



Année 2025

Thèse N°071/25

L'IMPACT DU DOSAGE DU QUANTIFERON SUR LA DECISION THERAPEUTIQUE EN MEDCINE INTERNE.

Expérience du service de Médecine interne de l'Hôpital Militaire
Moulay Ismail de Meknès.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/02/2025

PAR

M. IKRADINE Yassine

Né le 02 Janvier 1998 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Tuberculose – Test de libération de l'Interféron gamma – Quantiferon Plus
l'influence de la décision thérapeutique.

JURY

M. KECHNA HICHAM.....PRÉSIDENT

Professeur d'Anesthésie réanimation

M. ZINEBI ALIRAPPORTEUR

Professeur de Médecine interne

Mme. BOUKHRISSI FATIMA

Professeur de Biochimie

M. EL BENAY JALAL

Professeur de Dermatologie

M. EDDOU HICHAM

Professeur d'Hématologie clinique

JUGES

PLAN

Table des matières

I.	Introduction :	10
II.	Objectif de l'étude :	13
III.	Matériels et méthodes :	15
	A. Schéma d'étude :	15
	B. Temps et lieu :	15
	C. Population d'étude :	15
	D. Recueil des données :	16
	E. Les tests relatifs à la tuberculose utilisés dans l'étude :	16
	1. Quantiféron®-TB Gold Plus (QFT®-Plus) :	16
	2. Autre méthode de dosage d'interféron gamma :	18
	3. Les examens bactériologiques :	18
	4. Examen complémentaire selon le site atteint :	18
	F. Diagnostique final des patients :	19
	G. Etude statique :	19
IV.	RESULTATS :	21
	A. Résultats Descriptif :	21
	1. Données démographiques, cliniques et biologiques :	21
	2. Résultats selon diagnostique final et QUANTIFERON :	27
	3. Résultats selon QUANTIFRON et son influence sur la décision thérapeutique :	28
	B. Résultats analytique :	30

1. Comparaison des résultats de IDR par rapport à ceux du Quantiferon :.....	30
2. Comparaison des groupes des malades selon le Quantiferon-plus :	31
3. Valeur diagnostique du QUANTIFERON :	34
4. Valeur intrinsèque et extrinsèque :.....	35
V. Discussion :.....	40
A. Rappel sur la tuberculose :.....	40
1. Epidémiologie et physiologie :.....	40
2. Facteur de risque :	44
3. Diagnostique et traitement :.....	46
B. Intérêt clinique des test « interféron g-release Assay » :	60
1. Methodologie :.....	60
2. Comparaison entre l'IDR et IGRA :	75
C. Apport du Quantiferon sur la décision thérapeutique :.....	76
1. Performance diagnostique du QTF :.....	76
2. Concordance entre l'IDR et le Quantiferon :	81
3. Facteur influençant le résultat du Quantiferon :	85
4. Recommandations internationales et nationales concernant le Quantiferon :.....	89
5. Recommandations pratiques pour la décision thérapeutique en médecine interne :	91
CONCLUSION	94

RESUMES.....	97
BIBLIOGRAPHIE.....	104

LISTE DES ABREVIATIONS

- **TB** : Tuberculose.
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- **ITL** : Infection Tuberculeuse Latente.
- **QTF** : Quantiféron.
- **IFN γ** : Interféron Gamma.
- **IGRA** : Interféron Gamma Release Assay.
- **IDR** : Intradermoréaction.
- **ELISA** : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
- **T-SPOT.TB** : Test quantitatif basé sur l'ELISPOT pour la tuberculose.
- **ELISPOT** : Enzyme-Linked Immun Spot.
- **BCG** : Bacille de Calmette et Guérin.
- **HIV** : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- **MDR** : Multi Drug Resistance (Multi résistance Médicamenteuse).
- **PCR** : Polymerase Chain Reaction (Réaction en Chaîne par Polymérase).
- **TNF** : Tumor Necrosis Factor (Facteur de Nécrose Tumorale).
- **CRP** : C-Reactive Protein (Protéine C-Réactive).
- **Hb** : Hémoglobine.
- **HMMI** : Hôpital Militaire Moulay Ismail.
- **VPP** : Valeur Prédictive Positive.
- **VPN** : Valeur Prédictive Négative.
- **LT** : Lymphocytes T.
- **CD4+** : Cluster of Differentiation 4 (Récepteurs des cellules T).
- **CD8+** : Cluster of Differentiation 8 (Récepteurs des cellules T cytotoxiques).

LISTE DES FIGURES

- **Figure 1** : Répartition des patients selon l'âge.
- **Figure 2** : Répartition des cas selon leur sexe.
- **Figure 3** : Nombre de confirmations de la tuberculose.
- **Figure 4** : Nombre de patients par résultats Quantiferon.
- **Figure 5** : Nombre de patients influencés par les résultats Quantiferon.
- **Figure 6** : Distribution des cas concordants et discordants.
- **Figure 7** : Méthodologie pour la réalisation du Quantiferon-TB[®]-Plus.
- **Figure 8** : Méthodologie pour la réalisation du T-SPOT.TB.
- **Figure 9** : Réaction d'hypersensibilité retardée à la tuberculine.
- **Figure 10** : Différentes générations des tests Quantiferon (*Cellestis Limited*).
- **Figure 11** : Méthodologie pour la réalisation du Quantiferon-TB[®]-Plus.
- **Figure 12** : Méthodologie pour la réalisation du T-SPOTS-TB.
- **Figure 13** : Réaction d'hypersensibilité retardée à la tuberculine.
- **Figure 14** : Test de sensibilité à la tuberculine (test Mantoux).
- **Figure 15** : Mesure du diamètre de l'induration

LISTE DES TABLEAUX

- **Tableau 1** : Données démographiques cliniques et biologiques.
- **Tableau 2** : Facteurs influençant le résultat du Quantiféron.
- **Tableau 3** : Performances diagnostiques du QTF-Plus (sensibilité, spécificité, VPP, VPN).
- **Tableau 4** : Performances diagnostiques selon la population étudiée.
- **Tableau 5** Facteurs de risque de progression vers une tuberculose Maladie.
- **Tableau 6** Indications des principales techniques de diagnostic.
- **Tableau 7** : Dosage des antituberculeux standard chez l'enfant et l'adulte en administration quotidien et intermittent.
- **Tableau 8** : traitement de la tuberculose latente.
- **Tableau 9** : Interprétation des résultats du Quantiféron-TB Gold Plus.
- **Tableau 10** : Interprétation des résultats du test LIOFeron TB/ITL.
- **Tableau 11** : Interprétation de l'intradermoréaction (IDR).
- **Tableau 12** : Comparaison des performances entre les tests IGRA et IDR.
- **Tableau 13** : Comparaison des performances diagnostiques du Quantiféron-TB Gold Plus (TB1 et TB2) dans différentes études.
- **Tableau 14** : : Évaluation et comparaison des seuils diagnostiques du test Quantiféron-TB Gold Plus.
- **Tableau 15** : Comparaison de la concordance entre l'IDR et le Quantiféron-TB Gold Plus dans différentes études.
- **Tableau 16** : Analyse des facteurs influençant les performances du test Quantiféron-TB Gold Plus.

LISTE DES ANNEXES

- **Annexe 1** : Fiche d'exploitation
- **Annexe 2** : Un exemple du résultat du test réalisé au laboratoire

INTRODUCTION

I. Introduction :

La tuberculose (TB), causée par *Mycobacterium tuberculosis*, reste un problème de santé mondial majeur. En 2022, le nombre de personnes diagnostiquées pour la première fois avec la tuberculose s'élevait à 7,5 millions à l'échelle mondiale, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Ce chiffre est le plus élevé depuis le début de la surveillance mondiale de la tuberculose par l'OMS en 1995, dépassant le niveau de référence pré-pandémique de 7,1 millions en 2019, ainsi que les chiffres de 5,8 millions en 2020 et 6,4 millions en 2021. (1) Environ un quart de la population mondiale est infecté de manière latente par la *Mycobacterium tuberculosis*, avec un risque de développer une maladie active estimé entre 3 et 15 % au cours de leur vie.(2) (3) (4) .L'infection tuberculeuse latente (ITL) représente un réservoir significatif pour la progression de la tuberculose, et l'élimination effective de l'épidémie de tuberculose dépend du diagnostic et du traitement de l'ITL.(5) (6)

Le diagnostic de la tuberculose est évoqué devant des données cliniques, biologique et radiologiques, mais la confirmation n'est que par identification bactériologique, antigénique ou génétique des mycobactéries des complexes *tuberculosis*. Cette mise en évidence n'est pas toujours accessible surtout pour les formes extra pulmonaires (méningé, encéphalique, oculaire), ce qui incite le clinicien à réunir un faisceau d'argument en faveur de la TB.

De nouveaux tests sanguins immunologiques, tels que les tests de libération de l'interféron-gamma (IGRA), ont été développés au cours des dix dernières années pour améliorer l'approche diagnostique de la tuberculose et surmonter les limitations des anciens tests, comme l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) qui présente une faible spécificité en raison de la vaccination par le Bacille Calmette-Guérin (BCG) ou

d'une infection par des mycobactéries non tuberculeuses. Ces nouveaux tests, désormais disponibles au Maroc, détectent la réponse immunitaire des lymphocytes T aux antigènes spécifiques du *Mycobacterium tuberculosis* en mesurant la sécrétion d'interféron-gamma (IFN γ), ce qui aide au diagnostic de la tuberculose sous sa forme latente ou active. Deux tests commerciaux approuvés sont utilisés pour mettre en œuvre ces tests de libération d'IFN γ : le Quantiferon-TB (QTF), qui mesure la concentration d'IFN γ par un dosage immuno-enzymatique utilisant trois tubes antigéniques, et le T-SPOT.TB, qui compte le nombre de lymphocytes T sécrétant de l'IFN γ à l'aide d'une technique ELISPOT (enzyme-linked Immuno Spot).(7)

En outre, les tests comme le IDR et les IGRA sont moins précis chez les patients immunodéprimés et chez les enfants dont le système immunitaire est immature.(8) (9) (10) Ils ne permettent pas non plus de différencier la tuberculose active de la tuberculose guérie,(11) (12) ni de distinguer entre les infections latentes récentes et anciennes.(13) (14) (15) Cette distinction est cruciale car le risque de développer une maladie active est le plus élevé dans les deux années suivant l'exposition à *Mycobacterium tuberculosis*.(16)

En 2015, le Quantiferon-TB Gold Plus (QTF-plus) a été lancé comme une avancée par rapport au test QTF-GIT existant. Cette nouvelle version inclut un quatrième tube antigénique (TB2) conçu pour stimuler à la fois les lymphocytes T CD4+ et CD8+ chez les patients atteints de tuberculose. Cette amélioration permet non seulement une meilleure sensibilité et spécificité dans le diagnostic de la tuberculose, mais aussi la capacité de distinguer entre la tuberculose latente et active, ainsi que de suivre et surveiller la réponse au traitement.(17)

OBJECTIFS DE L'ETUDE

II. Objectif de l'étude :

Ce travail a pour objectif :

Déterminer la sensibilité et la spécificité du dosage du test Quantiféron et comment ce dosage influence les décisions thérapeutiques en médecine interne à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail au Meknès.

D'évaluer la valeur diagnostique du dosage de QTF-Plus dans une série de marocains ayant différentes indications par étude de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) et les facteurs influençant le résultat du test.

Déterminer un éventuel seuil de positivité du QTF-plus dans cette série dans le but d'augmenter la spécificité et la sensibilité du test.

MATÉRIELS ET METHODES

III. Matériels et méthodes :

A. Schéma d'étude :

Etude observationnelle analytique, non interventionnelle et rétrospective visant à évaluer la valeur diagnostic du dosage de QTF-Plus chez une série de marocains pour plusieurs indications par étude de sa validité intrinsèque (sensibilité et spécificité) et validité extrinsèque (VALEUR PREDICTIVE POSITIVE VPP et VALEUR PREDICTIVE NEGATIVE VPN).

B. Temps et lieu :

Cette étude a été réalisée au sein du service de médecine interne à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail (HMMI) de Meknès, sur une période de 36 mois allant de Janvier 2020 à Décembre 2023.

C. Population d'étude :

On a recruté des patients qui sont des malades hospitalisés aux service de médecine interne de L'Hôpital Militaire Moulay Ismail (HMMI) de Meknès pris en charge en collaboration avec plusieurs services de la même structure chez qui on a réalisé un dosage sérique du QTF-plus.

Les critères d'inclusion :

- Adulte > 18 ans.
- Patients ayant un tableau clinique pouvant faire suspecter une tuberculose active quelque soit sa localisation (signes cliniques trainants, signes généraux persistants...)
- Difficulté diagnostique bactériologique pour les formes extra pulmonaire.
- Négativité des examens directs à la recherche de BK pouvant porter un diagnostic rapide.

Les critères d'exclusion :

- Confirmation rapide du diagnostic de tuberculose par mise en évidence du BK par examen direct.

D. Recueil des données :

Pour la réalisation de ce travail, nous avons consulté :

– Les registres d'hospitalisation et de consultation du service de médecine interne de l'HMMI de Meknès

– Les dossiers médicaux du service de médecine interne de l'HMMI de Meknès

L'analyse statistique de l'étude a été réalisée en utilisant le logiciel Excel de Microsoft.

Après consentement et information des patients, un certain nombre de données démographique, anamnestique, clinique, radiologique, endoscopique et biologique ont été recueilli. Ces derniers ont servi pour remplir une fiche d'exploitation standardisée **Annexe 1**.

E. Les tests relatifs à la tuberculose utilisés dans l'étude :

1. Quantiferon®-TB Gold Plus (QFT®-Plus) : (18)

Le test QFT-Plus, une avancée de quatrième génération, utilise la technique ELISA pour mesurer les niveaux d'IFN γ dans un échantillon de sang total. Il évalue les réponses immunitaires à médiation cellulaire (CMI) aux antigènes peptidiques qui simulent les protéines mycobactériennes ESAT-6 et CFP-10. Ces protéines sont spécifiques à *Mycobacterium tuberculosis* et sont absentes de toutes les souches de BCG ainsi que de la plupart des autres mycobactéries non tuberculeuses, à l'exception de quelques espèces telles que *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. marinum*.(18)

Le test nécessite un prélèvement de sang périphérique dans 4 tubes spéciaux par patient contenant différents réactifs :

- Le tube « Nul » gris ne contient pas d'antigènes stimulants (contrôle négatif).
- Les tubes « Ag TB1 » et « Ag TB2 » vert et jaune contiennent différents peptides conçus pour provoquer des réponses cellulaires de la part des lymphocytes T CD4+ (Ag TB1) et des lymphocytes T CD4+ et TCD8+ (Ag TB2)
- Le tube « Mitogène » violet : contrôle positif du test

– **Un résultat positif** a été définie dans l'un des situations suivantes :

- Une différence dans l'INF- γ des niveaux compris entre l'un des tubes de Mycobacterium tuberculosis-antigène spécifique (Tb1, Tb2) et le tube témoin négatif (Tube Nul) égal ou sup à 0,35 UI/ml => (Tb1-Tnul > 0,35 UI/ml) ou (Tb2-Tnul > 0,35 UI/ml)
- Une différence dans l'INF- γ des niveaux compris entre les deux tubes de Mycobacterium tuberculosis-antigène spécifique (Tb1 et Tb2) et le tube témoin négatif (Tube nul) égal ou sup à 0,35 UI/ml => (Tb1-Tnul > 0,35 UI/ml) et (Tb2-Tnul > 0,35 UI/ml)

– **Un essai a été considéré comme indéterminé** si l'échantillon stimulé par les antigènes spécifiques de M. tuberculose et le contrôle positif sont négatifs après soustraction de la valeur de la commande.

– Un exemple du résultat du test réalisé au laboratoire de gendarmerie de Rabat est représenté en **Annexe 2**.

2. Autre méthode de dosage d'interféron gamma :

- **T-SPOT®-TB :** (19)

Le test T-SPOT.TB utilise la technique ELISPOT (enzyme-linked immunospot) pour quantifier les lymphocytes T (LT) sensibilisés aux antigènes de la tuberculose suite à une exposition aux mycobactéries de la tuberculose. Les lymphocytes sensibilisés sont détectés en capturant l'interféron-gamma (IFN γ) sécrété après une stimulation in vitro avec les antigènes de la tuberculose tels que l'ESAT-6 et le CFP10. L'IFN γ est capturé par des anticorps spécifiques à la surface d'une membrane et, après l'addition d'un substrat, est visible sous forme de points. Le nombre de points obtenus correspond au nombre de LT sensibilisés dans l'échantillon. Les résultats du test T-SPOT.TB sont rapportés comme positifs, négatifs, invalides ou limites, en fonction du nombre de spots produits.

3. Les examens bactériologiques :

Les prélèvements de liquides biologiques, de pus ou des fragments biopsiques effectués sur les sites de suspicion de tuberculose sont acheminés au laboratoire de bactériologie de HMMI. Un examen direct par coloration à l'auramine et Ziehl-Neelsen a été réalisé, suivi d'une culture sur milieu solide de Lowenstein-Jensen incubée pendant 2 mois, bien que cette dernière méthode ne soit pas disponible à l'hôpital.

4. Examen complémentaire selon le site atteint :

Radiologique, endoscopique, biopsique...

F. Diagnostique final des patients :

Pour chaque patient un diagnostic a été posé selon les critères suivants :

– **TB probable** : présence d'un faisceau d'arguments cliniques, radiologique, biologiques, anatomopathologiques et du résultat du QTF-Plus en faveur de la tuberculose avec bonne évolution sous traitement anti bacillaire.

– **Pas de TB** : confirmation d'un diagnostic autre que la tuberculose (néoplasie, maladie inflammatoire chronique, autre infection) ou absence d'arguments d'orientation vers la tuberculose.

G. Etude statique :

Nous avons utilisé les logiciels SPSS 16.0 et Excel 2016 pour :

- Effectuer les statistiques descriptives.
- Effectuer les statistiques analytiques par comparaison des différentes variables entre groupes de malades (analyse uni variée ou multivariée)
- Calculer la sensibilité, spécificité, VPP et VPN du QANTIFERON dans notre série.
- Réalisation de la courbe de ROC (Receiver Operating Characteristic = transmission de signal) pour les résultats quantitatifs du QTF permettant de :
 - Définir l'aire sous la courbe (AUC : Area Under Curve) qui est proportionnelle à l'intérêt du test utilisé : Plus l'aire sous la courbe est grande, plus le test est meilleur.
 - Déterminer la valeur seuil de positivité du QTF dans notre série pour une spécificité et une sensibilité optimale.
 - Rechercher une valeur seuil de positivité du QTF pour un minimum de faux positifs et faux négatifs.

RESULTATS

IV. RESULTATS :

A. Résultats Descriptif :

1. Données démographiques, cliniques et biologiques :

a) Données démographiques :

(1) Age :

30 patients ont été recrutés, avec un âge moyen de 39.97 ans, avec des extrêmes allant de 14 ans à 72 ans. La tranche d'âge la plus touchée est de 40 à 50 ans avec un pourcentage de 30 %.

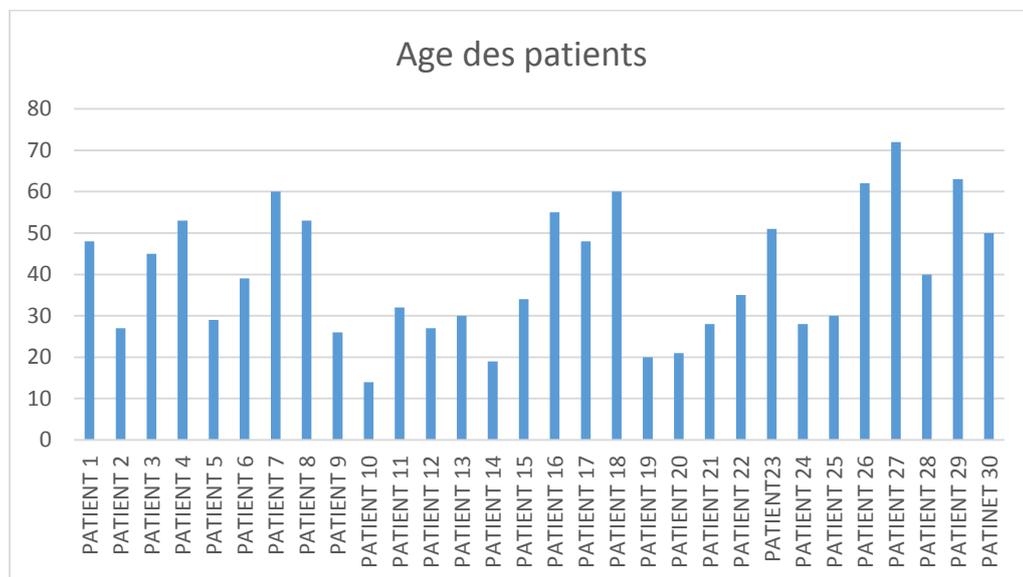


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge.

(2) Sexe

Dans notre série, les hommes et les femmes ont chacun représenté 50 % des cas avec un sexe ratio H/F=1.

