

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 73

L'APPORT DU QUANTIFERON  
DANS LA TUBERCULOSE MALADIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

PAR

Mr. Youssef CHERKAOUI

Né le 08 Mai 1992 à Tétouan

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Prophylaxie – Quantiféron – Traitement – Tuberculose.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mme. M. NAZIH

Professeur d'hématologie Biologique

JUGES

أعوذ بالله من الشيطان الرجيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَقْرَأُ

بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ① خَلَقَ  
الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ ② أَقْرَأُ وَرَبُّكَ  
الْأَكْرَمُ ③ الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ④  
عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ⑤

سورة العلق من ١ الى ٥



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha

Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - ***Directeur HMI Med V***  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie

Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*

Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*  
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENABDELJLIL Maria  
 Pr. BENAMAR Loubna  
 Pr. BENAMOR Jouada  
 Pr. BENELBARHDADI Imane  
 Pr. BENNANI Rajae  
 Pr. BENOUACHANE Thami  
 Pr. BEZZA Ahmed\*  
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 Pr. DAALI Mustapha\*  
 Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Saïd  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAB Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie



### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie

Pr. JAAFAR Abdelouhab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*

Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie



(mise en disponibilité)

Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie



Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

**Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

**Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGDR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*

Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

Médecine interne  
 Pédiatre  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation



Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed

Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind

Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques



Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

**Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



### **MARS 2014**

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Généologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

#### **\*Enseignants Militaires**

### **DECEMBRE 2014**

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **\*Enseignants Militaires**



### **AOUT 2015**

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

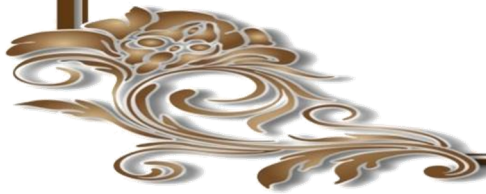
### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*



# *DédicaceS*



*Je dédie cette thèse à...*



*A ALLAH*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré, qui m'a guidé dans*

*le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*



*À mon cher papa*

**BOUBKER CHERKAOUI**

*Dont la vie est l'exemple de courage, d'honnêteté, de persévérance de sacrifice et de militance.*

*Vous avez fourni beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard  
Vous m'avez appris comment affronter la vie, et c'est grâce à votre enseignement des valeurs et du devoir que j'ai pu m'accomplir.*

*C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que vous êtes à la fois fier et heureux de voir le fruit de votre éducation et de vos efforts inlassables se concrétiser.*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à votre égard.*

*Pour tous vos encouragements et pour le réconfort qui n'ont cessé de m'épauler.  
Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec les mots.*

*Puisse Dieu vous préserver et faire de moi un fils à la hauteur de votre espérance.*

*Puisse Dieu tout puissant vous accorder longue vie, santé, bonheur pour que votre vie soit illuminée pour toujours.*



*À ma chère maman*

*AMINA DRISSI*

*Celle qui est toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur.*

*Source inépuisable, de tendresse, de patience et de sacrifice.*

*Votre prière et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma  
vie.*

*En ce jour, votre fils espère réaliser l'un de vos plus grands rêves et coroner vos  
années de sacrifice et d'espoir.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez  
pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance,  
durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Vous savez très bien que mon amour et mon respect pour vous sont sans limite et  
dépassent toute description.*

*A vous, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds.*

*Puisse Dieu vous préserver et faire de moi un fils à la hauteur de votre espérance.*

*Puisse Dieu tout puissant vous accorder longue vie, santé, bonheur pour que votre  
vie soit illuminée pour toujours.*

*Merci tout simplement d'être... ma maman,*



*À ma chère sœur Mariam et son mari Si Mohammed*

*et leurs deux filles Rania et Sara*

*Pour l'affection, la tendresse et l'amour*

*dont vous m'avez toujours entouré,*

*Pour le sacrifice et le dévouement dont vous m'avez toujours fait preuve,*

*Pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de manifester.*

*Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments*

*profonds d'amour, de respect et de reconnaissance.*

*Que ce modeste travail soit un début de mes récompenses envers vous.*

*Puisse le grand puissant vous donner*

*bonne santé et longue vie...*



*À ma chère sœur*

*ZAINAB CHERKAOUI*

*Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour  
et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle  
que tu représentes pour moi.*

*Je vous souhaite de tout mon cœur une vie pleine de succès,  
et que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*

*À mon cher frère Kamal et sa femme Youssra*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection  
que j'ai pour vous et ma gratitude.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,  
de santé et de réussite. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur,  
de santé et de prospérité.*



*À ma chère tante Saida DRISSI*

*et son mari Rachid CHAMCHOUM*

*Pour votre soutien, vos encouragements et vos prières.*

*À travers ce travail, je vous exprime mes profonds respects et mon affection la*

*Plus sincère*

*À la mémoire de mon oncle*

*Khalil DRISSI*

*Qui a été toujours dans mon esprit et dans mon cœur,*

*Je vous dédie aujourd'hui ma réussite.*

*Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.*

*Et sa femme Ikram CHAMCHOUM*

*et leurs enfants Yassine et Youness*

*Que ce travail soit le témoignage de votre*

*cherté*



*À ma chère tante Ouafae CHERKAOUI*

*et son mari Moustapha TAALABI*

*Je vous dédie ce modeste travail  
en guise de remerciement pour vos conseils et encouragements  
qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.*

