une tuberculose pulmonaire maladie chez un patient non immunodéprimé, et serait suffisante pour ne pas proposer un test de dépistage moléculaire. De même, une valeur de score  $\geq 3.3$  serait suffisante pour sélectionner une sous-population avec une forte probabilité de tuberculose pulmonaire maladie et permettrait ainsi d'obtenir de bonnes performances diagnostiques finales en augmentant la probabilité pré-test du dépistage moléculaire. De plus, sous réserve d'une VPN de 100% en vie réelle, ce seuil serait aussi utilisable pour la définition d'une sous-population susceptible d'être placée en isolement respiratoire préventif au cours d'une hospitalisation. Avoir le même seuil pour la définition d'une stratégie combinée d'isolement respiratoire préventif suivi d'une éligibilité à un dépistage moléculaire présenterait l'avantage de réduire le risque de transmission secondaire et le temps d'isolement respiratoire, de potentiellement accélérer le diagnostic de tuberculose et ainsi de réduire le coût global de l'hospitalisation [27, 28].

A noter que l'idée de développer un modèle prédictif d'infection tuberculeuse n'est pas nouvelle et a déjà fait l'objet de nombreuses publications [24-26, 29-34]. Ces modèles étaient principalement développés en zone d'endémie tuberculeuse et à faible niveau de revenu. Une étude publiée en 2011 dans *Clinical Infectious Disease* [29], visait à valider et comparer les performances de différents modèles prédictifs d'infection tuberculeuse existant jusqu'alors, en les utilisant sur une cohorte issue d'une zone de forte endémie (Lima, Pérou). L'objectif était de définir un algorithme clinique, utilisable pour l'isolement préventif des patients suspects de tuberculose pulmonaire. Il apparaissait que sur les 345 patients inclus dans cette étude, avec une prévalence de 32% pour la tuberculose pulmonaire, le score de Mylotte et al. [30] était celui qui

avait les meilleures performances, suivi du score de Tattevin et al. [24] et de Wisnivesky et al. [31] avec des C-index respectifs de 0.91, 0.75 et 0.69. Dans leur population de validation, la VPN rapportée de ces trois scores était supérieure à 98% et le nombre de cas de tuberculose manqués pour 1000 cas suspects de tuberculose était estimé comme variant de 4 à 6. Ainsi, bien que la prévalence de la p-TB soit faible en France, du fait de la bonne VPN attendue de notre modèle, très peu de patients atteints de tuberculose pulmonaire maladie seraient manqués. A noter qu'en dehors du Bandim-score, qui visait à prédire l'évolution clinique d'une tuberculose maladie en zone d'endémie [32, 33], peu de modèles ont été constitués et validés sur de larges échantillons. De même, la seule étude s'étant intéressée aux facteurs associés à la tuberculose pulmonaire chez les patients avec examen direct négatif en zone de faible endémie (Etats-Unis d'Amérique) était réalisée sur un faible nombre de patients (47 cas pour 141 témoins) dont une grande proportion était infectée par le VIH (49%) [26]. Ainsi les facteurs associés de manière positive à la tuberculose pulmonaire dans cette population étaient la présence d'une Intra-Dermo Réaction positive (OR = 5 [2 – 12]) et la présence d'une infection par le VIH (OR=7 [1 – 36] ; alors que la présence d'expectorations (OR=0.3 [0.1 – 0.6]) et d'un infiltrat non typique de tuberculose à la radiographie de thorax (OR=0.3 [0.1 – 0.7]) était associée de manière négative à une tuberculose pulmonaire. Une étude plus importante, réalisée au Brésil [34] démontrait que sur 531 patients suspects de tuberculose pulmonaire à examen direct négatif, un âge plus jeune et la présence de crachats étaient associés négativement avec la p-TB, alors qu'un aspect radiographique dit « typique » était associé de manière positive avec la p-TB. Un point intéressant développé dans cet article était la comparaison des performances de différents modèles statistiques sur un échantillon servant à la validation interne et externe (régression logistique, construction d'un score simplifié à partir d'une régression logistique, CART). Il était

ainsi démontré que les modèles présentaient peu de variations de leurs performances entre l'échantillon sur lequel le modèle était développé et l'échantillon sur lequel il était validé [34]. De même, il y avait peu de variations des performances entre les différents modèles utilisés [34]. L'ensemble de ces données ne présage en rien des performances de notre modèle en validation externe mais renforce l'idée que la mesure d'une performance attendue en vie réelle est nécessaire avant de suggérer une utilisation généralisée de notre modèle prédictif.