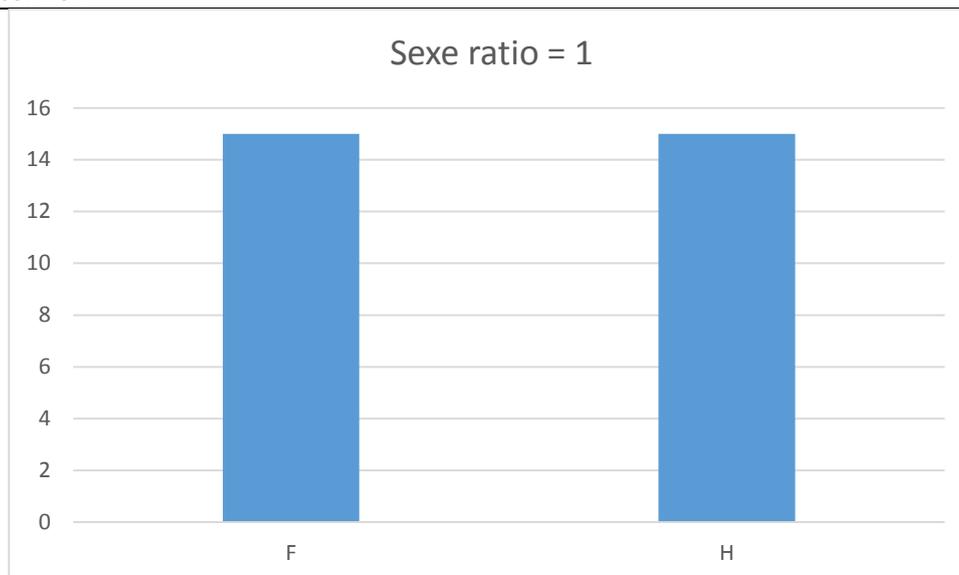


Figure 2 : Répartition des cas selon leur sexe.

(3) Antécédents :

(a) Antécédents tuberculeux :

(i) Vaccination BCG :

Tous les patients recrutés dans notre série ont été vaccinés par le vaccin BCG.

(ii) Notion de contagement tuberculeux :

03 patients de notre série ont un antécédent de contagement tuberculeux, soit 10 %.

(iii) Tuberculose pulmonaire :

Aucun patient de notre série a un antécédent de tuberculose pulmonaire.

(iv) Tuberculose extra-pulmonaire :

02 patients de notre série ont un antécédent de tuberculose extra-pulmonaire, soit 6.06 %.

(v) Traitement tuberculeux :

03 patients de notre série ont reçu un traitement antituberculeux auparavant, soit 10 %.

(b) Antécédent immunodéficience

(i) PATHOLOGIE IMMUNODECIENTE

Les pathologies observées chez les patients peuvent être regroupées en deux grandes catégories :

- **Potentiellement liées à une immunodéficience :**

Certaines pathologies évoquent des troubles immunitaires ou des infections chroniques pouvant être associées à une immunodéficience. Parmi celles-ci, on retrouve l'infection pulmonaire à répétition (1 cas), les adénopathies granulomateuses (2 cas), la fibrose rétro-péritonéale (2 cas), la granulomatose éosinophilie (1 cas), et la mastite granulomateuse (1 cas). De plus, des maladies inflammatoires systémiques, telles que la vascularite rétinienne (1 cas), le purpura vasculaire (1 cas), le syndrome inflammatoire (1 cas), et le syndrome sec (1 cas), sont également représentées. Par ailleurs, des pathologies comme la thrombose veineuse (1 cas) et la spondylodiscite (1 cas), bien qu'infectieuses ou inflammatoires, suggèrent également une possible dysrégulation immunitaire sous-jacente.

- **Probablement non directement liées à une immunodéficience :**

D'autres affections semblent moins étroitement liées à une immunodéficience. Celles-ci incluent des pathologies inflammatoires ou auto-immunes telles que l'uvéite granulomateuse (6 cas), la maladie de Behçet (5 cas), et l'érythème noueux (3 cas). De

même, certains syndromes, comme l'anémie (4 cas), la spondylarthrite (1 cas), l'accès palustre (1 cas), le syndrome fébrile (1 cas), et l'œdème des membres inférieurs (1 cas), apparaissent davantage liés à d'autres mécanismes physiopathologiques.

Cette classification permet de mieux distinguer les pathologies en fonction de leur lien potentiel avec une immunodéficience. Elle contribue ainsi à orienter les investigations et la prise en charge des patients, en ciblant les cas nécessitant une évaluation approfondie du statut immunitaire.

(ii) Traitement antérieur :

❖ Corticothérapie (05 patients, 16,7%)

Parmi les patients ayant reçu une corticothérapie :

- 1 patient (3,3 %) présentait une uvéite et un Behçet.
- 1 patient (3,3 %) souffrait d'un Behçet associé à une vascularite rétinienne.
- 1 patient (3,3 %) avait une uvéite combinée à un Behçet.
- 1 patient (3,3 %) présentait uniquement un Behçet.
- 1 patient (3,3 %) avait une uvéite associée à une spondylarthrite.

❖ Traitement immunosuppresseur par anti-TNF-alpha (01 patient, 3,3 %)

- Ce patient présentait une uvéite associée à un Behçet.

❖ Traitement immunosuppresseur (03 patients, 10 %)

Tous recevant de l'Imurel (azathioprine).

- 1 patient (3,3 %) souffrait d'un Behçet associé à une vascularite rétinienne.
- 1 patient (3,3 %) présentait une sarcoïdose combinée à une uvéite.

- 1 patient (3,3 %) avait une uvéite associée à un Behçet.

(c) Toxicologique :

03 malades soit 10% sont tabagiques, et 01 malade soit 3.33% est alcoolique.

(d) Données clinique et biologique :

- **Sur le plan clinique :**

Les signes généraux ont été observés chez 10 patients (33.3 %), incluant la fièvre chez 10 patients (33.3 %), l'asthénie chez 06 patients (20 %), l'amaigrissement chez 07 patients (23.3%), et sueur nocturne chez 05 patients (16.7%). Concernant les signes fonctionnels, 04 patients (13.33 %) présentent des signes respiratoires, incluant la toux chez 04 patient (13.3%), la dyspnée chez 03 patient (10%), et l'expectoration chez 01 patient (3.33%), Parmi les 23 patients (76,66 %) présentant des manifestations extra-respiratoires :

- ✓ **Atteintes ophtalmiques** : 14 patients (46,66 %), dont 4 (13,33 %) avec une baisse de l'acuité visuelle, 3 (10 %) avec un œil rouge, 2 (6,66 %) avec des myodésopsies, 2 (6,66 %) avec une photophobie et 3 (10 %) avec un brouillard visuel.
- ✓ **Manifestations digestives** : 11 patients (36,66 %), dont 6 (20 %) avec des douleurs abdominales, 3 (10 %) avec des diarrhées et 2 (6,66 %) avec des vomissements.
- ✓ **Atteintes rhumatologiques** : 2 patients (6,66 %), tous avec des polyarthralgies, dont 1 (3,33 %) présentant également des rachialgies.
- ✓ **Atteintes cutanéomuqueuses** : 11 patients (36,66 %), dont 4 (13,33 %) avec des aphtoses buccales, 2 (6,66 %) avec des aphtose génitales, et 5 (16,66 %) avec des éruptions cutanées.

✓ **Œdèmes des membres inférieurs** : 4 patients (13,33 %).

• **Sur le plan biologique :**

Les niveaux de CRP sont élevés avec une moyenne de **49,17 mg/dL**. Le taux moyen des globules blancs (GB) est de **6867,32UI/L**, et celui des hémoglobines est de **12,81UI/L**. Sur le plan biochimique, La natrémie moyenne observée dans la population étudiée est de **137,33 mEq/L**. Parmi les cas analysés ,06 patients ont présenté une hyponatrémie avec des valeurs mesurées de **132,15 mEq/L, 132,72 mEq/L, 134,86 mEq/L, 133,66 mEq/L, 133,62 mEq/L, et 133,44 mEq/L**.

Tableau 1: Données démographiques cliniques et biologiques

	Moyenne +/- [min - max]	N(%)
Age moyen	39.97 +/- [14 - 72]	-----
HOMME	-----	15(50%)
FEMME	-----	15(50%)
ATCD TB	-----	02(6.66%)
Contage TB	-----	03(10%)
Tabac	-----	03(10%)
Alcool	-----	01(3.33%)
Corticothérapie	-----	05(16.66%)
Traitement Immunosuppresseur	-----	04(13.33%)
Fièvre	-----	10(33.3%)
Asthénie	-----	06(20%)
Amaigrissement	-----	07(23.3%)
Sueur nocturne	-----	05(16.7%)
Toux	-----	04(13.3%)
Dyspnée	-----	03(10%)
Expectoration	-----	01(4.45%)
Hémoptysie	-----	01(3.33%)

Signes extra-respiratoire	-----	23(76.66%)
Hémoglobine (Hb)	12,81 +/- [6.2-16.4]	
Globule blancs (GB) UI/L	9155 +/- [4130 - 14180]	-----
Polynucléaire neutrophiles (PNN) UI/L	5775 +/- [920 - 10630]	-----
Lymphocyte UI/L	1765 +/- [760 - 2770]	-----
CRP	141.19 +/- [0,38 - 282]	-----
Na+	137,75 +/- [132.15 - 142.63]	-----

2. Résultats selon diagnostique final et QUANTIFERON :

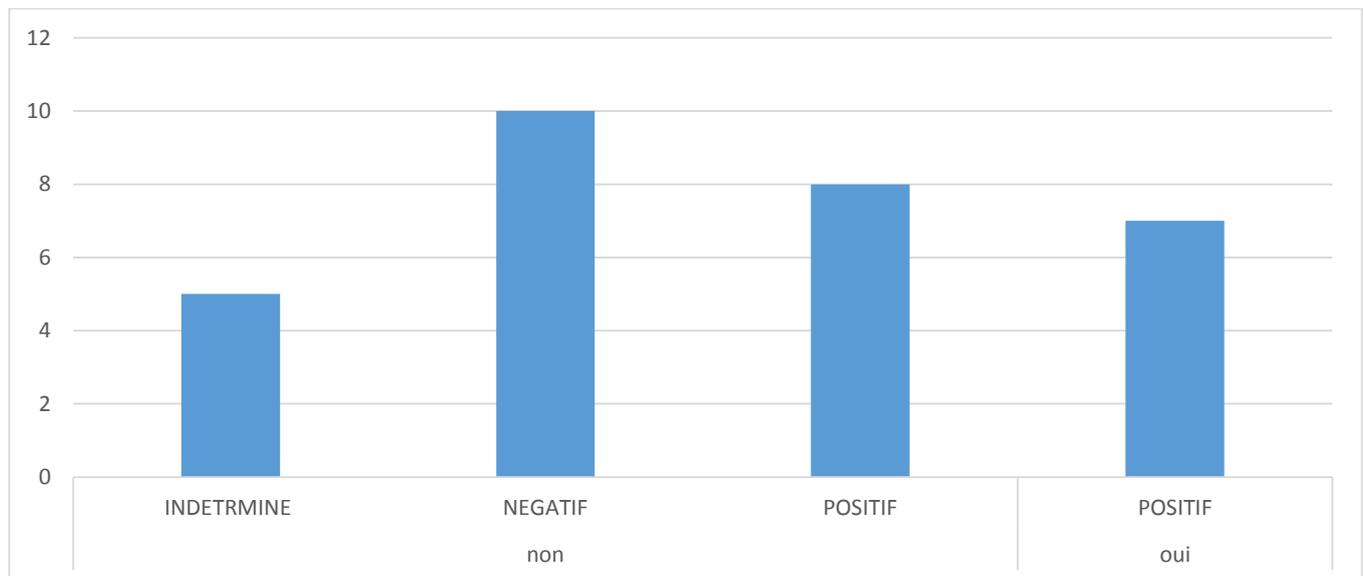


Figure 3: Nombre de Confirmation du tuberculose

Indéterminé : Il y a environ 05 cas où le résultat du test Quantiferon ne permet pas de déterminer si le patient est atteint de tuberculose.

Négatif (non) : Dans cette catégorie, 10 patients ont présenté un résultat Quantiferon négatif, indiquant l'absence de réponse immunitaire suggérant une

infection tuberculeuse active ou latente. L'annotation "non" correspond à l'absence de confirmation diagnostique de tuberculose, ce qui suggère que le test Quantiferon a été efficace dans ces cas pour écarter la possibilité d'une infection tuberculeuse.

Positif (non) : Dans cette catégorie, 08 patients ont eu un résultat Quantiferon positif, mais leur tuberculose n'a pas été confirmée.

Positif (oui) : Cette catégorie représente les 07 patients ayant un test Quantiferon positif, et dont la tuberculose a été confirmée.

3. Résultats selon QUANTIFRON et son influence sur la décision thérapeutique :

a) Résultat selon Quantiferon :

Sur la base des résultats du test Quantiferon, 15 patients (50%) ont été déclarés positifs, tandis que 10 patients (33.3%) ont été déclarés négatifs. Par ailleurs, 05 patients (16.7%) ont obtenu un résultat indéterminé.

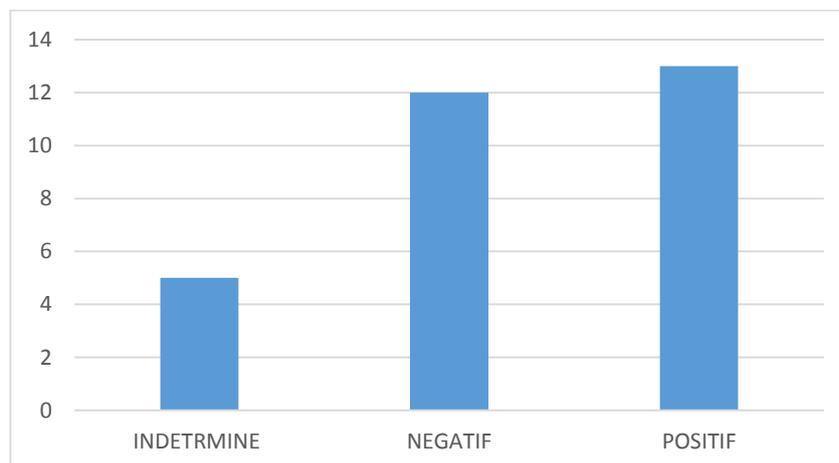


Figure 4: Nombre de patients par Quantiferon

➤ **Implication clinique :**

• Pour les patients avec des résultats **positifs**, il est crucial de déterminer s'ils ont une infection latente ou active, car cela affecte le traitement et la gestion.

- Les patients avec des résultats **négatifs** peuvent généralement être considérés comme non infectés, mais un suivi clinique peut être nécessaire pour ceux à haut risque ou avec des symptômes persistants.
- Les résultats **indéterminés** doivent être clarifiés pour éviter des lacunes dans le diagnostic et le traitement.

b) L'influence sur la décision thérapeutique :

Parmi les patients ayant des résultats indéterminés (05 patients, soit 16.7% de l'ensemble des patients), aucun n'a été influencé ni traité. Pour les patients avec des résultats négatifs (10 patients, soit 33.3% de l'ensemble des patients), aucun n'a été influencé ni traité. Cependant, pour les patients ayant des résultats positifs (15 patients, soit 50% de l'ensemble des patients), une distinction claire est observée : 08 patients (53.3% des positifs) n'ont pas été influencés ni traités, tandis que 07 autres (46.6% des positifs) ont été influencés par le résultat et ont reçu un traitement antituberculeux.

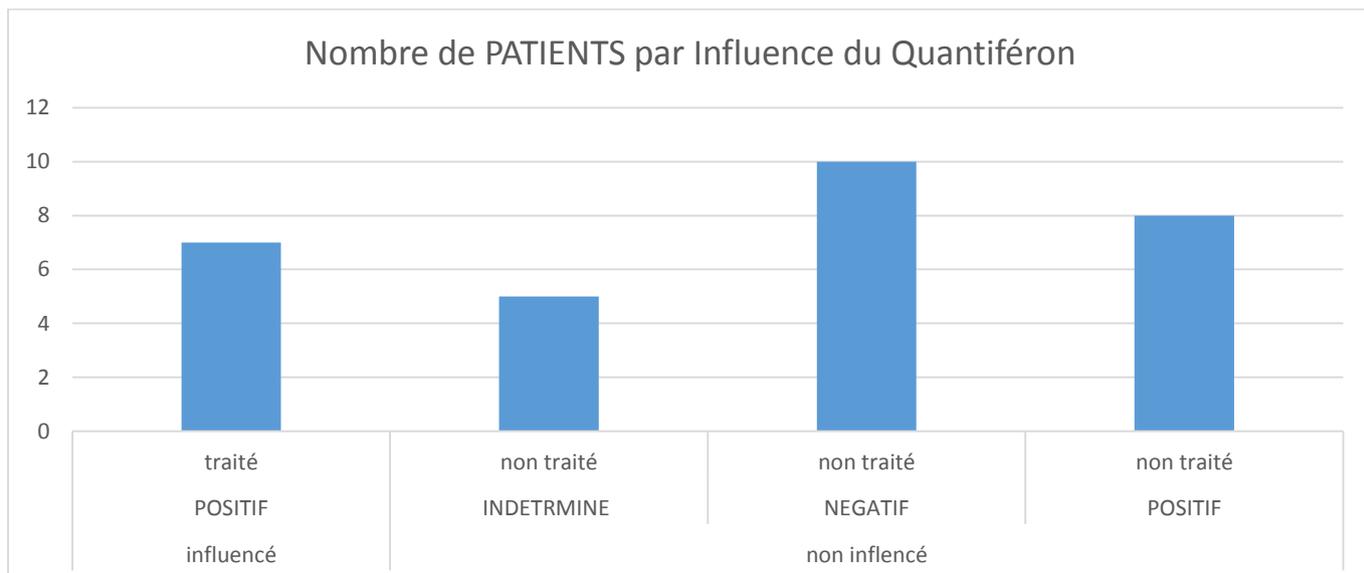


Figure 5: Nombre de patients par Influence du Quantiféron

B. Résultats analytique :

1. Comparaison des résultats de IDR par rapport à ceux du Quantiféron :

Le test Quantiféron (interféron gamma) et l'IDR (intradermoréaction à la tuberculine) sont utilisés pour diagnostiquer l'infection tuberculeuse latente. Ces tests peuvent montrer des concordances ou des discordances en raison de différences dans leur méthode d'évaluation des réponses immunitaires.

Dans notre étude, nous avons identifié 3 cas où les résultats de l'IDR et du Quantiféron étaient disponibles et comparables :

- **Concordance** : Une concordance a été observée dans 2 cas sur 3, soit 66,67 %.
 - Dans le premier cas, les deux tests ont indiqué un résultat **positif**.
 - Dans le second cas, les deux tests ont révélé un résultat **négatif**.
- **Discordance** : Une discordance a été relevée dans 1 cas sur 3, représentant 33,33 %.
 - Dans ce cas particulier, le test Quantiféron a montré un résultat **positif**, tandis que l'IDR a donné un résultat **négatif**.

Distribution des Cas Concordants et Discordants (Exclusion des cas Indéterminés)

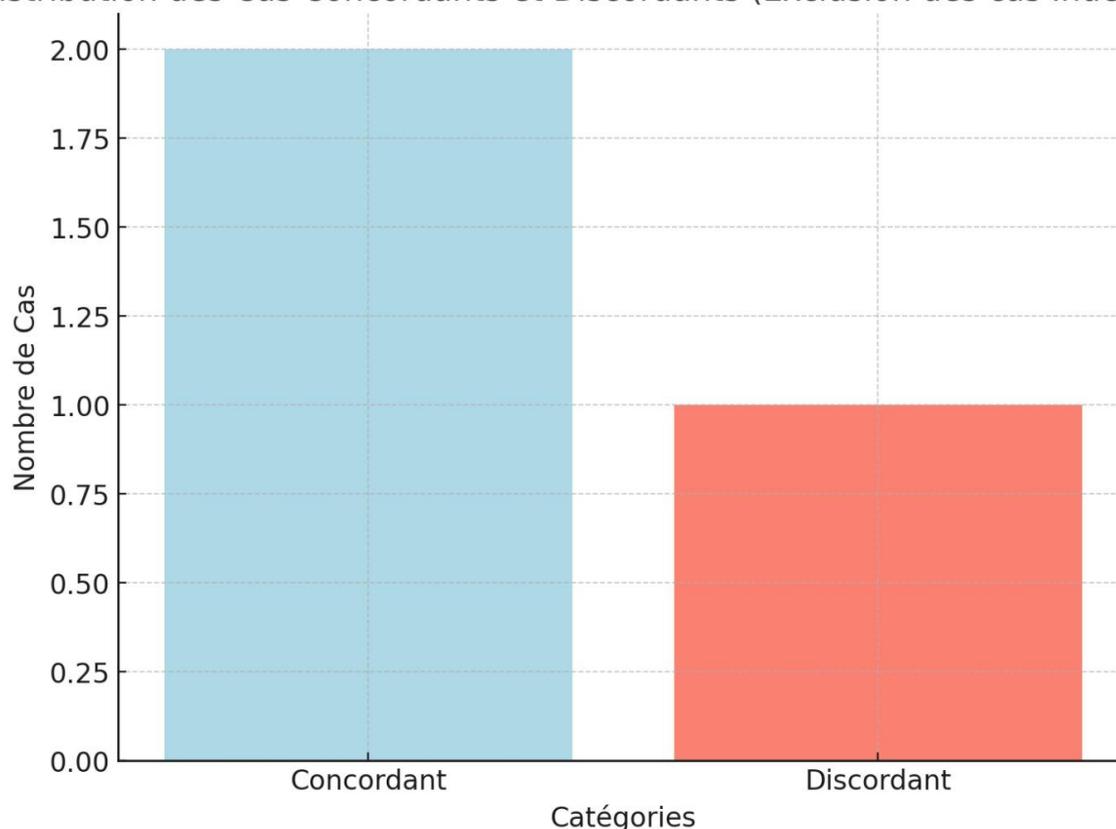


Figure 6: Distribution des cas concordants et discordants

2. Comparaison des groupes des malades selon le Quantiféron-plus :

La comparaison des deux groupes de patients ayant des résultats Quantiféron positifs et négatifs a pour objectif d'explorer et d'analyser les différents facteurs qui peuvent influencer la probabilité d'obtenir un résultat positif à ce test. Ces facteurs peuvent comprendre des caractéristiques démographiques, des antécédents médicaux, des conditions cliniques, ainsi que des variables biologiques et techniques. L'objectif est de mieux comprendre les déterminants de la positivité du test Quantiféron afin d'améliorer son interprétation et son utilisation dans le diagnostic de l'infection tuberculeuse.

Tableau 2: Facteurs influençant le résultat du Quantiféron

	GROUPE QUANTIFERON POSITIF N : 15	GROUPE QUANTIFERON NEGATIF N : 10	P
AGE	42.06 +/- 29.9	39.2 +/- 18.2	0.797
HOMME	08 (53.33%)	05 (50%)	0.772
FEMME	07 (46.66%)	05 (50%)	
TABAC	02 (13.33%)	01 (10%)	1.000
ALCOOL	01 (06.66%)	00 (00.00%)	1.000
CORTICOTHERAPIE	03 (20%)	02 (20%)	1.000
FACTEUR IMMUNOSUPRESSEUR	01 (06.66%)	03 (30%)	1.000
SIGNES GENERAUX	08 (53.33%)	01 (10%)	0.040
SIGNES RESPIRATOIRES	05 (33.33%)	00 (00.00%)	0.061
SIGNES EXTRA RESPIRATOIRES	13 (86.66%)	08 (80%)	1.000
HEMOGLOBINE	12.13 +/- 5.9	13.96 +/- 2.96	0.021
GLOBULE BLANC	8197.13 +/- 3777.13	8602 +/- 3592.5	0.278
CRP	38.77 +/- 161.22	33.49 +/- 66.50	0.415

-
- L'âge moyen des deux groupes est proche, avec une différence statistiquement non significative ($p = 0.797$), indiquant qu'il n'y a pas de différence d'âge marquée entre les deux groupes.
 - La répartition par sexe est équivalente dans les deux groupes, avec une p-value de 0.772, ce qui suggère que le sexe n'influence pas les résultats du test Quantiféron.
 - Aucune différence observée entre les groupes pour l'utilisation de la corticothérapie, avec une p-value de 1.000, indiquant une absence d'association significative.
 - Les personnes sous traitement immunosuppresseur sont plus fréquentes dans le groupe négatif, bien que la p-value soit aussi de 1.000, indiquant que cette différence n'est pas statistiquement significative.
 - Signes généraux montrent une différence significative ($p = 0.040$), ce qui pourrait être un facteur important.
 - Signes respiratoires ont une p-value de 0.061, ce qui suggère une tendance vers la significativité, mais la différence n'est pas suffisamment forte pour conclure de manière définitive.
 - Les patients du groupe négatif ont des taux d'hémoglobine plus élevés de manière significative ($p = 0.021$), ce qui pourrait être un facteur à considérer dans l'évaluation du test Quantiféron.
 - La différence dans le nombre de globules blancs n'est pas significative ($p = 0.278$), ce qui suggère que ce paramètre n'a pas d'impact majeur sur les résultats du test.
 - La CRP est légèrement plus élevée dans le groupe positif, mais cette différence n'est pas significative ($p = 0.415$).

3. Valeur diagnostique du QUANTIFERON :

La courbe de Roc des différentes valeurs du QTF-plus (TB1, TB2, Sup TB1 TB2, TB2-TB1) a permis de préciser le seuil de positivité optimal pour une sensibilité et spécificité maximale.

Tableau 3 : les performances diagnostiques du QTF-plus (seuil de positivité, aire sous la courbe , la sensibilité , et la spécificité)

Test diagnostique	Seuil de positivité	Aire sous la courbe	Sensibilité (Se)	Spécificité (Sp)
TB 1	2.84	81%	85.7%	82.6%
TB 2	2.48	92%	100%	82.6%
Sup (TB1 TB2) ^a	2.84	92.5%	100%	82.6%
TB1-TB2 ^b	0.29	41%	42.8%	91.3%

^a : La valeur la plus élevée entre TB1 /TB2

^b : Résultat de la différence entre TB2-TB1

- Les seuils calculés pour TB1 (2.84) et TB2 (2.48) sont nettement plus élevés que ceux proposés par le fabricant, ce qui indique qu'ils permettent un meilleur compromis entre sensibilité et spécificité, notamment dans des contextes où des diagnostics complémentaires sont disponibles.
- TB2 et Sup (TB1, TB2) ont une AUC de 0.93, les plaçant comme les meilleurs tests diagnostiques avec une excellente capacité à discriminer efficacement la tuberculose active, tandis que TB1, avec une AUC de 0.82, démontre une bonne capacité de discrimination, bien qu'inférieure à celle de TB2, ce qui pourrait le rendre moins précis dans certains cas limites.

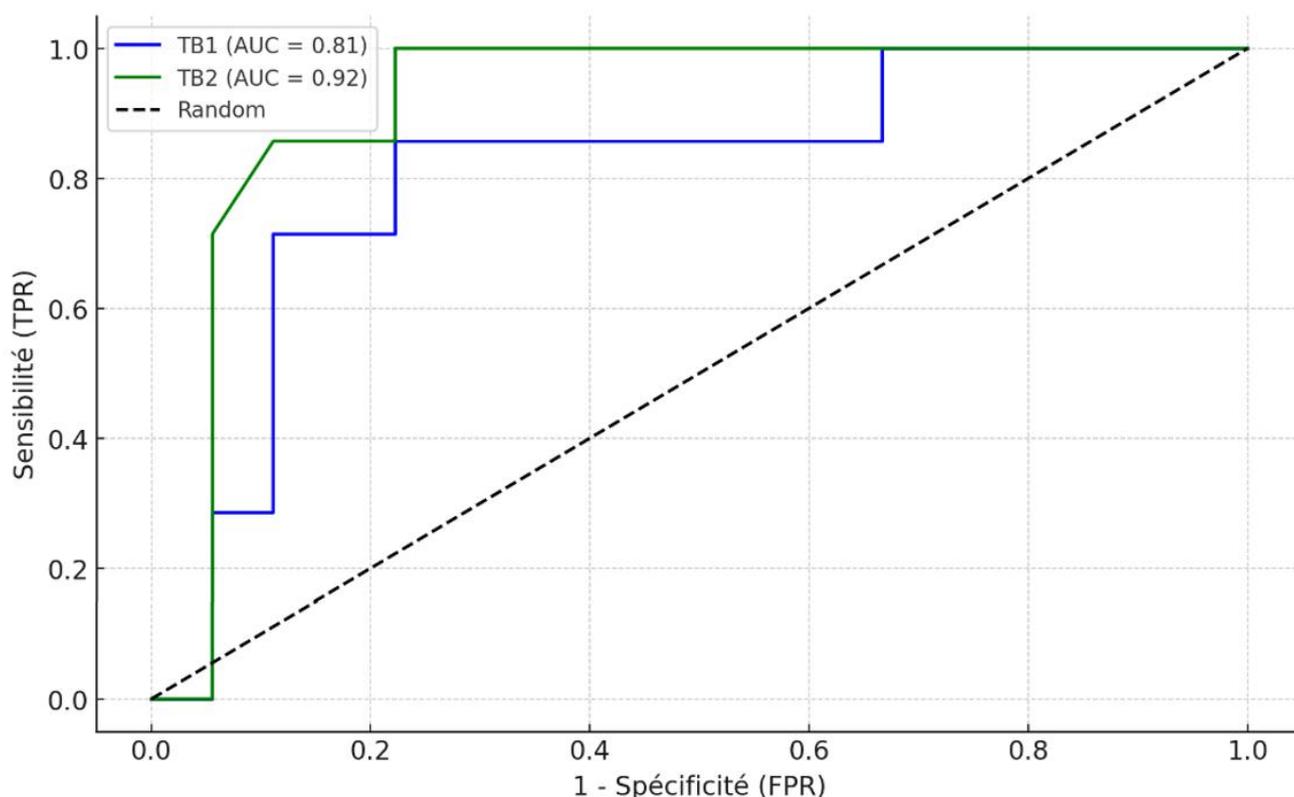


Figure 7: courbe de ROC pour TB1 et TB2

Aire sous la courbe de TB1 = 81%

Aire sous la courbe de TB2 = 92%

4. Valeur intrinsèque et extrinsèque :

La **sensibilité** d'un test diagnostique représente la probabilité que le test soit **positif** lorsqu'une personne présente réellement la maladie. Autrement dit, la sensibilité mesure l'aptitude du test à identifier correctement les malades parmi les personnes malades. Elle se calcule uniquement parmi les personnes ayant la maladie.

La **spécificité**, quant à elle, mesure la probabilité que le test soit **négatif** chez les personnes qui ne sont pas malades. En d'autres termes, la spécificité évalue la

capacité du test à identifier correctement les personnes saines, c'est-à-dire à éviter les faux positifs. Elle se calcule uniquement parmi les personnes non malades.

Ainsi, la sensibilité se focalise sur la détection des malades, tandis que la spécificité se concentre sur l'identification des personnes en bonne santé. Les deux mesures sont complémentaires et permettent d'évaluer la performance globale d'un test diagnostique.

	Sensibilité		Spécificité		VVP		VPN	
	Valeur	IC95% ^c	Valeur	IC95% ^c	Valeur	IC95% ^c	Valeur	IC95% ^c
Quantiféron	100%	86.6% - 100%	55.6%	36.7% - 73%	46.7%	28.9% - 65.3%	100%	86.6% - 100%
TB1	85.7%	69.2% -94.1%	82.6%	51.3% - 83%	46.1%	29.7% - 63.3%	94.1%	79.7% - 98.4%
TB2	100%	88.6% -100%	82.6%	47.3% - 79.6%	46.6%	30.2% - 63.8%	100%	88.6% - 100%
Sup(TB1 TB2) ^a	100%	88.6% -100%	82.6%	47.3% - 79.6%	46.6%	30.2% - 63.8%	100%	88.6% - 100%
TB1-TB2 ^b	42.8%	26.9% -60.3%	91.3%	35% - 68.7%	21.4%	10.4% - 38.8%	100%	57.2% - 87.0%

Tableau 4: la performance diagnostique du QTF (Sensibilité, Spécificité, VPP et VPN)

^a : La valeur la plus élevée entre TB1 /TB2

^b : Résultat de la différence entre TB2-TB1

^c : Intervalle de confiance à 95%

❖ Quantiféron présente des performances élevées sur tous les critères mesurés :

- **Sensibilité** : 100% (IC95% : 86,6% – 100%), ce qui signifie que le test est très fiable pour identifier les patients atteints de la maladie (aucun faux négatif dans l'échantillon étudié).
- **Spécificité** : 55,6% (IC95% : 36,7% – 73%), ce qui suggère que la capacité du test à identifier les personnes sans la maladie est modérée, avec un taux de faux positifs assez significatif.
- **VPP** : 46,7% (IC95% : 28,9% – 65,3%), indiquant que si un patient est testé positif, la probabilité qu'il ait réellement la maladie est modérée.
- **VPN** : 100% (IC95% : 86,6% – 100%), montrant que si le test est négatif, il est très probable que la personne n'ait pas la maladie (aucun faux négatif dans cet échantillon).

❖ TB1 montre des résultats légèrement moins performants que Quantiféron en termes de sensibilité et de spécificité

- **Sensibilité** : 85,7% (IC95% : 69,2% – 94,1%), ce qui est élevé mais moins parfait que Quantiféron, ce qui signifie qu'il y a un risque modéré de faux négatifs.
- **Spécificité** : 82,6% (IC95% : 51,3% – 83%), ce qui est relativement bon, mais l'intervalle de confiance suggère une certaine variabilité dans sa capacité à identifier correctement les personnes non malades.
- **VPP** : 46,1% (IC95% : 29,7% – 63,3%) et **VPN** : 94,1% (IC95% : 79,7% – 98,4%) montrent que le test est assez fiable pour prédire négativement (VPN élevé), mais que la probabilité de vrais positifs est plus faible que celle de Quantiféron.

- ❖ **TB2** présente des performances similaires à TB1 mais avec une sensibilité parfaite de 100% (IC95% : 88,6% – 100%), ce qui signifie qu'il est très bon pour identifier ceux qui ont la maladie. Toutefois, la spécificité (82,6%, IC95% : 47,3% – 79,6%) et la VPP (46,6%, IC95% : 30,2% – 63,8%) sont encore faibles, avec un potentiel plus élevé de faux positifs.
- ❖ **Sup (TB1 TB2)** (la combinaison des tests TB1 et TB2) offre des performances égales à TB2 en termes de sensibilité et de VPP, mais conserve une spécificité de 82,6% (IC95% : 47,3% – 79,6%), ce qui reste un résultat modéré.
- ❖ **TB1-TB2** (la différence entre TB1 et TB2) est le moins performant en termes de sensibilité (42,8%, IC95% : 26,9% – 60,3%) et VPP (21,4%, IC95% : 10,4% – 38,8%), mais présente une spécificité très élevée de 91,3% (IC95% : 35% – 68,7%), ce qui indique qu'il est bon pour identifier ceux sans la maladie, mais beaucoup moins efficace pour détecter les vrais cas positifs.

DISCUSSION

V. Discussion :

A. Rappel sur la tuberculose :

1. Epidémiologie et physiologie :

a) EPIDEMIOLOGIE :

- **AU MONDE :**

La tuberculose (TB) est une pathologie curable dont la prévention et le traitement efficaces sont avérés, mais elle continue de représenter un défi de santé publique majeur en raison de facteurs tels que l'augmentation des cas résistants aux médicaments, les inégalités d'accès aux soins et les impacts perturbateurs de crises globales comme la pandémie de COVID-19. Néanmoins, au cours de l'année 2022, elle s'est maintenue en tant que seconde cause de mortalité mondiale attribuée à une seule entité infectieuse, après le COVID-19, et a occasionné près de deux fois plus de décès que le VIH/sida. Avec plus de 10 millions de nouveaux cas annuels, la nécessité d'une action urgente pour éradiquer cette épidémie mondiale d'ici 2030 a été unanimement reconnue par les États membres de l'ONU et de l'OMS.

La tuberculose résulte de l'infection par le bacille *Mycobacterium tuberculosis*, propagé par les émissions aériennes des individus malades, notamment par la toux. Environ un quart de la population mondiale aurait été infectée. Le risque de développer la forme active de la maladie est plus élevé dans les deux premières années suivant l'infection, avec une incidence d'environ 5 %, puis diminue considérablement. Bien que certains individus éliminent spontanément l'infection, environ 90 % des cas annuels de tuberculose surviennent chez des adultes, avec une prédominance masculine. Bien que la tuberculose affecte principalement les poumons (tuberculose pulmonaire), elle peut également affecter d'autres organes.

En l'absence de traitement, la mortalité associée à la tuberculose demeure élevée, estimée à environ 50 %. Cependant, grâce aux régimes thérapeutiques recommandés par l'OMS, notamment des antituberculeux sur une durée de 4 à 6 mois, environ 85 % des patients atteints peuvent être guéris. Des traitements plus courts sont également disponibles. La réalisation d'une couverture sanitaire universelle est cruciale pour atteindre cet objectif. (20)

- **AU MAROC :**

La situation épidémiologique de la tuberculose au Maroc se distingue par une fréquence assez élevée de la maladie. Selon les dernières données de l'OMS, le nombre de cas incidents de tuberculose pour l'année 2019 était de 35.000, soit une incidence estimée de 97 nouveaux épisodes de tuberculose pour 100.000 habitants. Pour la même année, le taux de mortalité lié à la tuberculose était de 8,1 pour 100.000 habitants, soit un taux de létalité estimé à 8% et près de 2974 décès incluant les personnes vivant ou non avec le VIH. Ce taux a diminué de 68% par rapport à l'année 1990. (21)

b) PHYSIOLOGIE :

C'est une maladie très contagieuse, le plus souvent pulmonaire (environ 70 % des cas déclarés), dont la transmission se fait par voie aérienne lors d'inhalation d'aérosols contaminés par des bacilles (éternuements, toux, postillons). La dose infectante chez l'homme, de l'ordre de dix bacilles, est d'ailleurs très faible. Des formes extra pulmonaires peuvent également exister, notamment chez les enfants ou les sujets immunodéprimés : ganglionnaires, ostéo-articulaires, urogénitales, méningo-encéphaliques, etc. Tous les organes peuvent être atteints. Elles sont alors non contagieuses. Lors de la primo-infection, généralement asymptomatique, *Mycobacterium tuberculosis* atteint les alvéoles pulmonaires où il est phagocyté par

les macrophages et cellules dendritiques pulmonaires. Ces dernières migrent vers les ganglions drainant pour induire une réponse T spécifique. Après maturation, les lymphocytes T auxiliaires CD4+ et les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ retournent au niveau du site infectieux pour combattre le pathogène (Fig. 1). La réponse immune spécifique de la tuberculose est caractérisée par une coopération réciproque entre les lymphocytes T CD4+ anti- *Mycobacterium tuberculosis* et le macrophage infecté afin d'activer la phagocytose de celui-ci. Elle se traduit en particulier par une forte sécrétion d'interféron g (IFN γ). Du fait de multiples mécanismes d'échappement des bacilles, ces derniers sont séquestrés sous forme dormante dans une structure immunitaire particulière : le granulome. Ainsi, dans 90 % des cas, la prolifération de *Mycobacterium tuberculosis* est contrôlée et le sujet devient porteur d'une infection tuberculose latente (ITL). Le patient est alors asymptomatique.

Dans environ 10 % des cas, et surtout dans les 2 premières années suivant la primo-infection, cette dernière évolue en tuberculose active, appelée tuberculose maladie. En effet, si les réponses immunes ne sont pas assez efficaces, le pathogène, alors non contrôlé, se réplique, induisant des lésions de nécrose et la forme contagieuse et symptomatique de la tuberculose maladie. (22)

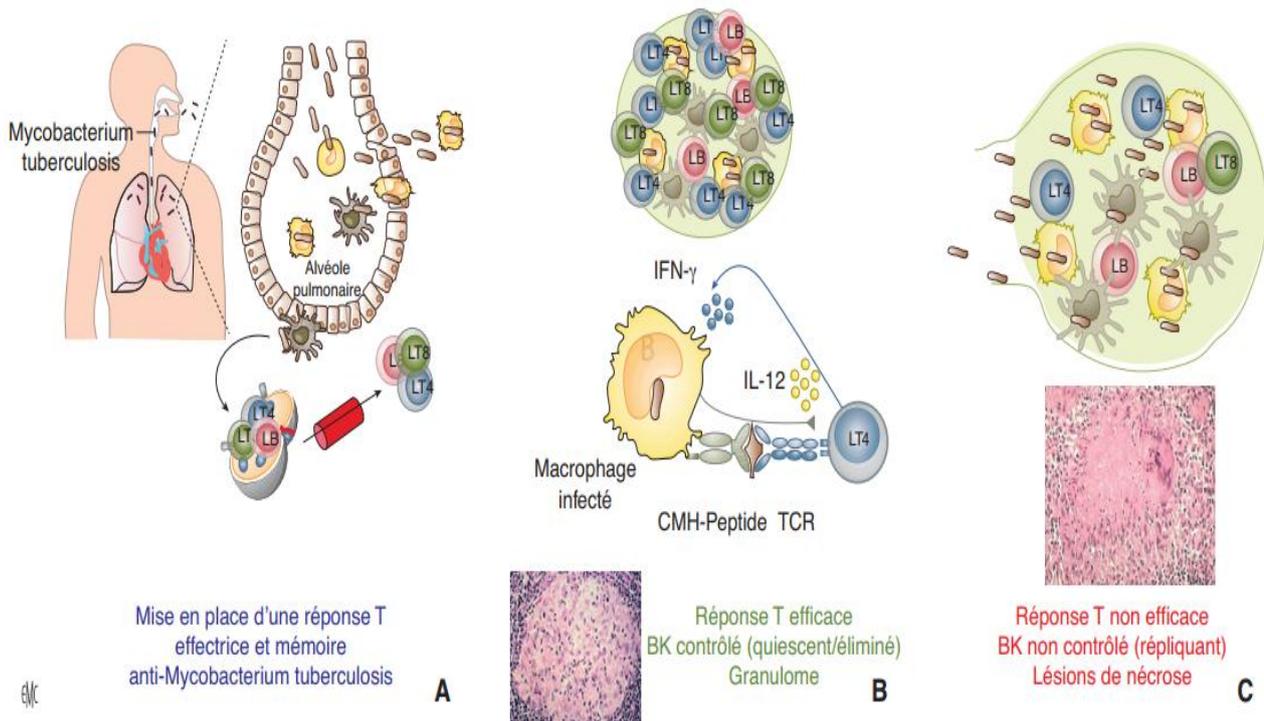


Figure 8 (22) : Physiopathologie de l'infection par Mycobacterium tuberculosis : balance entre le pathogène et les réponses immunes de l'hôte. Le pathogène et les réponses immunes de l'hôte. LT : lymphocytes T ; LB : lymphocytes B ; IFN-g : interféron-g ; IL-12 : interleukine-12 ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; TCR : récepteur des cellules T ; BK : bacille de Koch.

A. Contage tuberculeux. B. Infection tuberculeuse latente. C. Tuberculose maladie.

2. Facteur de risque : (23)

Dans la littérature spécialisée, il est bien documenté que certaines conditions médicales sont associées à un risque accru de développement de la tuberculose active. Ces conditions incluent, entre autres, l'immunosuppression chez les patients infectés par le VIH ou atteints du SIDA, les patients ayant subi une transplantation d'organe et recevant une thérapie immunosuppressive, ceux traités par des médicaments anti-TNF, ainsi que ceux soumis à une corticothérapie à des doses supérieures à 15 mg d'équivalent de prednisolone par jour pendant plus de 2 à 4 semaines. De plus, les patients atteints de cancers, notamment les hémopathies malignes et les tumeurs des voies respiratoires supérieures et du poumon, ainsi que ceux souffrant d'insuffisance rénale chronique et recevant une hémodialyse, présentent un risque accru. D'autres facteurs de risque incluent le diabète, le tabagisme, l'alcoolisme, un âge inférieur à 5 ans, ainsi que certaines pathologies telles que les gastrectomies, les jéjuno-iléostomies et l'antracosisilicose. Il convient de noter que l'impact de ces facteurs sur le risque de progression vers la tuberculose peut varier considérablement d'un individu à l'autre.