Bien que nous n'ayons pas été en mesure de réaliser une validation externe de notre modèle et donc de mesurer ses performances réelles, nous avons utilisé une méthode statistique stringente pour établir sa validité interne [12]. Ainsi, via la mesure de l'*Optimisme* du modèle, nous étions à même d'obtenir une estimation « honnête » du C-index attendu en vie réelle et nous pouvons espérer que notre modèle sera performant en dehors des services de Maladies Infectieuses et Tropicales et de Pneumologie, de l'hôpital Bichat – Claude Bernard, puisque le C-index attendu est proche de 80%.

En résumé, nous avons développé un modèle prédictif du diagnostic de tuberculose pulmonaire maladie, adapté à une zone de faible endémie et à haut niveau de revenu. Sa place dans un algorithme plus précis prenant en compte la décision d'isolement respiratoire préventif et/ou l'utilisation de la PCR, notamment chez les patients avec examen direct négatif, comparée à une stratégie de diagnostic microbiologique standard efficace, reste à évaluer. Ces résultats nécessitent une validation externe sur une cohorte multicentrique.

## 5 References

1. Lawn SD. Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 349–61
2. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1:CD009593.
3. World Health Organization. Rapid implementation of the Xpert® MTB/RIF diagnostic test: technical and operational « How-to »; practical considerations. Recommendations, WHO, 2011.
4. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
5. Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose declares en France en 2010. *Bull Epidemiol Hebd.* 2012; (24-25): 285-87.
6. Chang K, Lu W, Wang J, Zhang K, Jia S, Li F, et al. Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: a meta-analysis. *J Infect.* 2012; 64(6):580-588.
7. Sohn H, Aero AD, Menzies D, Behr M, Schwartzman K, Alvarez GG, et al. Xpert MTB/RIF testing in a low tuberculosis incidence, high-resource setting: limitations in accuracy and clinical impact. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(7):970-976.
8. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, Van den Ende J. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis.* 2009; 9:91.
9. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health.* 2008; 8:15.
10. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet.* 1999; 353:444–9.

11. Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA, Sebek MM, Verver S, Boeree MJ, et al. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(9):1135-1142.
12. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996; 15(4):361-387.
13. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 370(9596):1453-1457.
14. O'Shea MK, Koh GCKW, Munang M, Smith G, Banerjee A, Dedicoat M. Time-to-detection in culture predicts risk of Mycobacterium tuberculosis transmission: a cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(2):177-185.
15. Bark CM, Gitta P, Ogwang S, et al. Comparison of time to positive and colony counting in an early bactericidal activity study of anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17:1448–51.
16. Odone A, Houben RM, White RG, Lönnroth K. The effect of diabetes and undernutrition trends on reaching 2035 global tuberculosis targets. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(9):754-64.
17. World Health Organization. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
18. World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva, Switzerland: WHO, 2012.
19. Adamu B, Abdu A, Abba AA, Borodo MM, Tleyjeh IM. Antibiotic prophylaxis for preventing post solid organ transplant tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 3:CD008597.
20. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(7):1986-92.

21. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(8):2368-76.
22. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(8):2122-7.
23. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alphanutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345(15):1098-104.
24. Tattevin P, Casalino E, Fleury L, Egmann G, Ruel M, Bouvet E. The validity of medical history, classic symptoms, and chest radiographs in predicting pulmonary tuberculosis: derivation of a pulmonary tuberculosis prediction model. *Chest.* 1999; 115(5):1248-53.
25. Lagrange-Xélot M, Porcher R, Gallien S, Wargnier A, Pavie J, de Castro N, Molina JM. Prevalence and clinical predictors of pulmonary tuberculosis among isolated inpatients: a prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17(4):610-4.
26. Kanaya AM, Glidden DV, Chambers HF. Identifying pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear results. *Chest.* 2001; 120(2):349-55.
27. Iademarco MF. Availability of an assay for detecting *Mycobacterium tuberculosis*, including rifampin-resistant strains, and considerations for its use—United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013; 62:821–4.
28. Choi HW, Miele K, Dowdy D, Shah M. Cost-effectiveness of Xpert® MTB/RIF for diagnosing pulmonary tuberculosis in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17(10):1328-1335.