Conditions	OR ou RR
<i>Immunosuppression</i>	
- VIH positif et intradermo positive	50-110
- Sida	110-170
- Transplantation organe solide et traitement immunosuppresseur	20-74
- Anti-TNF	
->15 mg d'équivalent prednisolone pendant plus de 2-4 semaines	1.5-17
	4.9
<i>Cancer</i>	4-8
- Hémopathie maligne(leucémies, lymphomes)	16
- Tumeurs tête et cou et cancer poumon	2.5-6.3
<i>Gastrectomie</i>	2.6
<i>Jejunoileostomi (bypass)</i>	27-63
<i>Anthraco-silicose</i>	30
<i>Insuffisance rénale chronique/ hémodialyse</i>	10-25
<i>Diabète</i>	2-3.6
<i>Tabagisme</i>	2-3
<i>Alcoolisme</i>	3
<i>Age < 5 ans</i>	2-5

Tableau 5: Facteurs de risque de progression vers une tuberculose Maladie

3. Diagnostic et traitement :

a) Diagnostic

La tuberculose représente une préoccupation majeure en matière de santé publique. Une modification notable du profil épidémiologique a été observée, mettant en avant la prévalence croissante de la tuberculose extra-pulmonaire. Les manifestations cliniques doivent être cohérentes avec les résultats des examens complémentaires, étant donné que le diagnostic définitif repose nécessairement sur des analyses bactériologiques et/ou histologiques.

(1) Clinique :

Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire est généralement considéré en présence d'un contexte épidémiologique pertinent, accompagné de symptômes généraux et respiratoires, parfois associés à des manifestations extra-respiratoires, ainsi que des anomalies radiologiques caractéristiques. En revanche, les localisations extra-pulmonaires posent souvent plus de difficultés diagnostiques en raison de la diversité de leurs présentations cliniques.

- Signes généraux : (24)

Les signes généraux se caractérisent par :

- Une fièvre généralement modérée, souvent plus prononcée la nuit. Dans certaines formes sévères, elle peut présenter des variations avec des frissons.
- Les sueurs nocturnes sont fréquentes, particulièrement dans les stades avancés de la maladie.
- Une altération de l'état général (AEG) est courante mais souvent sous-estimée par les patients. Dans les formes graves, une perte de poids dépassant 10 kg peut être observée.

– L'anorexie et l'asthénie, présentes fréquemment dans les stades avancés de la tuberculose, peuvent constituer les seuls signes de la maladie.

- **Signes clinique respiratoires** : (25)

Les manifestations fonctionnelles respiratoires comprennent :

– Une toux de fréquence croissante sur plusieurs semaines, souvent réfractaire aux traitements symptomatiques, avec possibilité de production d'expectorations.

– Bien que rares (dans environ 10 % des cas), les hémoptysies suscitent une inquiétude chez le patient et peuvent rapidement orienter le diagnostic.

– La dyspnée est un marqueur de l'évolution avancée de la maladie.

– Les douleurs thoraciques sont peu courantes.

La persistance de ces symptômes pendant plus de trois semaines, qu'ils soient ou non traités de manière symptomatique, devrait éveiller les soupçons diagnostiques et justifier la prescription d'une radiographie thoracique.

Cependant, l'examen clinique du thorax peut souvent révéler peu d'anomalies significatives, en dépit de l'importance des signes cliniques et radiologiques.

- **Signes extra respiratoires** : (25)

Un examen clinique approfondi peut parfois être nécessaire pour détecter les localisations extra-pulmonaires de la tuberculose, qui présentent une variété de signes dépendant de leur emplacement :

– **Localisation pleurale** : toux sèche, douleur de type pleurétique, dyspnée.

– **Localisation ganglionnaire** : présence d'adénopathies non douloureuses, non inflammatoires, souvent cervicales, pouvant évoluer vers un ramollissement et une fistulisation.

– **Localisation rachidienne** : début insidieux, douleurs rachidiennes d'abord mécaniques puis inflammatoires, généralement dorsales, associées à un déficit neurologique.

– **Localisation ostéo-articulaire** : arthrite subaiguë progressant typiquement de manière mono-articulaire au niveau des grandes articulations.

– **Localisation méningo-encéphalique** : présence de syndrome méningé, d'obnubilation et de déficits focaux.

– **Localisation uro-génitale** : plus fréquente chez les hommes, avec atteinte simultanée des voies urinaires et génitales.

– **Localisation péritonéale** : évolution progressive vers une ascite fébrile accompagnée d'une altération de l'état général.

– **Localisation gastro-intestinale** : présence de douleurs abdominales, anorexie, vomissements, troubles du transit, souvent située au niveau iléo-caecal, mais non spécifiques.

– **Localisation péricardique** : douleur rétro-sternale associée à de la fièvre et à une dyspnée.

– **Localisation oculaire** : souvent non spécifique, comprenant parfois une uvéite granulomateuse ou des tuberculomes choroïdiens.

– **Autres** : variété de manifestations en fonction de la localisation tuberculeuse spécifique.

(2) PARACLINIQUE :

(a) RADIOLOGIQUE :

L'indication de l'imagerie radiologique est déterminée en fonction de la localisation ou de l'organe soupçonné d'être affecté par la tuberculose. Cette démarche comprend habituellement la réalisation d'une radiographie standard ou d'une tomodensitométrie pour les atteintes intra-thoraciques, abdominales ou ostéo-articulaires, tandis que l'exploration par échographie cardiaque est préconisée pour les cas de tuberculose péricardique.

(b) BACTERIOLOGIQUE :

La détection du bacille de Koch implique l'utilisation de divers moyens, dont la sensibilité et la spécificité sont continuellement améliorées grâce aux progrès technologiques. Le choix entre ces moyens dépend principalement du site de la tuberculose, de la disponibilité des ressources et de leur contribution au diagnostic formellement positif. (26)

(i) EXAMEN DIRECT : (27)

La confirmation du diagnostic de tuberculose repose systématiquement sur des méthodes bactériologiques. Traditionnellement, elle consiste à identifier la présence de bacilles acido-alcoolorésistants (BAAR) lors d'un examen microscopique et à cultiver les bacilles tuberculeux sur des milieux de culture spécifiques. La microscopie optique classique après coloration au Ziehl-Neelsen ou à l'auramine (microscopie à fluorescence) est une méthode rapide, économique et relativement spécifique, particulièrement dans les régions où l'incidence de la maladie est élevée. Cependant, sa sensibilité par rapport à la culture peut varier de 50 à 80%.

(ii) **CULTURE** : (26)

Le diagnostic de la tuberculose, qu'elle soit pulmonaire ou extra pulmonaire, repose principalement sur la culture, considérée comme la méthode de référence ou le gold standard, avec une sensibilité variant de 60 à 90 % et une spécificité de 100 %. La culture permet de détecter les formes de tuberculose à microscopie négative, notamment la tuberculose extra pulmonaire, où le diagnostic est souvent difficile par examen direct. De plus, elle offre la possibilité d'effectuer un antibiogramme. Traditionnellement, la culture sur milieu solide de Lowenstein Jensen est utilisée, mais sa lenteur (3 à 8 semaines) constitue un inconvénient. L'utilisation de systèmes de cultures sur milieux liquides permet de réduire considérablement le temps de détection à environ 10 jours, tout en permettant un test plus rapide de la sensibilité aux antituberculeux.

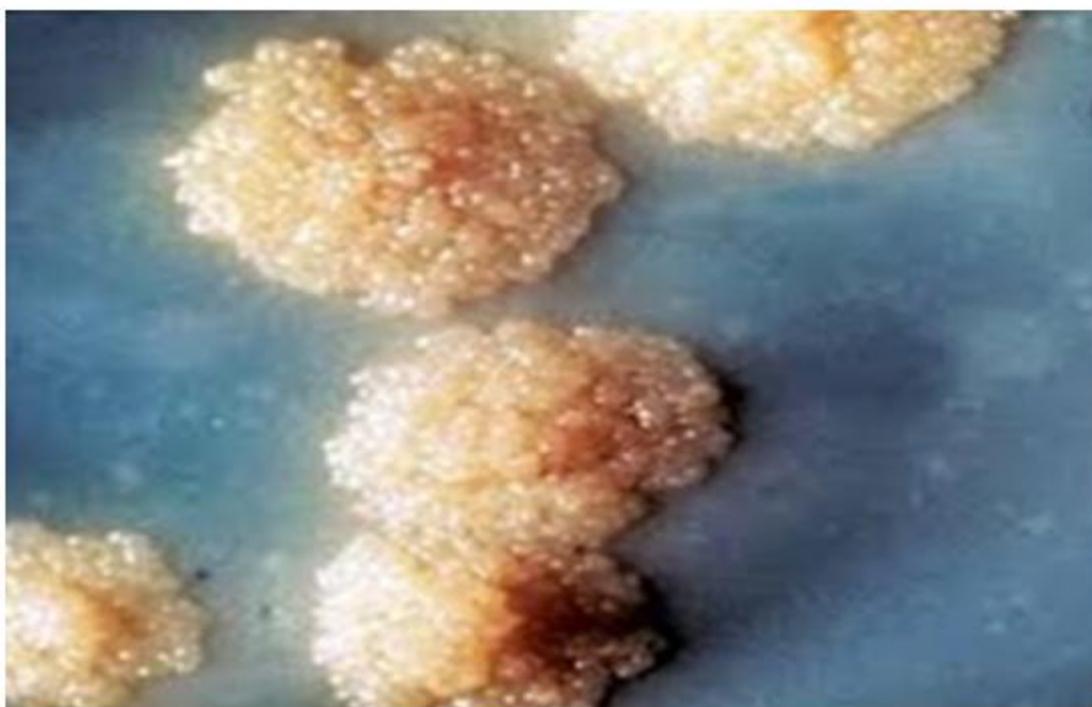


Figure 9 : Colonies jaunes rugueuses de Mycobacterium tuberculosis en culture sur milieu solide. (26)

(iii) HISTOLOGIE : (26)

Les biopsies réalisées sous fibroscopie, cœlioscopie, coloscopie ou laparotomie peuvent cibler divers sites anatomiques tels que la muqueuse bronchique, la plèvre, le foie, les ganglions lymphatiques, le péritoine ou l'iléon.

L'examen macroscopique de ces prélèvements peut parfois suggérer le diagnostic, notamment en présence de caractéristiques telles que des granulations ou des adhérences.

L'analyse microscopique revêt une importance capitale dans la confirmation du diagnostic, en mettant en évidence la présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires accompagnés de nécrose caséuse, des éléments évocateurs de la tuberculose. Cependant, il est à noter que ces caractéristiques, bien que spécifiques de la tuberculose, ne sont pas exclusivement pathognomoniques, ce qui signifie qu'elles peuvent également être observées dans d'autres conditions pathologiques.

(iv) Biologie Standard : (28)

La numération formule sanguine ainsi que les analyses biochimiques de routine présentent généralement des valeurs dans les limites de la normale lors de la tuberculose pulmonaire. Toutefois, on observe une élévation de la protéine C-réactive chez environ 85 % des patients. Dans les stades avancés de la maladie, une anémie normocytaire, une hyperleucocytose ou une monocytose peuvent être constatées. De plus, une hyponatrémie, souvent attribuable à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique ou à une insuffisance surrénalienne, peut être observée. L'hypo albuminémie accompagnée d'une hypergammaglobulinémie peut se manifester ultérieurement.

(v) Test immunologique : (voir chapitre B)

- Intradermoréaction à la tuberculine IDR
- Quantiferon®-TB Gold Plus
- T-SPOT®-TB
- LIOFeron® TB/ITL

(vi) Technique de biologie moléculaire :

Les avancées technologiques dans la mise en évidence de la tuberculose se concentrent largement sur l'application de techniques de biologie moléculaire. Ces méthodes permettent non seulement une détection plus rapide et plus précise du bacille de Koch, mais également une évaluation rapide des résistances aux agents antimicrobiens utilisés dans le traitement de la maladie.

1) Technique d'amplification génique, la Polymérase Chain réaction (PCR) :

Ces méthodes de détection et d'amplification sélective de séquences nucléiques spécifiques du complexe *Mycobacterium tuberculosis* démontrent une sensibilité élevée, variant de 95 à 100 % en présence d'un examen microscopique positif et de 50 à 70 % en cas de résultats négatifs à la bacilloscopie. Leur spécificité moyenne est de 97 %.

Elles nécessitent uniquement la présence d'une molécule d'ADN ou d'ARN par échantillon pour détecter le *Mycobacterium tuberculosis*, reflétant ainsi leur seuil de sensibilité élevé. Cependant, ces techniques ne permettent pas de distinguer les bacilles tuberculeux vivants des inactifs, ni de mesurer le niveau de contagiosité, et elles ne sont pas capables d'identifier certaines mutations. Bien qu'elles présentent une meilleure efficacité sur les échantillons respiratoires, elles comportent un risque

significatif de résultats faussement négatifs dans le contexte des tuberculoses extra pulmonaires. (29)

Un résultat négatif ne peut exclure le diagnostic de tuberculose.

Les techniques de biologie moléculaire offrent des délais de résultats considérablement réduits par rapport aux méthodes conventionnelles, telles que les cultures. Elles représentent donc un outil précieux pour détecter les souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes à la rifampicine, à l'isoniazide et aux antibiotiques de deuxième ligne. Cette capacité à identifier ces résistances est un indicateur significatif de la multi résistance (MDR), ce qui permet une initiation précoce d'un traitement approprié. (30)

Toutefois, ces méthodes de biologie moléculaire, bien qu'elles soient rapides et fiables, ne peuvent actuellement pas remplacer la culture et ne sont pas encore largement adoptées dans tous les pays. Par conséquent, les méthodes bactériologiques traditionnelles demeurent la norme pour le diagnostic de la tuberculose. (27)

2) Xpert MTB/RIF (Genexpert) :

Cette PCR en temps réel automatisée permet la détection du *Mycobacterium tuberculosis* et des mutations les plus courantes, notamment la résistance à la rifampicine, en moins de 2 heures. Sa sensibilité dépasse 95 % pour les échantillons respiratoires avec un résultat d'examen direct positif, et varie de 65 à 77 % en cas de résultat négatif à l'examen microscopique. Ceci peut être attribué au processus d'extraction automatique des acides nucléiques dans la cartouche, éliminant ainsi toute perte ou contamination d'ADN. Sa spécificité est élevée, allant de 97 % à 100 %. Dans le cas de la tuberculose extra pulmonaire, cette méthode présente une

sensibilité de 77,3 % et une spécificité de 98,2 %. Une meilleure détection est observée dans les échantillons d'urine et de selles, avec une sensibilité proche de 100 %, par rapport à celle des tissus, qui est de 69 %. Néanmoins, un résultat négatif au test Genexpert ne permet pas d'exclure le diagnostic de tuberculose. (29)

(3) INDICATION : (29)

En pratique, les choix des divers tests de confirmation du diagnostic de tuberculose dépendent de plusieurs variables, notamment de la forme et de l'emplacement de la maladie (voir Tableau 1).

L'examen microscopique reste l'option privilégiée en cas de suspicion de tuberculose active, en raison de sa rapidité, de sa disponibilité et de son coût modéré. Dans les cas de tuberculose pauci bacillaire, la culture demeure l'examen indispensable et la référence.

Les tests d'amplification génique sont recommandés en deuxième intention lorsque les symptômes cliniques et les résultats radiologiques évoquent fortement une tuberculose mais que l'examen microscopique est négatif. Ils sont également préconisés en première intention en présence d'un soupçon de tuberculose multi résistante, ou lorsque l'identification du *Mycobacterium tuberculosis* est nécessaire chez les patients VIH-positifs et chez les enfants. En l'absence de référence pour le diagnostic de la tuberculose latente, les tests IGRA ne doivent être utilisés que pour diagnostiquer la tuberculose latente et exclusivement en vue d'un traitement. Le Tableau 1 synthétise les indications des principaux tests de diagnostic de la tuberculose.

Tableau 6 : Indications des principales techniques de diagnostic (29)

Formes cliniques	Examen microscopique	Culture milieu liquide	Culture milieu solide	Amplification génique	IGRA
TBC bacillifère active	+++	++	++	+	—
TBC extrapulmonaire	(+)	+++	++	+	—
TBC et immunodépression/VIH	(+)	+++	++	+	—
TBC de l'enfant	(+)	+++	++	+	+
Suspicion TBC MDR	(+)	++	++	+++	—
TBC latente	—	—	—	—	++

TBC : tuberculose ; +++ : principal outil de diagnostic ; ++ : intérêt certain ; (+) : nécessaire mais peu contributif ; + : test complémentaire.

b) TRAITEMENT : (23)

Depuis la découverte de la streptomycine en 1943, le traitement de la tuberculose a subi une stagnation notable pendant au moins 35 à 45 ans, à l'exception des adaptations nécessaires pour contrer les souches multi résistantes. Ce traitement repose sur une quadrithérapie initiale comprenant l'isoniazide, la rifampicine, la pyrazinamide et l'éthambutol, suivie d'une bithérapie avec la rifampicine et l'isoniazide. Chaque antibiotique de cette combinaison exerce un effet différentiel, visant des aspects spécifiques de la physiologie bactérienne et de l'environnement de l'hôte.

1. **Isoniazide (INH)** : L'isoniazide (INH) démontre une action bactéricide significative, réduisant la charge microbienne de plus de 92% en l'espace de 48 heures. Cette capacité commence à se manifester à partir d'une posologie de 18 mg par jour, atteignant son efficacité maximale lorsqu'administrée à une dose croissante jusqu'à 300 mg par jour. Cependant, l'exclusion de l'isoniazide d'un schéma thérapeutique contre la tuberculose peut entraîner un délai dans la normalisation des expectorations.
2. **Rifampicine** La rifampicine exerce son activité sur les trois stades de multiplication bactérienne précédemment décrits. Elle agit en tant qu'agent bactéricide, ciblant les bactéries à métabolisme rapide et ralenti. Son intégration

dans le traitement a été associée à une réduction du risque de rechute après six mois, passant de 6 à 3%. Néanmoins, l'exclusion de la rifampicine peut entraîner une prolongation du traitement jusqu'à 18 mois.

3. **Pyrazinamide** : La pyrazinamide présente initialement une activité bactéricide limitée au début du traitement. Il est essentiel de comprendre l'impact différencié des agents antituberculeux sur les bacilles, qu'ils se multiplient rapidement ou lentement, dans des environnements acides ou neutres. La pyrazinamide se distingue principalement par son efficacité contre les bacilles à multiplication lente, notamment dans les macrophages à pH acide, mais elle montre une activité pratiquement nulle sur les bacilles à multiplication lente dans un environnement neutre, tel que les foyers caséux.

Cependant, grâce à son efficacité bactéricide en milieu acide, la pyrazinamide a contribué à une diminution du risque de rechute après six mois de traitement, le réduisant de 22 à 8%. Par conséquent, exclure la pyrazinamide du traitement peut prolonger la durée de celui-ci jusqu'à 9 mois.

4. **Éthambutol** L'éthambutol exerce une faible influence sur les divers stades de croissance bactérienne, se concentrant principalement sur la prévention de l'émergence de bacilles résistants à l'isoniazide. Son mécanisme d'action est bactériostatique, ce qui le rend particulièrement pertinent en cas de présence de souches de bacilles insensibles à l'isoniazide.

Le protocole thérapeutique standard implique une **quadrithérapie** initiale de deux mois, combinant l'isoniazide, la rifampicine, la pyrazinamide et l'éthambutol, suivie d'une **bithérapie** de quatre mois avec l'isoniazide et la rifampicine.

Des schémas intermittents sont également disponibles, comprenant une quadrithérapie quotidienne pendant deux mois, suivie d'une phase de continuation avec une prise trihebdomadaire d'isoniazide et de rifampicine.

Il convient de souligner que ces schémas intermittents sont exclusivement destinés à la phase d'entretien et ne doivent pas être utilisés chez les patients immunodéprimés, notamment les personnes vivant avec le VIH.

En ce qui concerne le traitement des tuberculoses extra-pulmonaires, le schéma thérapeutique est similaire à celui de la tuberculose pulmonaire, notamment en ce qui concerne la combinaison des médicaments.

Tableau 7 : Dosage des antituberculeux standard chez l'enfant et l'adulte en administration quotidien et intermittent (31)

Médicament	Dosage journalier		Dosage intermittent (3×/sem.)	
	Enfant	Adulte	Enfant	Adulte
Isoniazide	5 mg/kg max. 300 mg	5 mg/kg max. 300 mg	10 mg/kg max. 900 mg	10 mg/kg max. 900 mg
Rifampicine	10 mg/kg	10 mg/kg max. 600 mg	10 mg/kg max. 600 mg	10 mg/kg max. 600 mg
Pyrazinamide	25–30 mg/kg	25–30 mg/kg max. 2 g	40 mg/kg max. 2 g	40 mg/kg max. 2 g
Ethambutol	15 mg/kg	15 mg/kg	30 mg/kg max. 2 g	30 mg/kg max. 2 g

➤ **Traitement adjuvant ; (23)**

Les compléments médicamenteux comprennent l'utilisation de **la pyridoxine**, également appelée **vitamine B6**, prescrite à des doses de 20 mg par jour ou de 250 mg par semaine pour prévenir la neuropathie périphérique causée par l'isoniazide. Bien que son administration soit habituelle en pratique, elle peut être évitée dans certaines situations. Son utilisation est particulièrement recommandée pour les

groupes à risque tels que les femmes enceintes ou allaitantes / les personnes alcooliques/ âgées/ dénutries / diabétiques/ d'insuffisance rénale/ infectées par le VIH / les nourrissons allaités. Pendant la grossesse, la dose recommandée est légèrement augmentée à 25 mg par jour.

Il est également crucial d'administrer de **la vitamine K** aux femmes enceintes au cours des deux dernières semaines de gestation, à raison de 10 mg par jour, ainsi qu'aux nouveau-nés, à une dose de 1 mg par jour, pour prévenir les risques hémorragiques.

Les femmes allaitantes atteintes de tuberculose doivent recevoir un traitement complet, y compris une quadrithérapie standard. Il est primordial d'initier rapidement le traitement pour éviter la transmission de la maladie au nourrisson, surtout dans les régions en développement où l'allaitement maternel est courant. Avant de poursuivre l'allaitement, il est essentiel d'exclure une tuberculose active chez l'enfant et de lui administrer un traitement préventif à base d'isoniazide pendant six mois, suivi ultérieurement de la vaccination par le BCG.

Les corticoïdes sont indiqués dans les cas de méningites tuberculeuses et de péricardites. Chez les enfants, ils peuvent être utilisés dans les formes de tuberculose miliaire ou lorsque des ganglions médiastinaux compressent le diamètre bronchique de plus de 50 %. Ils sont également utilisés dans les syndromes de restauration immunitaire chez les patients sous traitement antirétroviral. Lorsqu'ils sont associés à la rifampicine, il est recommandé d'augmenter la dose de corticoïdes à 1,5 mg/kg par jour.

➤ **Traitement de la tuberculose latente :**

Il est bien établi que la tuberculose active ne représente qu'une fraction visible du spectre global de la maladie tuberculeuse. En effet, la prévalence prédominante de cette maladie réside dans sa forme latente. La transition d'une tuberculose latente à une tuberculose active dépend de divers paramètres tels que l'immunosuppression, l'âge et la charge mycobactériennes. De plus, certaines conditions cliniques augmentent le risque de progression vers une tuberculose active par rapport à une forme latente (voir Tableau 1). Le dépistage efficace de la tuberculose latente repose sur l'utilisation combinée de l'intradermoréaction (test de Mantoux) et des tests d'interféron gamma (iGRA).

Diverses options thérapeutiques ont été suggérées pour le traitement de la tuberculose latente. Le régime conventionnel implique l'utilisation d'isoniazide pendant une période de 6 à 9 mois, avec une préférence pour une durée de traitement de 9 mois. Une alternative consiste en l'association de rifampicine et d'isoniazide pendant 3 à 4 mois, ou l'utilisation de rifampicine seule pendant la même durée. Une autre approche thérapeutique consiste en une association hebdomadaire de rifampicine et d'isoniazide pendant trois mois.

Tableau 8 : traitement de la tuberculose latente

Régime	durée	dose
Isoniazide	6 à 9 mois	5 mg/kg maximum 300 mg/j
rifampicine	3 à 4 mois	10 mg /Kg maximum 600mg/j
Rifampicine plus Isoniazide	3 à 4 mois	Rifampicine 10 mg /Kg maximum 600mg/j et Isoniazide 5 mg/kg maximum 300 mg/j
Rifapentine plus Isoniazid/ semaine	3 mois	Rifapentine 15 à 30 mg/kg maximum 900 mg /sem ou Isoniazide 15 mg/kg maximum 900 mg/sem

B. Intérêt clinique des test « interféron g–release Assay » :

Les progrès en génomique ont permis de séquencer intégralement *Mycobacterium tuberculosis* et d'identifier des régions génétiques distinctives, notamment RD1 à RD14, qui différencient ce pathogène d'autres mycobactéries. Ces régions codent pour des protéines spécifiques, telles que CFP-10 et ESAT-6, qui jouent un rôle central dans la réponse immunitaire et la production d'interféron gamma (IFN-gamma).

Ces découvertes ont conduit au développement des tests Interféron Gamma Release Assay (IGRA), conçus pour détecter spécifiquement les lymphocytes T mémoires effecteurs de *M. tuberculosis*. Ces tests consistent à stimuler *in vitro* les lymphocytes T à l'aide d'antigènes spécifiques à *M. tuberculosis* et à mesurer la production d'IFN-gamma par des méthodes comme l'enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA) ou l'ELISPOT. Les IGRA se distinguent par leur spécificité élevée, leur reproductibilité accrue et leurs résultats quantitatifs, garantissant une interprétation standardisée et fiable des réponses immunitaires spécifiques au *Mycobacterium tuberculosis*. (22)

1. Methodologie :

Les tests IGRA (Interféron-Gamma Release Assay) constituent des outils de dépistage indirect de la tuberculose latente, basés sur la détection des lymphocytes T mémoires effecteurs spécifiques de *M. tuberculosis* après une stimulation *in vitro*. Parmi les tests les plus répandus figurent le Quantiferon®-TB Gold Plus (basé sur un test Elisa, développé par Qiagen) et le T-SPOT®-TB (utilisant la technologie ELISPOT, développé par Oxford Immunotec). Bien que ces deux tests soient principalement mentionnés dans cet article, d'autres kits sont également disponibles sur le marché,

notamment le TB-Feron® (de SD Biosensor), le LIOFeron® (de Menarini), le VIDAS® TB-IGRA (de Biomérieux) et le Liaison® QTF-TB Gold Plus (de Diasorin)

a) Quantiféron®-TB Gold Plus (32)

• PRINCIPE :

Le principe du Quantiféron-TB Gold Plus (QTF-Plus) repose sur la mesure des réponses immunitaires à médiation cellulaire (CMI) aux antigènes peptidiques mimant les protéines mycobactériennes, telles que l'ESAT-6 et le CFP-10. Les individus infectés par des organismes du complexe M. tuberculosis présentent généralement dans leur sang des lymphocytes capables de reconnaître ces antigènes mycobactériens, entre autres. Ce processus de reconnaissance entraîne la production et la sécrétion de la cytokine IFN γ . La base de ce test réside dans la détection et la quantification ultérieure de l'IFN γ .

Jusqu'à présent, seules les cellules CD4 ont été examinées par les IGRAs. Cependant, le nouveau test QTF-Plus étend son champ d'action en incluant non seulement la réponse des cellules CD4, mais également celle des cellules CD8, car ces dernières ne s'activent et ne sécrètent de l'IFN γ qu'en présence d'une infection récente ou d'une maladie active.

1 st generation QuantiFERON®-TB	2 nd generation QuantiFERON®-TB Gold (liquid antigen)	3 rd generation QuantiFERON®-TB Gold (QFT® in tube)	4 th generation QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT®-Plus)
2001: FDA approval	2004: FDA approval	2007: FDA approval	Q4 2014: CE-IVD 2017: FDA approved
<ul style="list-style-type: none"> Measured cell-mediated immunity to tuberculin purified protein derivative (PPD) Breakthrough: TST becomes a blood test 	<ul style="list-style-type: none"> "Liquid antigen" version Antigens specific for <i>M.tb</i> with 99% specificity Clinical benchmark: No cross reactivity with BCG 	<ul style="list-style-type: none"> Logistical advantage – remote incubation Lab benchmark: Scalable and easily automated >1200 peer reviewed publications >30 million tests sold 	<ul style="list-style-type: none"> Addition of patented CD8 antigens – potential biomarker of intracellular TB burden New flexible blood draw options
			

Figure 10 : différents génération des tests Quantiféron (Cellestis Limited, Canergie, Australia)

• TECHNIQUE :

Le test QFT-Plus est un test sanguin simple de dépistage de la tuberculose en laboratoire qui comporte les étapes suivantes :

Prélever du sang total, en utilisant l'une des deux options suivantes :

- Prélèvement direct : Prélever 1 ml de sang total directement dans chacun des quatre tubes de prélèvement sanguin QFT-Plus et le conserver à température ambiante jusqu'à 16 heures avant l'incubation.
- Tube unique au lithium héparine : Prélever au moins 5 ml de sang dans un seul tube de prélèvement sanguin contenant de l'héparine de lithium comme anticoagulant. Le sang prélevé dans un seul tube de lithium-héparine peut être conservé à température ambiante ou au réfrigérateur jusqu'à 53 heures avant d'être transféré dans des tubes QFT-Plus et incubé.

-
- Remarque : le QFT-Plus comporte 4 tubes de prélèvement sanguin : Nil, TB1, TB2 et Mitogen. Prélever 1 ml de sang total dans chaque tube.
 - Un tube « Nil », ne contenant pas d'antigène.
 - Un tube « TB1 », contenant des fractions de peptides de longue taille permettant la stimulation des lymphocytes T auxiliaires CD4 +.
 - Un tube « TB2 » contenant, lui, en plus, des peptides de courte taille permettant la stimulation à la fois des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ et des T CD4 +.
 - Enfin un tube « mitogène », contenant un activateur lymphocytaire non spécifique.
 - Incuber pendant 16 à 24 heures à 37 °C.
 - Détecter l'IFN γ libéré dans le plasma prélevé par ELISA.
 - Analyser les résultats à l'aide du logiciel d'analyse QFT-Plus.
 - Se référer à la notice d'utilisation pour un mode d'emploi détaillé.

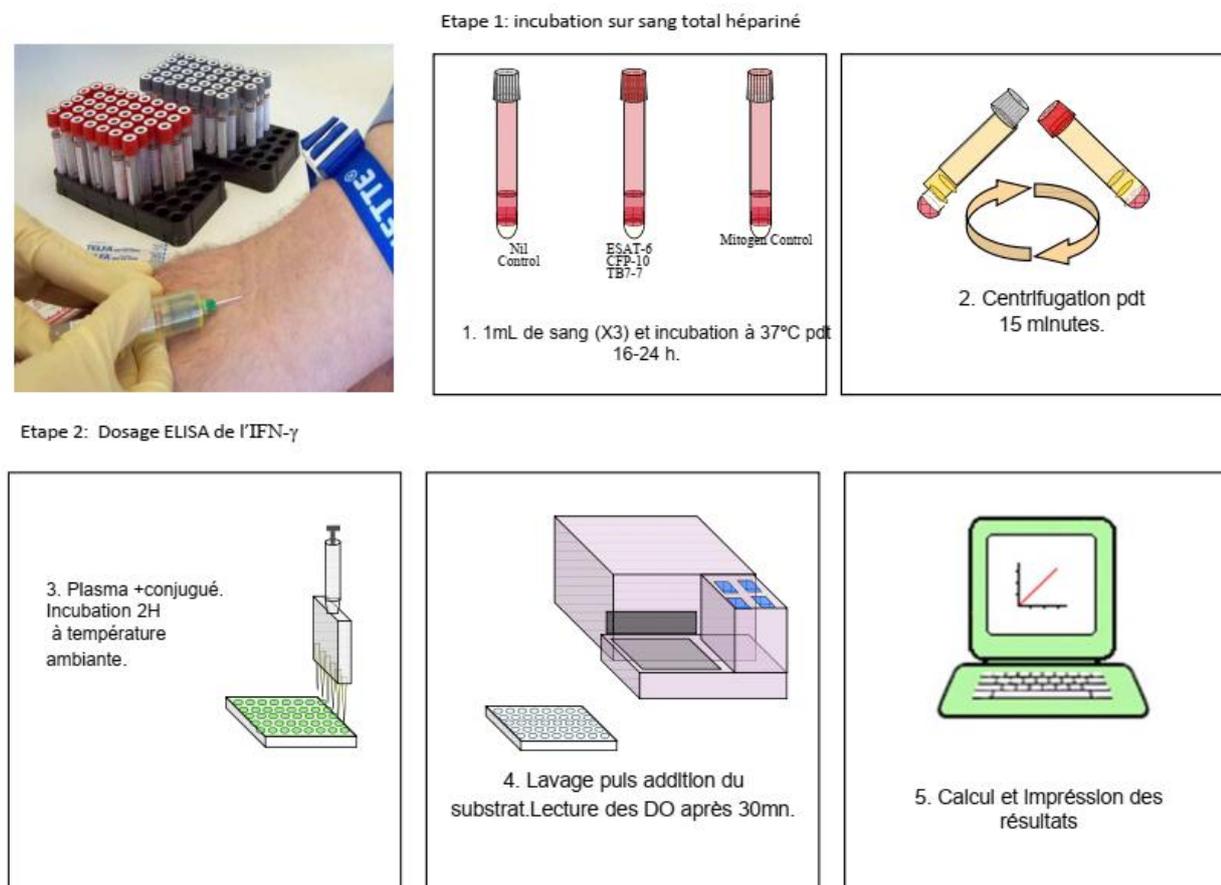


Figure 11: Méthodologie pour la réalisation du Quantiféron-TB®-Plus (33)

- **Résultats :**

Le test QTF-Plus offre des résultats classés en trois catégories : positif, négatif ou indéterminé. Le seuil de positivité est préalablement défini par le fabricant à 0,35 UI/ml (pour TB1-nul et/ou TB2-nul \geq 0,35 UI/ml).

<u>Nul</u> [UI/mL]	<u>Antigène TB moins Nul</u> [UI/mL]	<u>Mitogène moins Nul</u> [UI/mL] ¹	Résultat QFT	Rapport/Interprétation
≤ 8,0	< 0,35	≥ 0,5	Négatif	Infection au <i>M. tuberculosis</i> Improbable
	≥ 0,35 et < 25% de la valeur nulle	≥ 0,5		
	≥ 0,35 et ≥ 25% de la valeur nulle	n'importe lequel	Positif²	Infection au <i>M. tuberculosis</i> probable
	< 0,35	< 0,5	Indéterminé³	Résultats sont indéterminés pour la réponse à l'antigène TB
≥ 0,35 et < 25% de la valeur nulle	< 0,5			
> 8,0 ⁴	n'importe lequel	n'importe lequel		

Tableau 9: d'interprétation du résultat du QTF-Plus (33)

➤ Lorsque le test **QTF est positif**, deux scénarios sont envisagés :

- Un résultat "vrai positif" révèle la présence dans le sang de lymphocytes T mémoires (CD4 et/ou CD8) spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*. Si la réactivité du TB2 est plus prononcée que celle du TB1, cela peut indiquer une exposition récente à la tuberculose ou une maladie active.

- Un résultat "faux positif" est rare et peut être le résultat de cas exceptionnels de colonisation ou d'infection par des mycobactéries atypiques partageant les gènes ESAT 6 et CFP10 avec *M. tuberculosis*, telles que *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum* ou *Mycobacterium szulgai*.

➤ Lorsque le test **QTF est négatif**, deux possibilités sont envisagées :

- Un résultat "vrai négatif" indique l'absence d'infection par *Mycobacterium tuberculosis*.

– Un résultat "faux négatif" peut résulter d'une exposition très ancienne à *Mycobacterium tuberculosis*, entraînant une diminution de la réponse immunitaire mémoire. Cela peut être observé en cas d'immunodépression acquise ou de modification du répertoire antigénique impliqué dans les réponses immunitaires mémoires spécifiques.

➤ Lorsque le test **QTF est indéterminé**, deux situations sont possibles :

– Si le résultat du tube de contrôle nul est positif, cela indique une activation *in vivo* du système immunitaire, entraînant une sécrétion spontanée d'IFN γ .

– Si le résultat du tube mitogène est négatif, cela suggère une incapacité du système immunitaire à développer une réponse lymphocytaire T fonctionnelle.

b) **T-SPOT®-TB** :

- **Principe** :(22)

Le prélèvement sanguin est effectué sur un tube hépariné classique. Le laboratoire procède à la séparation des cellules mononuclées (CMN) par gradient de densité. Ces cellules mononuclées (CMN) sont ensuite incubées pendant 16 à 20 heures dans des puits de culture dont les fonds sont recouverts d'anticorps monoclonaux anti-IFN γ adsorbés sur une membrane. Chaque test individuel comprend quatre conditions de culture :

– Un puits négatif contenant uniquement les cellules.

– Un puits A contenant un panel d'antigènes simulant ESAT-6.

– Un puits B contenant un panel d'antigènes simulant CFP-10.

– Un puits positif contenant de la phytohémagglutinine (PHA).

L'interféron-gamma (IFN γ) sécrété par les lymphocytes T effecteurs en réponse à l'activation est détecté par une technique ELISPOT. L'interféron-gamma (IFN γ) sécrété est capturé par les anticorps spécifiques présents sur la membrane au fond du puits. À la fin de la stimulation, les cellules mononuclées (CMN) sont éliminées et un second anticorps anti-IFN γ , conjugué à la phosphatase alcaline et dirigé contre un épitope différent, est ajouté. Cet anticorps se fixe sur la cytokine capturée à la surface de la membrane. Après lavage, un substrat soluble est ajouté. Ce substrat, clivé par l'enzyme liée, forme un spot de précipité insoluble au site de la réaction. Chaque spot représente l'empreinte d'une cellule T sécrétrice d'interféron-gamma (IFN γ), et leur nombre permet de mesurer la quantité de cellules T effectrices spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* dans le sang.

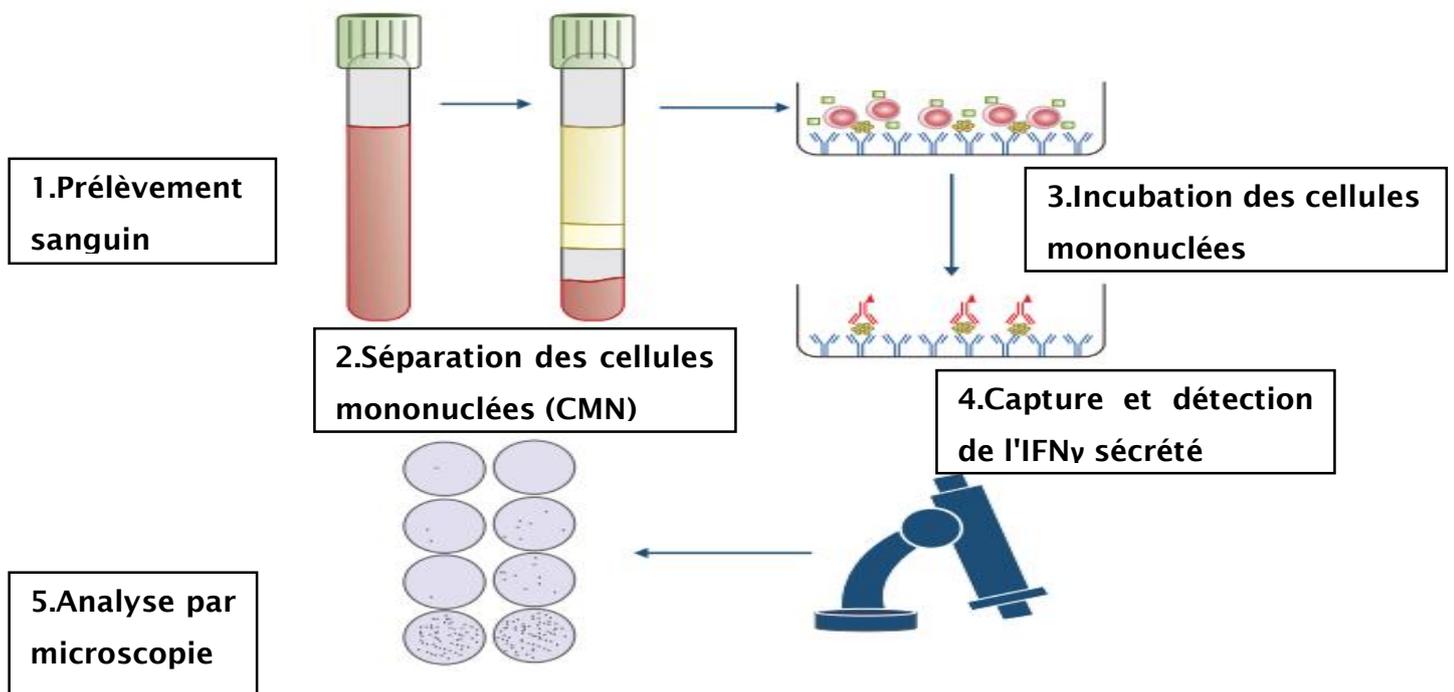


Figure 12: Méthodologie pour la réalisation du T-SPOTS-TB

- **RESULTAS :**

Résultat Négatif :

– Si le nombre de spots dans les puits A et B (contenant les antigènes ESAT-6 et CFP-10) est inférieur au seuil de positivité.

– Cela indique que le patient n'a pas une infection active ou latente par *Mycobacterium tuberculosis*.

Résultat Positif :

– Si le nombre de spots dans les puits A et/ou B dépasse le seuil de positivité.

– Cela suggère que le patient a été infecté par *Mycobacterium tuberculosis*, soit de manière active, soit latente.

Résultat Indéterminé :

– Si le puits négatif (cellules seules) montre un nombre élevé de spots, cela pourrait indiquer une réaction non spécifique ou une mauvaise manipulation.

– Si le puits positif (contenant de la phytohémagglutinine) ne montre pas de spots, cela pourrait indiquer une anergie (incapacité du système immunitaire à réagir) ou une mauvaise manipulation.

Dans les deux cas, le test devra peut-être être répété.

c) LIOFeron® TB/ITL : (34)

En 2019, Lionex GmbH (Braunschweig, Allemagne) a lancé sur le marché un nouveau test IGRA nommé LIOFeron1 TB/ITL. Ce test présente une conception similaire au Quantiféron-TB Gold Plus, avec 4 tubes (Nul, TB-A, TB-B et Mitogène), mais il se distingue par l'inclusion de nouvelles caractéristiques. Dans le LIOFeron1

TB/ITL, le premier tube antigène (TB-A) contient les antigènes ASAT-6, CFP-10 et TB7.7 en pleine longueur, tandis que dans le deuxième tube antigène (TB-B), un nouvel antigène hautement purifié, l'ALANINE-DESHYDROGENASE (Ala-DH) recombinante, est inclus, sans aucun autre antigène ou peptide.