29. Solari L, Acuna-Villaorduna C, Soto A, van der Stuyft P. Evaluation of Clinical Prediction Rules for Respiratory Isolation of Inpatients with Suspected Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(5):595–603
30. Mylotte JM, Rodgers J, Fassel M, Seibel K, Vacanti A. Derivation and validation of a pulmonary tuberculosis prediction model. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997; 18(8):554-60.
31. Wisnivesky JP, Kaplan J, Henschke C, McGinn TG, Crystal RG. Evaluation of clinical parameters to predict *Mycobacterium tuberculosis* in inpatients. *Arch Intern Med*. 2000; 160(16):2471-6.
32. Wejse C, Gustafson P, Nielsen J, Gomes VF, Aaby P, Andersen PL, Sodemann M. TBscore: Signs and symptoms from tuberculosis patients in a low-resource setting have predictive value and may be used to assess clinical course. *Scand J Infect Dis*. 2008; 40(2):111-20.
33. Rudolf F, Lemvik G, Abate E, Verkuilen J, Schön T, Gomes VF, Eugen-Olsen J, Østergaard L, Wejse C. TBscore II: refining and validating a simple clinical score for treatment monitoring of patients with pulmonary tuberculosis. *Scand J Infect Dis*. 2013; 45(11):825-36.
34. Mello FC, Bastos LG, Soares SL, Rezende VM, Conde MB, Chaisson RE, et al. Predicting smear negative pulmonary tuberculosis with classification trees and logistic regression: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2006; 6:43.

## **Développement d'un modèle prédictif de tuberculose pulmonaire parmi des patients suspects de tuberculose en zone de faible prévalence: une étude cas-témoins**

La valeur prédictive des tests de détection moléculaire (PCR) peut être basse dans les pays de faible prévalence pour la tuberculose pulmonaire (p-TB). L'objectif était développer un score prédictif de p-TB pour identifier les patients à haut risque de p-TB.

Etude cas-témoins monocentrique. Patients consécutifs hospitalisés entre 2009 et 2012 dans un CHU parisien. Les cas avaient une p-TB suspectée puis confirmée, les témoins avaient une TB suspectée puis infirmée. Les patients immunodéprimés n'ont pas été inclus. Appariement 1:1 sur l'année et le service d'hospitalisation. Modèle de régression logistique conditionnelle. Score construit à partir des coefficients du modèle multivarié. La discrimination (C-index), la calibration (test de Hosmer-Lemeshow) et la validité interne ont été évaluées. Analyse de sensibilité: calibration du modèle chez les cas avec examen direct négatif (ED-neg).

354 patients majeurs inclus. Les facteurs associés à la p-TB étaient: âge, diabète, absence de toux +/- crachats, fièvre >15 jours, aspect radiologique. Les valeurs du score développé à partir des coefficients du modèle variaient de 0 à 8.4. Le score était discriminant (C-index 0.84), bien calibré ( $p > 0.05$ ) et une valeur seuil supérieur à 3.3 pouvait servir de seuil (sensibilité 90% et spécificité 50%). La validité interne était bonne (C-index corrigé 0.79). Chez les cas avec ED-neg, le score était bien calibré.

Le score développé a de bonnes performances diagnostiques et peut être utile pour déterminer quand une PCR doit être réalisé. Une validation externe est nécessaire.

**Mots-clefs:** tuberculose, étude cas-témoins, diagnostic moléculaire, score

## **Development of a predictive model for pulmonary tuberculosis among suspected patients of tuberculosis in low prevalence area: a case-control study**

In low prevalence area for pulmonary tuberculosis infection (p-TB), predictive value of molecular-based detection method (PCR) might be low. The aim was to develop a predictive model of p-TB to identify patients at high risk of p-TB.

Case-control study of consecutive patients hospitalized between 2009 and 2012, in a Parisian university hospital. Cases were patients with a culture-confirmed p-TB, regardless of smear result. Controls were patients with a suspected p-TB (direct exam and negative culture), matched to cases on a 1:1 ratio, by year and department of admission. Immunocompromised patients were not included. Factors associated with p-TB were screened using a stepwise conditional logistic regression. The score was developed using final's model estimates. Discrimination (ROC curve, C - index / AUC), calibration (Hosmer-Lemeshow test) and internal validity using a bootstrap method were assessed. A sensitivity analysis which evaluated the score calibration in the subset of p-TB patients with negative direct exam was performed.

Results: 354 patients were included. Age was forced in all analysis. Factors associated with p-TB in multivariate analysis were: age, diabetes, absence of cough +/- sputum, fever >15 days, chest X-rays findings. Score values were ranging from 0 to 8.4. The score was discriminant (0.84 C-index), well calibrated ( $p > 0.05$ ) and a score value higher than 3.3 can be used as a threshold (90% sensitivity, 50% specificity). The internal validity was good (0.79 corrected C-index). Score was well calibrated ( $p > 0.05$ ) in patients with negative direct exam.

The developed score had good diagnostic performances and could be useful to determine when a PCR or a preventive respiratory isolation should be performed. An external validation is needed.

**Keywords:** Tuberculosis, case-control study, molecular-based method, score