L'ALANINE-DESHYDROGENASE (Ala-DH) présente une caractéristique intéressante : il a été suggéré qu'il joue un rôle dans l'adaptation du Mycobacterium tuberculosis (BK) au stade dormant anaérobie de l'infection tuberculeuse latente. Ainsi, ce test est conçu dans le but d'améliorer la sensibilité au diagnostic de la tuberculose latente.

L'interprétation des résultats du test sont représenté au Tableau _ _

Tableau 10 : interprétation des résultats du LIOFeron1 TB/ITL

NC Negative Control [IU/mL]	TB A - NC TB antigen A minus Negative Control [IU/mL]	TB B - NC TB antigen B minus Negative Control [IU/mL]	PC - NC Positive control minus Negative Control [IU/mL]	Result
≤ 8.00	< 0.35	< 0.35	≥ 0.50	Negative
	≥ 0.35 and < 25 % of Negative Control value	≥ 0.35 and < 25 % of Negative Control value		
	< 0.35	≥ 0.35 and < 25 % of Negative Control value		
	≥ 0.35 and < 25 % of Negative Control value	< 0.35	not relevant	Positive
	≥ 0.35 and ≥ 25 % of Negative Control value	not relevant		
	not relevant	≥ 0.35 and ≥ 25 % of Negative Control value		
	< 0.35	< 0.35	< 0.50	Indeterminate
	≥ 0.35 and < 25 % of Negative Control value	≥ 0.35 and < 25 % of Negative Control value		
	< 0.35	≥ 0.35 and < 25 % of Negative Control value		
≥ 0.35 and < 25 % of Negative Control value	< 0.35	> 8.00	Indeterminate	
not relevant	not relevant			
> 8.00	not relevant	not relevant	not relevant	Indeterminate

d) Intradermoréaction à la tuberculine : (35) (36)

L'IDR à la tuberculine, élaborée par Mantoux en 1910, demeure le test diagnostique le plus ancien encore en usage aujourd'hui. Ce test explore la réaction d'hypersensibilité retardée induite par le premier contact avec *Mycobacterium tuberculosis*. Initialement développée il y a plus d'un siècle, elle fait maintenant appel à un extrait antigénique ou à un dérivé protéique purifié (PPD) issu de souches de *M. tuberculosis* tuées par la chaleur. Ce PPD est composé de plus de 200 protéines dont la dénaturation varie. Dans les années 1950, l'OMS a standardisé la production et l'utilisation de la tuberculine, définissant un test cutané en fonction du nombre d'unités (TU) injectées (5 TU correspondant à 0,0001 mg de PPD-S). (35)

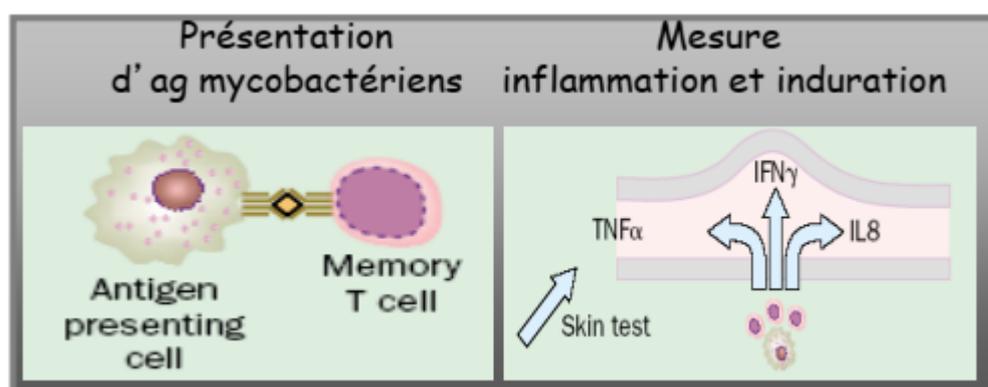


Figure 13: Réaction d'hypersensibilité retardée à la tuberculine

Le test consiste à administrer 5 unités internationales (UI) de tuberculine (dérivé protéique purifié, PPD) par voie intradermique stricte, sur la face palmaire de l'avant-bras (c'est-à-dire la partie de l'avant-bras qui se prolonge depuis la paume de la main).



Figure 14 : Test de sensibilité à la tuberculine (test Mantoux).

Ce test doit être effectué par un professionnel de la santé qualifiée et nécessite deux visites. La lecture des résultats se fait lors de la deuxième visite, entre 48 et 72 heures après l'injection de la tuberculine. En cas d'absence du patient dans les 72 heures suivant l'injection, un nouveau test doit être réalisé.

Le résultat du test est évalué en fonction du diamètre de la réaction et des caractéristiques individuelles du patient. Il est rapporté en millimètres et non en termes de "positif" ou "négatif".

La réaction se manifeste par une zone d'induration (perception d'un œdème au toucher) autour du site d'injection. Le diamètre de cette induration est mesuré horizontalement à l'aide d'une règle. L'érythème (rougeur) autour de la zone indurée ne fait pas partie de la réaction et ne doit pas être inclus dans la mesure. Une réaction qui apparaît quelques minutes ou heures après l'injection (parfois même après 24 heures) mais qui disparaît le jour suivant n'est pas significative.

Il n'existe aucune corrélation entre le diamètre de l'induration et les éléments suivants :

- la probabilité de tuberculose active.
- le risque de développer une tuberculose active.
- la protection contre la tuberculose chez les personnes vaccinées.

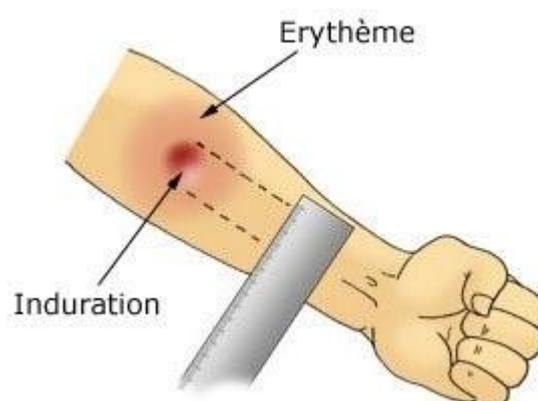


Figure 15: mesure du diamètre de l'induration .

- **Intradermoréaction à la tuberculine POSITIF :**

Un résultat positif à l'IDR (voir tableau ci-dessous) indique qu'une infection par *M. tuberculosis* s'est produite. Cependant, l'IDR ne permet pas de distinguer si cette infection est active ou latente. Un test positif suggère la présence d'une infection tuberculeuse latente (ITL) si une tuberculose active a été exclue par d'autres méthodes diagnostiques. Chez les enfants, un résultat positif à l'IDR est considéré comme l'un des éléments contribuant à poser le diagnostic de tuberculose active, en combinaison avec d'autres critères cliniques et diagnostiques.

Caractéristiques individuelles	Diamètre de l'induration
<ul style="list-style-type: none"> • Personnes infectées par le VIH • Enfants sévèrement malnutris • Patients sous corticoïdes (p. ex. prednisolone \geq 15 mg/jour \geq 1 mois) ou immunosuppresseurs • Contact récent avec un patient TB • Patients avec une fibrose à la RP, compatible avec une TB antérieure 	\geq 5 mm
<ul style="list-style-type: none"> • Personnes provenant de pays à forte prévalence de TB • Personnel de laboratoire de mycobactériologie • Personnes travaillant et/ou vivant dans des lieux collectifs, y compris les structures de de santé, centres de détention, lieux d'accueil pour personnes sans domicile fixe, etc. • Enfants < 5 ans • Enfants > 5 ans et adolescents exposés à des adultes à risque de TB • Autres catégories à risque (p. ex. diabète, usage de drogues injectables, insuffisance rénale terminale, leucémie, faible indice de masse corporelle) 	\geq 10 mm
Tous les autres enfants et adultes	\geq 15 mm

Tableau 11 : interprétation de l'IDR.

Une réaction fortement positive à l'IDR (avec un diamètre excédant les 20 mm) ou la formation d'une vésicule (réaction phlycténulaire) doivent être interprétées comme des indicateurs en faveur d'une tuberculose active. Cependant, il est crucial de souligner que même une réaction IDR très positive ne suffit pas à elle seule pour justifier l'amorce d'un traitement.

Il est possible que certaines personnes présentent un résultat positif à l'IDR sans avoir été réellement infectées par *Mycobacterium tuberculosis*. Les sources de ces faux positifs peuvent inclure des erreurs dans l'administration de la tuberculine, une

vaccination antérieure par le BCG, une infection par des mycobactéries non tuberculeuses, ou encore une spécificité limitée de l'IDR.

La vaccination par le BCG, habituellement administrée à la naissance, n'a qu'un impact modéré sur l'interprétation des résultats de l'IDR, sauf chez les nourrissons. Typiquement, un an après la vaccination, le diamètre moyen de la réaction est d'environ 10 mm, avec des variations allant de 4 à 20 mm. Toutefois, cette réaction s'affaiblit progressivement avec le temps et tend à disparaître entre 5 et 10 ans après la vaccination.

- **Intradermoréaction à la tuberculine NEGATIF :**

En général, un résultat négatif indique l'absence d'infection par *Mycobacterium tuberculosis*. Cependant, il est essentiel de noter qu'un test négatif ne permet pas d'exclure totalement une infection tuberculeuse. Les faux négatifs peuvent avoir plusieurs origines, notamment :

- Des erreurs dans l'administration de la tuberculine.
- Une récente maladie virale ou une vaccination avec un virus vivant (par exemple, la rougeole).
- Une tuberculose sévère (par exemple, une méningite tuberculeuse ou une tuberculose miliaire).
- Une infection tuberculeuse récente (moins de 12 semaines) ou très ancienne (depuis plusieurs années).
- Une immunodéficience ou un affaiblissement de la réponse immunitaire (par exemple, chez les personnes très âgées, les enfants de moins de 5 ans, les personnes malnutries, les patients sous corticoïdes ou immunosuppresseurs).

- Des personnes souffrant de maladies immunosuppressives (comme le sida, les hémopathies, la sarcoïdose).
- Une atténuation naturelle de la réaction post-vaccination à partir de la cinquième année suivant la vaccination par le BCG. (36)

2. Comparaison entre l'IDR et IGRA :

Tableau 12 : Comparaison des deux tests de quantification de la libération d'interféron gamma par les lymphocytes T sensibilisés par les antigènes de Mycobacterium tuberculosis avec l'intradermoréaction . (35)

	ELISpot (T-SPOT-TB)	ELISA (QuantiFERON)	IDR
Antigènes	ESAT-6 et CFP-10	ESAT-6 et CFP-10 (TB7.7)	PPD
Contrôles positif et négatif	Oui	Oui	Non
Uniformité de la méthode	Oui (nombre de cellules fixe)	Partielle (volume fixe)	Non
Effet « booster »	Non	Non	Oui
2 ^e consultation	Non	Non	Oui
Délai de rendu du résultat	16-20 heures	16-24 heures	48-72 h
Cellules étudiées	Cellules mononucléées sanguines	Sang total	NA
Technologie	ELISpot	ELISA	NA
Système de lecture	Lecteur ELISpot	Lecteur Elisa	Diamètre d'induration
Unités	Nombre de cellules formant des spots IFN γ +	UI/mL d'IFN γ	mm
Interprétation	Objective	Objective	Subjective

Actuellement, les tests IGRA sont largement reconnus comme une méthode valide pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL). L'infection tuberculeuse latente se produit lorsque quelqu'un est infecté par la bactérie mais ne présente aucun symptôme clinique de tuberculose active. La détection précoce de l'infection tuberculeuse latente est cruciale car elle permet d'identifier les individus à

risque de développer une tuberculose active à l'avenir et de leur proposer un traitement préventif.

Cependant, l'utilisation des tests IGRA dans le diagnostic de la tuberculose active demeure controversée. Contrairement aux tests de dépistage de l'infection tuberculeuse latente, qui sont conçus pour détecter une réponse immunitaire antérieure à l'infection, le diagnostic de la tuberculose active nécessite la détection directe de la présence de la bactérie active dans l'organisme. Les tests IGRA ne peuvent pas différencier entre l'infection tuberculeuse latente et la tuberculose active, et ils ne fournissent pas d'informations sur la localisation ou la gravité de l'infection.

Par conséquent, bien que les tests IGRA soient utiles dans certaines situations, tels que le dépistage de l'infection tuberculeuse latente chez les personnes à risque élevé de développer une tuberculose active, leur utilisation dans le diagnostic de la tuberculose active est limitée et nécessite souvent d'être complétée par d'autres tests diagnostiques, tels que les cultures bactériennes ou les tests de détection moléculaire de l'ADN de *Mycobacterium tuberculosis*. (35)

C. Apport du Quantiféron sur la décision thérapeutique :

1. Performance diagnostique du QTF :

Dans le cadre des objectifs mondiaux d'éradication de la tuberculose, tels que définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans la stratégie End TB 2035, le dépistage des infections tuberculeuses latentes (ITL) constitue une pierre angulaire. Identifier et traiter les ITL chez les populations à risque est essentiel pour interrompre la chaîne de transmission et réduire le fardeau mondial de la maladie. Dans ce

contexte, le Quantiferon (test IGRA) a été conçu comme une alternative plus spécifique que l'IDR, surtout chez les patients vaccinés par le BCG ou immunodéprimés.(37)

a) Sensibilité (Se) et Spécificité (Sp) du QTF-Plus :

Dans notre étude, le test Quantiferon-TB Gold Plus a montré une **sensibilité de 100 %**, indiquant une excellente capacité à détecter les cas de tuberculose active, mais une **spécificité limitée à 55,6 %**, reflétant un taux élevé de faux positifs, particulièrement chez les patients immunodéprimés. En comparaison, l'étude de **Oh et al. (2020)** a rapporté une **sensibilité élevée de 91,4 % (95 % CI : 87,5 % – 94,2 %)** et une **spécificité exceptionnelle de 97,8 % (95 % CI : 95,5 % – 98,9 %)** dans une population à haute prévalence de tuberculose, démontrant ainsi des performances équilibrées, même si une diminution de la sensibilité a été observée dans des sous-groupes, notamment chez les patients immunodéprimés.(38)

De manière similaire, l'étude de **Hoffmann et al. (2021)**, menée sur 150 patients immunocompétents, a montré des performances élevées avec une **sensibilité de 94 %** et une **spécificité de 85 %**, suggérant que le Quantiferon fonctionne de manière optimale dans des populations non immunodéprimées.(39) Une analyse multicentrique réalisée par **Moon et al. (2020)**, portant sur 300 patients suspectés de tuberculose latente, a rapporté une **sensibilité de 92 %** et une **spécificité de 80 %**, confirmant une performance robuste mais légèrement inférieure dans des contextes variés.(40)

Enfin, l'étude de **Barcellini et al. (2019)** a également mis en évidence une spécificité réduite à **65 %** chez les patients sous traitements immunosuppresseurs, soulignant que l'immunosuppression constitue un facteur majeur de diminution des

performances diagnostiques, en particulier de la spécificité. Les écarts observés dans notre étude peuvent donc être attribués à la proportion importante de patients immunodéprimés, un contexte qui réduit généralement la fiabilité des tests diagnostiques.(41)

Tableau 13: Comparaison des performances diagnostiques du Quantiféron-TB Gold Plus (TB1 et TB2) dans différentes études

Étude	Population étudiée	Sensibilité	Spécificité
Notre étude	Patients en médecine interne (n=30)	100 %	55,6 %
Oh et al. (2020), (38)	Patients avec TB active microbiologiquement confirmée, dans des pays à haute incidence. (n=661)	91,4 %	97,8 %
Hoffmann et al., 2021 (39)	Immunocompétents (n=150)	94 %	85 %
Moon et al., 2020 (40)	Tuberculose latente (n=300)	92 %	80 %
Barcellini et al., 2019 (41)	Sous immunosuppresseurs (n=200)	Non spécifiée	65 %

b) Seuils diagnostiques du test Quantiferon

Dans notre étude, les seuils diagnostiques pour les tests TB1 et TB2 du Quantiferon ont été fixés à **2,84 UI/ml** et **2,48 UI/ml**, respectivement. Ces seuils, significativement supérieurs aux valeurs standard de **0,35 UI/ml** recommandées par le fabricant, ont été ajustés pour améliorer l'équilibre entre sensibilité et spécificité dans une population mixte incluant des patients immunodéprimés. Cette optimisation a permis de réduire le nombre de faux positifs, souvent influencés par des facteurs comme le BCG ou le tabagisme, tout en maintenant une détection efficace des cas positifs.

Des résultats similaires ont été observés dans l'étude de Hoffmann et al. (2021), menée sur une population immunocompétente de 300 sujets, où des seuils optimaux de **2,75 UI/ml pour TB1** et **2,50 UI/ml pour TB2** ont été établis. Ces ajustements ont permis d'augmenter la spécificité de **82 % à 90 %**, tout en préservant une sensibilité stable à **88 %**, démontrant l'efficacité de seuils plus élevés pour limiter les faux positifs dans des contextes cliniques ciblés.(42)

De même, l'étude multicentrique de Chedid et al. (2021), réalisée sur 132 patients atteints de tuberculose pulmonaire confirmée, répartis sur cinq pays, a utilisé des seuils optimisés de **0,75 UI/ml pour TB1** et **TB2**, définis par des analyses ROC. Bien que ces seuils aient permis d'équilibrer sensibilité et spécificité, l'étude a surtout mis en évidence l'importance de combiner différents outils diagnostiques, notamment l'antigène HBHA, pour évaluer la progression et la réponse au traitement.(43)

En revanche, l'étude de Gupta et al. (2020), menée sur 492 contacts de cas de tuberculose active, a appliqué des seuils de **0,82 UI/ml pour TB1** et **0,80 UI/ml pour TB2**, obtenant une sensibilité de **80 %**, mais une spécificité inférieure, à **72,6 %**,

entraînant un risque accru de faux positifs et soulevant des questions sur le sur
diagnostique et les implications cliniques.(44)

Tableau 14: Évaluation et comparaison des seuils diagnostiques du test

Quantiféron-TB Gold Plus

Étude	Population étudiée	Seuil TB1	Seuil TB2	Sensibilité	Spécificité
Notre étude	Médecine interne (N=30)	2,84 UI/ml	2,48 UI/ml	100 %	55,6 %
Hoffmann et al., 2021(42)	Immunocompétents (N=300)	2,75 UI/ml	2,50 UI/ml	88 %	90 %
Étude multicentrique (Chedid et al., 2021)(43)	Patients avec tuberculose pulmonaire confirmée (5 pays, sans VIH). (N=132)	0,75 UI /ml	0,75 UI/ml	Améliorée pendant le traitement (jusqu'à 81 % avec HBHA).	Limité pour HBHA (<30 %), meilleure pour TB1 /TB2.
Gupta et al. (2020)(44)	Contacts de cas de tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire recrutés dans 10 cliniques à Londres. (N=492)	0.82 UI/ml	0.80 UI/ml	80%	72.6%

Ces résultats soulignent l'importance de personnaliser les seuils de positivité en tenant compte des particularités des populations et des contextes cliniques, afin d'optimiser la précision diagnostique et de minimiser les biais associés aux seuils standardisés. Les observations de notre étude démontrent clairement l'intérêt d'ajuster les seuils diagnostiques en fonction des caractéristiques spécifiques de la population étudiée. Ces ajustements permettent d'améliorer les performances du test Quantiféron, notamment en augmentant la spécificité pour réduire le nombre de faux positifs. Toutefois, il est essentiel de trouver un équilibre pour éviter une diminution excessive de la sensibilité, ce qui est particulièrement crucial dans les populations immunodéprimées, où une détection fiable des cas positifs reste primordiale.

2. Concordance entre l'IDR et le Quantiféron :

La comparaison entre l'IDR et le Quantiféron est essentielle pour optimiser le diagnostic des infections tuberculeuses latentes (ITL). L'IDR, bien qu'historiquement utilisée, est limitée par sa sensibilité et sa spécificité, notamment dans les populations vaccinées par le BCG ou immunodéprimées. Le Quantiféron, avec des antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*, cherche à surmonter ces limites. Comprendre leur concordance permet d'évaluer leur complémentarité ou leur redondance, offrant ainsi une base pour ajuster les recommandations cliniques. Selon l'OMS (2022), cette évaluation est cruciale dans les stratégies de lutte contre la tuberculose, notamment dans les contextes de pré-greffe ou de biothérapies (37).

Dans notre étude, la concordance entre les résultats de l'IDR et du Quantiféron était de **66,67 %**, reflétant une compatibilité modérée entre ces deux outils diagnostiques dans une population de médecine interne, caractérisée par une proportion significative de patients immunodéprimés. Cette concordance limitée peut être attribuée aux différences fondamentales dans les mécanismes de détection : l'IDR

repose sur une réponse d'hypersensibilité retardée médiée par les cellules T, tandis que le Quantiféron mesure directement la production d'interféron-gamma en réponse à des antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*.

Une étude récente menée par Hoffmann et al. (2021) sur 200 patients immunocompétents a rapporté une concordance élevée de **89 %** entre l'IDR et le Quantiféron , ce qui s'explique par l'absence de facteurs confondants comme l'immunosuppression (45). En revanche, les travaux de Barcellini et al. (2019) ont démontré une concordance de **65 %** dans un contexte similaire, renforçant l'idée que l'immunosuppression diminue la performance combinée des deux tests (46).

Dans l'étude de Jocelyn Quistrebert, réalisée à Marrakech auprès de **316 membres du personnel de santé**, la concordance entre le Quantiféron et l'IDR a été évaluée selon plusieurs seuils de positivité pour l'IDR. Avec un seuil de **10 mm**, la concordance globale était de **74,6 %**, avec un coefficient kappa (κ) de **0,50** (95 % CI : 0,43-0,56), indiquant une concordance modérée. Lorsque le seuil de l'IDR était abaissé à **5 mm**, la concordance diminuait légèrement à **72,7 %** ($\kappa = 0,48$), tandis qu'un seuil plus élevé de **15 mm** donnait une concordance de **73,3 %** ($\kappa = 0,44$). Ces résultats soulignent que le seuil de **10 mm** offre le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité, tout en mettant en évidence l'impact de la vaccination par le BCG, fréquente dans cette population, sur les résultats de l'IDR. L'étude met également en lumière les limites de l'IDR dans les populations vaccinées, renforçant l'intérêt du Quantiféron, moins influencé par le BCG, pour une évaluation plus fiable du risque d'infection tuberculeuse.(47)

Dans l'étude IGRAVIH conduite par C. Gérin et al. (2015), la concordance entre le Quantiféron et l'IDR a été évaluée chez **208 patients vivant avec le VIH**. La concordance globale était de **82,4 %**, avec un coefficient kappa (κ) de **0,30**, traduisant une compatibilité modérée entre les deux tests. Cette modération est en partie liée aux discordances fréquentes chez les patients avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm³, où l'immunosuppression diminue la réponse IFN-gamma du Quantiféron et la sensibilité de l'IDR. Les résultats montrent que, bien que le Quantiféron ait une sensibilité comparable à l'IDR, il présente l'avantage de ne pas être influencé par les antécédents de vaccination par le BCG. Cependant, chez les patients présentant une charge virale détectable ou une immunosuppression sévère, les performances des deux tests restent limitées, soulignant l'importance d'intégrer des données cliniques et biologiques pour une interprétation fiable. Cette étude met en évidence l'intérêt de combiner les outils diagnostiques pour optimiser la prise en charge des patients immunodéprimés.(48)

Tableau 15: Comparaison de la concordance entre l'IDR et le Quantiferon-TB

Gold Plus dans différentes études

Étude	Population étudiée	Concordance
Notre étude	Patients en médecine interne (n=30)	66,67 %
Hoffmann et al., 2021(45)	Immunocompétents (n=200)	89 %
J Quistrebert 2021(47)	Personnel de santé marocain (n= 316) (des professionnels hospitaliers exposés à des risques d'infection tuberculeuse)	IDR un seuil de 10 mm : 74,6 %
		IDR un seuil de 15 mm : 74,6 %
		IDR un seuil de 5mm : 73,3 %
C. Gérin 2015 (48)	Patients VIH sous traitement antirétroviral(n= 208)	82,4 %

Les résultats de notre étude s'alignent sur ceux observés dans des populations comprenant des patients immunodéprimés, avec une concordance modérée. Ces écarts entre l'IDR et le Quantiferon soulignent l'importance d'intégrer ces tests dans une approche multidimensionnelle qui inclut l'évaluation clinique et biologique des patients.

3. Facteur influençant le résultat du Quantiféron :

Il est crucial de comprendre les facteurs qui influencent les résultats du Quantiféron pour garantir une interprétation fiable et adaptée aux contextes cliniques spécifiques. Le test Quantiféron, bien que largement utilisé pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente, reste sensible à plusieurs variables, notamment les **caractéristiques immunologiques des patients**, les **conditions pré-analytiques**, et les **co-infections concomitantes**. Une méconnaissance de ces facteurs peut entraîner une mauvaise interprétation des résultats, augmentant le risque de faux négatifs ou de faux positifs, avec des conséquences sur la prise en charge thérapeutique.

Selon l'**Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**, l'identification et la gestion des variables influençant les performances des tests diagnostiques sont essentielles pour améliorer la précision et l'efficacité des programmes de lutte contre la tuberculose. En effet, une meilleure connaissance de ces facteurs permet de sélectionner les patients adaptés pour le dépistage, d'optimiser les conditions de prélèvement et d'analyse, et de guider la prise de décision thérapeutique en tenant compte des limitations inhérentes au test. Cela est particulièrement pertinent dans des populations complexes telles que les patients immunodéprimés, où les résultats du Quantiféron doivent être interprétés avec prudence pour éviter des diagnostics erronés et des traitements inappropriés.(37)

Dans notre étude, plusieurs facteurs influençant les résultats du Quantiféron ont été identifiés. Chez les patients immunodéprimés, notamment ceux sous corticothérapie prolongée ou traitement immunosuppresseur (anti-TNF-alpha), un taux accru de résultats indéterminés (16,7%). Ces données confirment l'impact significatif de l'immunodépression sur les performances du test.

L'étude de J. Quistrebert (2021) (47) corrobore ces observations en soulignant l'influence de l'âge et du tabagisme dans l'interprétation des résultats du Quantiféron. Concernant l'âge, les deux études rapportent une augmentation progressive du risque de positivité avec l'âge : OR pour 15–29 ans (3,70 contre 3,75) et pour >30 ans (4,10 contre 4,14). Cela reflète l'exposition cumulative à *Mycobacterium tuberculosis* au cours de la vie, rendant les résultats positifs plus fréquents chez les personnes âgées en raison d'expositions antérieures plutôt que d'une infection récente. Le tabagisme actif apparaît également comme un facteur déterminant, avec un OR ajusté de 1,65 dans l'étude de Quistrebert contre 1,62 dans nos résultats. Ce lien s'explique par l'impact du tabac sur l'immunité cellulaire, affaiblissant les lymphocytes T et augmentant la susceptibilité aux infections, en plus de l'exposition fréquente des fumeurs à des environnements à risque. Ces observations soulignent l'importance d'une interprétation contextualisée des résultats du Quantiféron, tenant compte des antécédents cliniques et épidémiologiques des patients afin d'éviter des diagnostics erronés.

Par ailleurs, une étude menée par Hoffmann et al. (2021) sur 150 patients immunodéprimés sous anti-TNF-alpha a également révélé une augmentation des résultats indéterminés (12–15 %), attribuée à une suppression de la réponse des lymphocytes T.(45)

En outre, selon une étude réalisée par QIAGEN, la manipulation des échantillons joue un rôle clé dans les performances du test. Des délais prolongés avant la mise en culture (au-delà de 8 heures) peuvent réduire la sensibilité du test jusqu'à 10 %, compromettant ainsi la fiabilité des résultats. Ces constats mettent en évidence l'importance d'un respect rigoureux des protocoles techniques, incluant un transport

rapide des échantillons et leur maintien à des températures contrôlées, pour minimiser les biais. Cette rigueur est particulièrement cruciale chez les patients immunodéprimés, où la réponse immunitaire affaiblie augmente le risque de faux négatifs ou de résultats indéterminés. Intégrer les recommandations techniques de QIAGEN pourrait ainsi améliorer significativement l'interprétation et l'efficacité du test Quantiféron dans la pratique clinique (49)

Enfin, l'étude IGRAVIH conduite par C. Gérin et al. S'est penchée sur les facteurs influençant les résultats du Quantiféron chez des patients vivant avec le VIH. Un faible taux de CD4 ($< 200/\text{mm}^3$) a été identifié comme un facteur déterminant, avec une augmentation significative des résultats indéterminés. Ce phénomène s'explique par une altération de la réponse immunitaire cellulaire, qui réduit la production d'IFN-gamma nécessaire à l'obtention d'un résultat concluant. De plus, une charge virale détectable aggrave cette situation, tandis que les patients sous traitement antirétroviral avec une charge virale contrôlée présentent de meilleures performances au test, avec des taux de résultats indéterminés plus faibles. Ces observations mettent en évidence l'importance de considérer l'état immunologique des patients lors de l'interprétation des résultats, en particulier dans des populations à haut risque comme les patients VIH. Une approche multidimensionnelle, intégrant données cliniques et biologiques, est essentielle pour garantir une interprétation précise et fiable des tests(48).

Tableau 16:Analyse des facteurs influençant les performances du test

Quantiferon–TB Gold Plus

Étude	Facteur influençant	Impact observé
Notre étude	Immunodépression, corticothérapie	16,7 % de résultats indéterminés.
J Quistrebert – 2021 (47)	Age	Augmentation des faux positifs et de la sensibilité avec l'âge. OR ajustés : 6–14 ans (3,58), 15–29 ans (3,75), >30 ans (4,14)
	Tabagisme	Augmentation des faux positifs et des infections OR ajusté : 1,62. Le tabagisme affecte négativement la réponse immunitaire
Hoffmann et al., 2021 (45)	Immunodépression (anti–TNF–alpha)	12–15 % de résultats indéterminés
QIAGEN 2023 (49)	Temps de transport > 8 h	Réduction de la sensibilité jusqu'à 10 %
	Co–infections virales	réduisant la spécificité et augmentant les résultats indéterminés.
C. Gérin 2015 (48)	Taux de CD4 faible (<200/mm ³)	augmente les indéterminés.

Ces résultats soulignent que les performances du Quantiferon dépendent fortement du contexte clinique et des conditions pré analytiques. Chez les patients immunodéprimés ou dans des environnements où les délais de manipulation des échantillons sont prolongés, il est essentiel de corrélérer les résultats avec les données cliniques pour limiter les biais diagnostiques.

4. Recommandations internationales et nationales concernant le Quantiferon :

a) Recommandations internationales :

❖ Organisation mondiale de la Santé (OMS) :(50)

Utilisation des tests IGRA : L'OMS reconnaît l'utilisation des tests de libération d'interféron-gamma (IGRA), tels que le Quantiferon-TB Gold Plus, pour détecter l'infection tuberculeuse latente, notamment chez les personnes vaccinées par le BCG, car ces tests ne sont pas influencés par la vaccination antérieure

❖ Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) :(51) (52)

Préférence pour les IGRA : Les CDC recommandent l'utilisation des IGRA, comme le Quantiferon, pour les personnes vaccinées par le BCG et celles peu susceptibles de revenir pour la lecture de l'IDR.

b) Recommandations nationales (53) :

✓ Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) :

Le Maroc, à travers son Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT), recommande l'utilisation des tests IGRA, notamment le Quantiferon-TB Gold Plus, dans certains contextes spécifiques :

❖ **Population cible :**

➤ **Patients immunodéprimés :**

▪ Les patients sous traitement immunosuppresseur, comme les anti-TNF, ou sous corticothérapie prolongée.

▪ Les candidats à une greffe d'organe, où l'évaluation de l'infection tuberculeuse latente est cruciale.

➤ **Contacts proches de cas de tuberculose active :**

▪ Surtout chez les personnes vaccinées par le BCG, pour lesquelles les résultats de l'IDR peuvent être biaisés.

➤ **Personnes vivant avec le VIH (PVVIH) :**

▪ Identification précoce des infections latentes pour initier un traitement prophylactique.

❖ **Utilisation clinique :**

➤ **Diagnostic complémentaire :**

▪ Le Quantiféron est intégré comme un outil complémentaire dans la confirmation ou l'exclusion des infections latentes, en particulier dans les cas où l'IDR est difficile à interpréter.

➤ **Stratégie globale :**

- Intégré dans le cadre des initiatives nationales pour réduire l'incidence de la tuberculose active et latente, en alignement avec les objectifs mondiaux de l'OMS.

❖ **Formation et protocole :**

Sensibilisation des professionnels de santé pour assurer une manipulation rigoureuse des échantillons, compte tenu de la sensibilité des résultats aux délais d'analyse et aux conditions de transport.

5. Recommandations pratiques pour la décision thérapeutique en médecine interne (53) :

a) **Stratification des risques :**

• **Évaluation initiale des patients :**

- Identifier les populations à risque élevé de tuberculose latente (LTBI) ou active, notamment :
 - **Patients immunodéprimés** : Sous traitements immunosuppresseurs, anti-TNF, corticothérapie prolongée, ou après greffe d'organe.
 - **Personnes vivant avec le VIH** : Taux de CD4 >200 cellules/mm³ pour garantir une interprétation fiable des tests.
 - **Patients atteints de maladies inflammatoires chroniques** (lupus, polyarthrite rhumatoïde, etc.).
 - **Contacts étroits avec des cas de tuberculose active.**

b) Utilisation des tests Quantiferon et IDR :

- **Tests IGRA (Quantiferon) :**
 - Prévérés chez les personnes vaccinées par le BCG en raison de leur spécificité supérieure.
 - Recommandés en cas de doute diagnostique après un IDR discordant ou dans des populations à faible suivi.
- **Tests combinés (IDR + Quantiferon) :**
 - Utilisation des deux tests pour augmenter la sensibilité et la spécificité, notamment en cas de discordance des résultats.
- **Décision basée sur les résultats :**
 - Positivité au Quantiferon ou à l'IDR : Débuter une prophylaxie si d'autres critères cliniques sont présents.
 - Résultats indéterminés : Réévaluer les facteurs confondants (immunosuppression, manipulation des échantillons).

c) 3. Approches thérapeutiques

- **Prophylaxie antituberculeuse :**
 - Indiquée pour les cas avec LTBI confirmée, particulièrement chez les immunodéprimés et les candidats à une greffe.
 - Schémas thérapeutiques recommandés :
 - **Isoniazide seul** : 6 à 9 mois.
 - **Rifampicine seule** : 4 mois.
 - **Isoniazide + Rifampicine** : 3 à 4 mois.

- **Traitement de la tuberculose active :**

- En cas de diagnostic de tuberculose active, débiter immédiatement un traitement antituberculeux classique selon les protocoles nationaux.

d) 4. Surveillance et suivi

- **Évaluation régulière :**

- Surveillance clinique et biologique des patients sous traitement prophylactique ou curatif.
- Suivi des effets secondaires potentiels des traitements antituberculeux (hépatotoxicité, interactions médicamenteuses).

- **Tests IGRA répétés :**

- Éventuellement utilisés pour évaluer la réponse immunitaire chez les patients traités, bien que cela reste controversé.

e) 5. Facteurs influençant les résultats

- **Manipulation des échantillons :**

- Assurer un transport rapide des prélèvements sanguins et respecter strictement les délais de test (moins de 8 heures pour le Quantiféron).

- **Interprétation prudente :**

- Les résultats des tests IGRA et IDR doivent être interprétés dans le contexte clinique global, en tenant compte des antécédents du patient (BCG, exposition, immunosuppression).

CONCLUSION

La tuberculose, malgré les avancées médicales, reste un défi de santé publique mondial et local, notamment en raison des formes extra-pulmonaires et des difficultés diagnostiques qu'elles posent. L'introduction de tests immunologiques comme le Quantiféron-TB Gold Plus (QTF-Plus) constitue une avancée importante pour améliorer la détection de la tuberculose latente et active. Les résultats de cette étude montrent que le QTF-Plus offre une sensibilité et une spécificité élevées, en particulier grâce au tube TB2, permettant une meilleure discrimination entre les formes actives et latentes. Ces observations rejoignent les données de la littérature, qui mettent également en avant son efficacité chez les patients vaccinés par le BCG ou immunodéprimés, deux contextes où l'intradermoréaction (IDR) montre ses limites.

L'analyse des performances diagnostiques du QTF-Plus a permis d'identifier son rôle déterminant dans la prise de décision thérapeutique, influençant près de 46,6 % des cas avec des résultats positifs, tout en évitant des traitements inutiles pour les cas négatifs ou indéterminés. Ces résultats confirment les conclusions de plusieurs études internationales soulignant l'intérêt de ces tests dans la réduction des surdiagnostics et des traitements non nécessaires.

Cependant, des défis subsistent, notamment la gestion des résultats indéterminés et l'adaptation des seuils de positivité aux spécificités locales. La standardisation de ces outils et la sensibilisation des professionnels de santé à leur interprétation restent des priorités pour maximiser leur impact clinique.

Le QTF-Plus apparaît ainsi comme un outil essentiel dans le diagnostic de la tuberculose, particulièrement dans les contextes complexes tels que les formes extra-pulmonaires ou les patients immunodéprimés. En intégrant ce test dans les

protocoles nationaux, il est possible d'améliorer la prise en charge des patients, de réduire la prévalence de la tuberculose au Maroc et de contribuer significativement aux efforts mondiaux d'élimination de cette maladie. Poursuivre les recherches sur les performances diagnostiques et les facteurs influençant les résultats du QTF-Plus permettra d'optimiser davantage son utilisation clinique.

RESUMES

La tuberculose (TB), causée par *Mycobacterium tuberculosis*, demeure l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde, affectant des millions de personnes chaque année. Au Maroc, l'incidence reste élevée, avec une prédominance des formes extra-pulmonaires, qui posent souvent des défis diagnostiques en raison de leur présentation clinique variée et de l'absence de méthodes de confirmation standardisées dans certains cas. Cette thèse vise à évaluer l'apport du test Quantiferon-TB Gold Plus (QTF-Plus) dans le diagnostic et la prise de décision thérapeutique en médecine interne, en analysant sa sensibilité, sa spécificité et son influence sur les stratégies thérapeutiques adoptées à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail (HMMI) de Meknès.

L'étude, rétrospective et analytique, a inclus 30 patients hospitalisés sur une période de trois ans. Ces patients présentaient des tableaux cliniques variés, nécessitant une exploration approfondie pour évaluer la tuberculose, qu'elle soit active ou latente. Les données collectées incluaient des informations démographiques, cliniques, biologiques, ainsi que les résultats des tests immunologiques tels que le QTF-Plus et l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR). Les performances du QTF-Plus ont été mesurées en termes de sensibilité, de spécificité, de valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN), tout en comparant ses résultats à ceux de l'IDR.

Les résultats montrent que l'âge moyen des patients était de 39,97 ans, avec une répartition équitable entre les sexes (H/F = 1). Le QTF-Plus a révélé une sensibilité de 100 % pour certains seuils optimisés, particulièrement avec le tube TB2, qui inclut la réponse des lymphocytes T CD8+, indiquant sa capacité à discriminer efficacement les formes actives et latentes de la tuberculose. Les résultats positifs du test ont

influencé les décisions thérapeutiques dans 46,6 % des cas, tandis que les résultats négatifs ou indéterminés n'ont conduit à aucune intervention. L'IDR, bien qu'utilisée en complément, a montré une concordance limitée avec le QTF-Plus (66,67 %), reflétant ses limites chez les patients vaccinés par le BCG ou immunodéprimés.

Sur le plan clinique, l'étude a identifié des facteurs influençant les résultats du QTF-Plus, notamment la présence de signes généraux ($p = 0,040$) et des anomalies biologiques comme l'hémoglobine ($p = 0,021$). Par ailleurs, les seuils optimisés pour le TB1 (2,84 UI/ml) et le TB2 (2,48 UI/ml) ont montré une meilleure performance diagnostique que ceux initialement recommandés par le fabricant, avec une spécificité et une sensibilité accrues.

En conclusion, cette étude met en évidence la valeur ajoutée du QTF-Plus dans le contexte marocain, où les formes extra-pulmonaires et les populations à risque nécessitent des outils diagnostiques fiables et précis. En intégrant ce test dans les protocoles diagnostiques, il est possible d'améliorer significativement la prise en charge des patients, de réduire les diagnostics tardifs ou incorrects, et de mieux orienter les traitements antituberculeux. Ces résultats ouvrent la voie à une utilisation élargie du QTF-Plus pour contribuer à la lutte contre la tuberculose au Maroc et au-delà.

ABSTRAT

Tuberculosis (TB), caused by *Mycobacterium tuberculosis*, remains one of the world's leading causes of morbidity and mortality, affecting millions of people every year. In Morocco, incidence remains high, with a predominance of extra-Pulmonary forms, which often pose diagnostic challenges due to their varied clinical presentation and the absence of standardized confirmation methods in some cases. This thesis aims to evaluate the contribution of the Quantiferon-TB Gold Plus (QTF-Plus) test to diagnosis and therapeutic decision-making in internal medicine, by analyzing its sensitivity, specificity and influence on the therapeutic strategies adopted at the Moulay Ismail Military Hospital (HMMI) in Meknes.

The retrospective and analytical study included 30 patients hospitalized over a three-year period. These patients presented with a variety of clinical pictures, requiring in-depth exploration to assess tuberculosis, whether active or latent. Data collected included demographic, clinical and biological information, as well as the results of immunological tests such as QTF-Plus and tuberculin intradermoreaction (TID). The performance of the QTF-Plus was measured in terms of sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV), while comparing its results with those of the TST.

Results show that the mean age of patients was 39.97 years, with an equitable gender distribution (M/F = 1). QTF-Plus revealed 100% sensitivity for certain optimized thresholds, particularly with the TB2 tube, which includes CD8+ T-cell response, indicating its ability to effectively discriminate between active and latent forms of tuberculosis. Positive test results influenced therapeutic decisions in 46.6% of cases, while negative or indeterminate results led to no intervention. The TST,

although used as a complement, showed limited concordance with QTF-Plus (66.67%), reflecting its limitations in BCG-vaccinated or immunocompromised patients.

Clinically, the study identified factors influencing QTF-Plus results, including the presence of general signs ($p = 0.040$) and biological abnormalities such as hemoglobin ($p = 0.021$). Furthermore, the optimized thresholds for TB1 (2.84 IU/ml) and TB2 (2.48 IU/ml) showed better diagnostic performance than those initially recommended by the manufacturer, with increased specificity and sensitivity.

In conclusion, this study highlights the added value of QTF-Plus in the Moroccan context, where extra-Pulmonary forms and at-risk populations require reliable and accurate diagnostic tools. By integrating this test into diagnostic protocols, it is possible to significantly improve patient management, reduce late or incorrect diagnoses, and better guide anti-tuberculosis treatment. These results pave the way for wider use of QTF-Plus to contribute to the fight against tuberculosis in Morocco and beyond.

ملخص

لا يزال مرض السل، الذي تسببه المتفطرة السلية، أحد الأسباب الرئيسية للمرض والوفيات في العالم، حيث يصيب ملايين الأشخاص كل عام. في المغرب، لا يزال معدل الإصابة به مرتفعًا، مع غلبة الأشكال خارج الرئة، والتي غالبًا ما تشكل تحديات تشخيصية بسبب تنوع عرضها السريري وغياب طرق تأكيد موحدة في بعض الحالات. تهدف هذه الأطروحة إلى تقييم مساهمة اختبار Quantiferon-TB Gold Plus (QTF-Plus) في التشخيص واتخاذ القرارات العلاجية في الطب الباطني، من خلال تحليل حساسيته ونوعيته وتأثيره على الاستراتيجيات العلاجية المعتمدة في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس.

كانت الدراسة استعادية وتحليلية بأثر رجعي، وشملت 30 مريضًا تم إدخالهم إلى المستشفى على مدى ثلاث سنوات. ظهر هؤلاء المرضى بصور سريرية متنوعة، مما تطلب إجراء فحوصات متعمقة لتقييم ما إذا كانوا مصابين بالسل النشط أو الكامن. وشملت البيانات التي تم جمعها معلومات ديموغرافية وسريرية وبيولوجية، بالإضافة إلى نتائج الاختبارات المناعية مثل اختبار QTF-Plus واختبار السل داخل الجسم (TID). تم قياس أداء اختبار QTF-Plus من حيث الحساسية والخصوصية والقيمة التنبؤية الإيجابية (PPV) والقيمة التنبؤية السلبية (NPV)، وقورنت نتائج بنتائج اختبار السل.

أظهرت النتائج أن متوسط عمر المرضى كان 39.97 سنة، مع توزيع متساوٍ بين الجنسين (ذكور/إناث = 1). وكشف اختبار QTF-Plus عن حساسية بنسبة 100٪ لبعض العتبات المحسنة، لا سيما مع أنبوب السل 2، الذي يتضمن استجابة الخلايا للمفاوية التائية+CD8، مما يشير إلى قدرته على التمييز الفعال بين الأشكال النشطة والكامنة للسل. وقد أثرت نتائج الاختبار الإيجابية على القرارات العلاجية في 46.6% من الحالات، في حين أن النتائج السلبية أو غير المحددة لم تؤد إلى أي تدخل. وعلى الرغم من استخدام اختبار السل، على الرغم من استخدامه كمكمل، إلا أنه أظهر توافقًا محدودًا مع اختبار QTF-Plus (66.67%)، مما يعكس محدوديته في المرضى الذين تم تطعيمهم بلقاح BCG أو المرضى الذين يعانون من كبت المناعة.

سريريًا، حددت الدراسة العوامل التي تؤثر على نتائج اختبار QTF-Plus، بما في ذلك وجود علامات عامة ($p = 0.040$) وتشوهات بيولوجية مثل الهيموجلوبين ($p = 0.021$) وبالإضافة إلى ذلك، أظهرت العتبات المحسنة للسل 1 (2.84) وحدة دولية/مل) والسل 2 (2.48 وحدة دولية/مل) أداءً تشخيصيًا أفضل من تلك التي أوصت بها الشركة المصنعة في البداية، مع زيادة الخصوصية والحساسية.

في الختام، تسلط هذه الدراسة الضوء على القيمة المضافة لاختبار QTF-Plus في السياق المغربي، حيث تتطلب الأشكال خارج الرئة والفئات السكانية المعرضة للخطر أدوات تشخيص موثوقة ودقيقة. من خلال دمج هذا الاختبار في بروتوكولات التشخيص، من الممكن تحسين إدارة المرضى بشكل كبير، والحد من التشخيصات المتأخرة أو غير الصحيحة، وتوجيه العلاجات

المضادة للسل بشكل أفضل. تمهد هذه النتائج الطريق لاستخدام اختبار QTF-Plus على نطاق أوسع في مكافحة السل في المغرب
وخارجه.

BIBLIOGRAPHIE

1. Global tuberculosis report 2023 [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240083851>
2. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLOS Med.* 25 oct 2016;13(10):e1002152.
3. Trauer JM, Moyo N, Tay EL, Dale K, Ragonnet R, McBryde ES, et al. Risk of Active Tuberculosis in the Five Years Following Infection . . . 15%? *Chest.* 1 févr 2016;149(2):516-25.
4. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 1 janv 2012;12(1):45-55.
5. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, Vries G de, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J.* 1 avr 2015;45(4):928-52.
6. Petruccioli E, Scriba TJ, Petrone L, Hatherill M, Cirillo DM, Joosten SA, et al. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. *Eur Respir J.* 1 déc 2016;48(6):1751-63.
7. Masson E. EM-Consulte. [cité 8 mars 2024]. Nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/966366/nouvelles-methodes-de-diagnostic-de-la-tuberculose>

8. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 1 déc 2015;46(6):1563-76.
9. Santin M, Muñoz L, Rigau D. Interferon- γ Release Assays for the Diagnosis of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 5 mars 2012;7(3):e32482.
10. Vincenti D, Carrara S, Butera O, Bizzoni F, Casetti R, Girardi E, et al. Response to region of difference 1 (RD1) epitopes in human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals enrolled with suspected active tuberculosis: a pilot study. *Clin Exp Immunol*. 1 oct 2007;150(1):91-8.
11. Goletti D, Arlehamn CSL, Scriba TJ, Anthony R, Cirillo DM, Alonzi T, et al. Can we predict tuberculosis cure? What tools are available? *Eur Respir J* [Internet]. 1 nov 2018 [cité 9 mars 2024];52(5). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/52/5/1801089>
12. Scopus preview – Scopus – Welcome to Scopus [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.scopus.com/home.uri>
13. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 1 janv 2012;12(1):45-55.
14. Goletti D, Butera O, Vanini V, Lauria FN, Lange C, Franken KL, et al. Response to Rv2628 latency antigen associates with cured tuberculosis and remote infection. *Eur Respir J*. 1 juill 2010;36(1):135-42.

-
- 15.Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 1 janv 2011;37(1):100-11.
- 16.Petruccioli E, Scriba TJ, Petrone L, Hatherill M, Cirillo DM, Joosten SA, et al. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. *Eur Respir J*. 1 déc 2016;48(6):1751-63.
- 17.Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Codecasa L, Cugnata F, et al. First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance. *Eur Respir J*. 1 mai 2016;47(5):1587-90.
- 18.<http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/10/QFT-Plus-ELISAIFU-L1095849-R02.pdf>.
- 19.Utility of the T-SPOT® .TB test's borderline category to increase test resolution for results around the cut-off point. Disponible sur: <https://sci-hub.se/10.1016/j.tube.2017.12.005>
- 20.Global tuberculosis report 2023 [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240083851>
- 21.GUIDE PLAN Strategique national. Disponible sur: [https://www.sante.gov.ma/Documents/2022/03/Guide%20Plan%20Strate%C3%A9Cgique%20National%20%20\(1\).pdf](https://www.sante.gov.ma/Documents/2022/03/Guide%20Plan%20Strate%C3%A9Cgique%20National%20%20(1).pdf)
- 22.Masson E. EM-Consulte. [cité 21 mars 2024]. Tests « interferon gamma release assay » pour le diagnostic de la tuberculose latente. Disponible sur:

-
- <https://www.em-consulte.com/article/1546901/figures/tests-interferon-gamma-release-assay-pour-le-diagn>
- 23.Yombi JC, Olinga UN. LA TUBERCULOSE : ÉPIDÉMIOLOGIE, ASPECT CLINIQUE ET TRAITEMENT.
- 24.Kaufmann SH. Immunity to intracellular bacteria. *Annu Rev Immunol*. 1 janv 1993;11:129-63.
- 25.Boutillier B. Pneumologie – VERNAZOBRES – Médecine KB – 9782818309414 [Internet]. [cité 6 avr 2024]. Disponible sur: http://www.remede.org/librairie-medicale/livre_8030_26.html
- 26.Jabri H, Lakhdar N, El Khattabi W, Afif H. Les moyens diagnostiques de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin*. 1 oct 2016;72(5):320-5.
- 27.Drancourt M, Michel-Lepage A, Boyer S, Raoult D. The Point-of-Care Laboratory in Clinical Microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 1 juill 2016;29:429-47.
- 28.Toujani S, Ben Salah N, Cherif J, Mjid M, Ouahchy Y, Zakhama H, et al. La primo-infection et la tuberculose pulmonaire. *Rev Pneumol Clin*. 1 avr 2015;71(2):73-82.
- 29.Jabri H, Lakhdar N, El Khattabi W, Afif H. Les moyens diagnostiques de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin*. oct 2016;72(5):320-5.
- 30.Brady MF, Coronel J, Gilman RH, Moore DA. The MODS method for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistant tuberculosis. *J Vis Exp JoVE*. 11 août 2008;(17):845.

-
31. Nicolet G, Rochat T, Zellweger JP. Traitement de la tuberculose. C U R R C U L U M. 2003;(22).
32. QuantiFERON–TB Gold Plus (QFT–Plus) [Internet]. [cité 23 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.qiagen.com/us/products/diagnostics-and-clinical-research/tb-management/quantiferon-tb-gold-plus-us>
33. La lutte antituberculeuse en 2013 Institut Pasteur – Paris 19 Mars 2013. Disponible sur: file:///C:/Users/admin/OneDrive/Bureau/Fichiers%20THESE/CPMI_6-EB-Symposium_Cellestis_2013bergot.pdf
34. Della Bella C, Spinicci M, Alnwaisri HFM, Bartalesi F, Tapinassi S, Mencarini J, et al. LIOFeron®TB/LTBI: A novel and reliable test for LTBI and tuberculosis. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. févr 2020;91:177-81.
35. Apport des tests de quantification de la libération d'interféron gamma par les lymphocytes T sensibilisés pour le diagnostic des infections tuberculeuses. In. Disponible sur: <https://pdf.sciencedirectassets.com>
36. Berkel GM, Cobelens FGJ, de Vries G, Draayer–Jansen IWE, Borgdorff MW. Tuberculin skin test: estimation of positive and negative predictive values from routine data. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. mars 2005;9(3):310-6.
37. Global Tuberculosis Report 2022. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2022. 1 p.
38. Oh CE, Ortiz–Brizuela E, Bastos ML, Menzies D. Comparing the Diagnostic Performance of QuantiFERON–TB Gold Plus to Other Tests of Latent Tuberculosis

- Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 1 sept 2021;73(5):e1116-25.
- 39.Pourakbari B, Mamishi S, Benvari S, Mahmoudi S. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In-Tube interferon- γ release assays: A systematic review and meta-analysis. Adv Med Sci. 1 sept 2019;64(2):437-43.
- 40.Moon HW, Yi A, Yoon S, Kim H, Chung HJ, Hur M, et al. Serial Assays of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold-Plus in Subjects Exposed to Patients with Active Tuberculosis. Ann Lab Med. 1 sept 2020;40(5):428-30.
- 41.Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Campisi D, Castellotti PF, et al. First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. Eur Respir J. 1 nov 2016;48(5):1411-9.
- 42.Volume 73 Issue 7 | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [cité 21 déc 2024]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/issue/73/7?login=false>
- 43.Chedid C, Kokhraidze E, Tukvadze N, Banu S, Uddin MKM, Biswas S, et al. Relevance of QuantiFERON-TB Gold Plus and Heparin-Binding Hemagglutinin Interferon- γ Release Assays for Monitoring of Pulmonary Tuberculosis Clearance: A Multicentered Study. Front Immunol [Internet]. 2 févr 2021 [cité 26 déc 2024];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.616450/full>

-
44. Gupta RK, Kunst H, Lipman M, Noursadeghi M, Jackson C, Southern J, et al. Evaluation of QuantiFERON–TB Gold Plus for Predicting Incident Tuberculosis among Recent Contacts: A Prospective Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc*. mai 2020;17(5):646-50.
45. OUP Academic [Internet]. [cité 16 déc 2024]. *Clinical Infectious Diseases* | Oxford Academic. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/cid>
46. BioMed Central [Internet]. [cité 16 déc 2024]. *BMC Pulmonary Medicine*. Disponible sur: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/>
47. Quistrebert J. Facteurs de risque génétiques et environnementaux de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* [Internet] [phdthesis]. Université Paris Cité; 2021 [cité 21 déc 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-04548957>
48. Gerin M, Baron G, Lascoux–Combe C, Salmon D, Carcelain G, Lortholary O. IGRAVIH : dépistage de tuberculose latente par les tests IGRAs chez les patients infectés par le VIH naïfs d'ARV Comparaison de l'impact des résultats de l'IDR et des tests IGRAs sur l'attitude des cliniciens. 2015;
49. QIAGEN [Internet]. Disponible sur: file:///C:/Users/admin/Downloads/L1123669_R3_IVDr_QF_ELISA_ROW_0323_FIN_AL_FR.pdf
50. Annexe 6. Réponses aux questions fréquemment posées sur les tests IGRA | TB Knowledge Sharing [Internet]. [cité 30 déc 2024]. Disponible sur: https://tbksp.who.int/fr/node/666?utm_source=chatgpt.com

51.CDC. Tuberculosis (TB). 2024 [cité 30 déc 2024]. Clinical Guidelines. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/tb/hcp/clinical-guidance/index.html>

52.2011-tests-detection.pdf [Internet]. [cité 30 déc 2024]. Disponible sur: <https://sante.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/tuberculose/2011-tests-detection.pdf>

53.Guide PEC TB enfant et adolescent VF réctifiée 29 nov 2020.pdf [Internet]. [cité 30 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Documents/2022/03/Guide%20PEC%20TB%20enfant%20et%20adolescent%20VF%20r%C3%A9ctifi%C3%A9e%2029%20nov%202020.pdf>

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

I. **IDENTITE :**

NOM et Prénom :

Age :

Sexe : HOMME FEMME

II. **ANTECEDANTS :**

1. **PERSONNELS**

A. Médicales

❖ **TUBERCULOSE :**

- Vaccination par BCG : non oui
- Notion de traitement anti bacillaire : année :

Tuberculose pulmonaire tuberculose extra pulmonaire

Si oui, localisation :

- Notion de contagé tuberculeux récent (au moins 2ans)
- IDR dans les 06 mois avant test:

❖ **Autres :**

- VIH : non oui
- Si oui, traitement :
- Diabète : non oui
- Si oui, traitement :
- Insuffisance rénale chronique : non oui
- Des patients en dialyse ;
- Des patients qui se préparent à une greffe ;
- Des patients atteints de silicose.
- Traitement antérieur :
 - Corticothérapie : non oui

Si oui, traitement :

➤ Un traitement immunosuppresseur par anti-tumor necrosis factor (TNF)-alpha ; non oui

Si oui, traitement :

➤ Immunosuppresseurs : non oui

Si oui, traitement :

B. TOXIQUES :

Tabac alcool autre :

III. EXAMEN CLINIQUE :

1) Signes généraux :

Fièvre asthénie amaigrissement sueur nocturne

Autre :

2) Signes fonctionnelles :

➤ Pulmonaire : toux expectoration dyspnée hémoptysie

Autre :

➤ Extra pulmonaire :

3) Examen clinique :

➤ Pluero pulmonaire :

➤ Cardio vasculaire :

➤ Abdominal :

➤ Ganglio splénique :

➤ Articulaire :

➤ Neurologique :

➤ Dermatologique :

IV. Para clinique :

1) Bilan biologique :

NFS / HB: VGM: CCMH: GB: LY: PNN :

CRP:

Urée: Creat: GLY

Ionogramme: Na+: K+: Cl-:

Phosphore: Ca+: Mg+:

Sérologie VIH :

Transaminases : ASAT : ALAT :

IDR (Intradernoréaction à la tuberculine) : positif négatif intermédiaire
Non faite

BACTERIOLOGIQUE :

BK : crachat : Tubage gastrique :

Culture :

Quantiferon®-TB Gold Plus : positif négatif

Quantiferon®-TB Gold : positif négatif

Indication :

Suspicion de tuberculose : OUI NON

Si OUI : localisation : non précisée

Les arguments si suspicion localisée :

Bilan pré thérapeutique : lequel ?

2) Radiologique :

Radio thorax : normal anormal :

TDM : Thoracique : normal anormal :

Abdominal : normal anormal :

Pelvien : normal anormal :

3) Histologique
Biopsie : non oui , si oui : site de biopsie :

Résultats :

V. TRAITEMENT :

1. Décision influencée par résultat de Quantiferon : oui non

2. Traitement anti bacillaire :
- Traitement prescrit : non oui , si oui, traitement :

- La durée du traitement :

- Observance : bonne mauvaise inconnue

- Evolution : Guérison Echec Décès

Abondant du traitement Traitement en cours

3. Autre traitement associé :
- Traitement antirétroviral (HIV) :

- Insulinothérapie :

- Les anti diabétique oraux :

- Corticothérapie :

- Immunosuppresseur :

- Autre :

-

Annexe 2 : Un exemple du résultat du test réalisé au laboratoire

MAROC

• DOSAGE DE L'IFN gamma POUR LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS TUBERCULEUSES (EIA)
LIAISON@QuantIFERON®-TB Gold Plus
Prélèvement : 11.05.2022 Plasma 10h 00

TB1	0,01 UI/ml	N : < 0,35
TB2	0,01 UI/ml	N : < 0,35
Mitogène	9,96 UI/ml	
Nul	0,02 UI/ml	N : =< 8

Absence d'IFN gamma peu compatible avec une infection tuberculeuse. Résultat à interpréter en fonction du contexte clinique et épidémiologique.

Seon les recommandations de mai 2019 du Haut Conseil de la Santé Publique, le test est indiqué :

1. Diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL) :

- .. Dépister et traiter l'ITL des sujets en contact étroit avec des patients contagieux.
- .. Enfants et adolescents :
Dépister tout enfant ou adolescent jusqu'à 18 ans partageant le domicile et/ou ayant des contacts rapprochés et répétés avec un cas de tuberculose pulmonaire. Tout enfant de de 5 ans ayant un contact avéré, même de courte durée, avec un cas de tuberculose pulmonaire.
Chez l'enfant de moins de 5 ans exposé à un cas de tuberculose maladie (TM) d'origine pulmonaire, un test IGRA (Interferon Gamma Release Assay) est recommandé à place de l'Intra Dermo Réaction à la tuberculine (IDR).
- .. Migrants :
Dépister et traiter l'ITL chez les enfants et les adolescents migrants en provenance de pays avec une incidence supérieur ou égal 40/100 000 jusqu'à 18 ans le plus tôt possible après arrivée en France.
Dépister et traiter l'ITL chez les adultes de 18 à 40 ans en provenance d'un pays d'incidence supérieur ou égal 100/100 000 arrivés en France depuis moins de 5 ans si immunosuppression sous-jacente, si contact avec des enfants de moins de 18 ans, si travail dans une collectivité d'enfants ou en milieu de soins.
- .. Professionnels de santé :
-Lors de l'embauche ou de l'affectation au sein d'un établissement :
Réaliser un test IDR de référence, ou IGRA chez les sujets vaccinés par le BCG, pour tout soignant et étudiants des filières de formation en santé.
Dépister l'ITL et la tuberculose maladie (TM) chez les personnels de santé provenant d'un pays de forte endémie tuberculeuse (supérieur ou égal 100/100 000) le plus tôt possible après leur arrivée en France.
-En cas d'exposition à des cas de TM contagieux, dépister et traiter l'ITL.
- .. Personnes vivant avec le VIH : Dépister systématiquement une ITL lors de la découverte d'une infection par le VIH quel que soit le nombre de CD4 et le pays d'origine. Privilégier les tests IGRA. S'assurer en cas de test positif de l'absence de TM avant de traiter systématiquement toute ITL.
- .. Personnes avant le début d'un traitement immunosuppresseur, avant transplantation d'organe solide, avec une insuffisance rénale avancée ou dialysés : Dépister systématiquement une ITL. Pour les patients avant la mise sous traitement par anti-TNF alpha privilégier un test IGRA. En cas de test positif, requérir un avis spécialisé pour la décision de traitement de l'ITL et le choix du schéma thérapeutique.

2 Diagnostic de la tuberculose maladie :

- .. Personnes vulnérables (SDF, usagers de drogue, incarcérées) : Réaliser un dépistage au cas par cas en cas (provenance d'un pays de forte endémicité, immunosuppression).
- .. Chez l'adulte : l'utilisation des tests IGRA n'est pas recommandée dans le diagnostic de la TM.

EN CAS DE RESULTAT INDETERMINE D'UN TEST IGRA, UN DEUXIEME IGRA DOIT ETRE REALISE AVEC UNE AUTRE TECHNIQUE.

Sabine Trombert-Paolantoni (01 34 40 20 20)

SP

Compte rendu complet

Conformément à la réglementation applicable, une fois vos analyses réalisées, les résidus de vos prélèvements seront éliminés. Néanmoins, sauf opposition de votre part, ces résidus pourront être conservés afin d'être utilisés à des fins de recherches scientifiques ou de contrôles qualité, directement ou après transfert à des tiers, dans le strict respect du secret médical. Vous pouvez vous opposer à une telle utilisation, sur simple demande, formulée auprès de notre RPD (cf coordonnées au verso).
Se reporter au verso ou à la dernière page pour les conditions de traitement des données personnelles des patients.

1/1

SELAF CERBA - 7/11 rue de l'Équerre - Parc d'activités "Les Béthunes" - 95310 Saint Ouen l'Aumône - France



أطروحة رقم 25/071

سنة 2025

تأثير جرعة الكوانتيفيرون على اتخاذ القرارات العلاجية
في الطب الباطني
تجربة مصلحة الطب الباطني بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس
الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/02/11
من طرف

السيد ياسين اكرادين
المزداد في 02 يناير 1998 بمكناس
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب
الكلمات المفتاحية

مرض السل – اختبار إطلاق الإنترفيرون جاما – كوانتيفيرون بلس
تأثير القرار العلاجي.

اللجنة

السيد قشنى هشام الرئيس
أستاذ في التخدير والإنعاش
السيد زينبي علي المشرف
أستاذة في الطب الباطني
السيدة بوخريصي فاطمة
أستاذة في الكيمياء والحيوية
السيد البناي جلال
أستاذ في الأمراض الجلدية
السيد الضو هشام
أستاذ في أمراض الدم السريرية