*À la mémoire de ma tante Touria CHERKAOUI*

*J'aurais bien voulu  
que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.  
Que la clémence de Dieu règne sur vous  
et que sa miséricorde apaise vos âmes.*



*À la mémoire de mes grands-parents maternels  
et mon grand-père paternel*

*Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur,*

*Je vous dédie aujourd'hui ma réussite.*

*Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis*

*À ma grand-mère paternelle Hajja Fatima*

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler  
dans vos prières.*

*Que Dieu vous préserve santé et longue vie*



*A mes chers cousins :*

*Taha, Soufiane, Hammad, Amine, Reda ...*

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien,  
encouragements, et affection.*

*J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes  
sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur*

*À tous les membres de la famille :*

*Petits et grands ...*

*Pour votre soutien, vos encouragements et vos prières.*

*À travers ce travail, je vous exprime mes profonds respects et mon affection la*

*Plus sincère*



*A Nadine MAIMOUNI*

*Nous voilà arrivés à la fin d'un long et difficile parcours.*

*Tu es toujours présente pour m'écouter.*

*Tu m'as soutenue dans les différentes étapes de mes études.*

*Tu m'as beaucoup aidée, je t'en serai toujours reconnaissant.*

*Je te souhaite la réussite dans ta vie professionnelle.*

*A tous mes ami(e)s et spécialement*

*Ayoub, Khalil, Ahmeh, Othmane, Ali, Rania, Rime, Manale,  
Oumayma, Amal, Boutaina, Youssef, Ilyas, Simo...*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni*

*et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble,*

*Je dédie ce modeste travail*



*A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis  
involontairement de citer.*

*A tous mes enseignants tout au long de mes études.*

*A tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer  
leurs souffrances.*

*A toutes les personnes malades et qui souffrent . Que Dieu vous accorde  
des jours meilleurs.*

*A tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce travail*

*... Je vous dédie ce modeste travail.*



# *Remerciements*



*A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE*

*Mr LE PROFESSEUR SEKHSOKH YASSINE*

*Professeur de Microbiologie*

*Chef de service du laboratoire de Recherche et de Biosécurité*

*M.I.M.V-Rabat*

*Je vous remercie du fond du cœur pour la confiance que vous m'avez accordé  
en me donnant ce sujet de thèse.*

*Durant toute la période de réalisation de cette thèse, vous m'avez toujours  
réservé un bon accueil malgré votre planning chargé.*

*Votre investissement, votre patience et votre oreille attentive ont grandement  
contribué à l'aboutissement de ce travail.*

*Votre compétence, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et  
représentent pour moi un modèle que je suis heureux de suivre.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude et de ma  
sincère reconnaissance.*



*A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE*  
*Monsieur LE PROFESSEUR MIMOUN ZOUHDI*  
*Chef de Service de Bactériologie*

*CHU Ibn Sina -Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la  
présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité  
en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre  
enseignement et d'apprécier votre sens professionnel.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond  
respect.*



*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE*

*Mme LE PROFESSEUR SAKINA EL HAMZAOU*

*Professeur de Microbiologie*

*Service d'Hygiène et Médecine Collectivité*

*Nous sommes très touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de  
Juger notre travail.*

*Nous sommes très honorés de votre présence parmi notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre vive gratitude et de nos  
respectueux sentiments.*



*A MON MAITRE ET JUGE DE THESE*  
*Mme LE PROFESSEUR MOUNA NAZIH*  
*Professeur agrégée d'Hématologie Biologie*

*Je n'ai pas eu l'occasion de vous avoir comme professeur*  
*durant mon cursus,*

*mais les nombreux éloges entendus en votre faveur, ont que c'est pour moi*  
*un immense honneur de vous voir accepter de siéger*  
*dans notre jury avec autant de spontanéité.*

*Soyez assuré de notre fidèle respect et de notre profonde gratitude*



*Liste des illustrations*



## Liste des abréviations

<b>AAP</b>	: American Academy of Pediatrics
<b>ARN</b>	: Acide RuboNucléique
<b>BAAR</b>	: Bacille Acido-Alcool-Résistants
<b>BCG</b>	: Bacille de Calmette et Guerin
<b>BK</b>	: Bacille de Koch
<b>CD4</b>	: Cluster de différenciation 4
<b>CD8</b>	: Cluster de différenciation 8
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>CFP-10</b>	: Culture Filtrate Protein-10
<b>CMH</b>	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
<b>CMI</b>	: Cell mediated Immunity
<b>CMSP</b>	: Cellules Mononuclées du Sang Périphérique
<b>CPT</b>	: Vacutainer Cell Preparation Tube
<b>DHHS</b>	: Department of Health and Human Services
<b>DO</b>	: Densité Optique
<b>DOTS</b>	: Directly Observed treatment, Short-course
<b>DPP /PPD</b>	: Dérivé Protéique Purifié
<b>ECDC</b>	: European Centre for Disease prevention and Control
<b>EDTA</b>	: Ethylène Diamine Tétra-Acétique

**ELISA** : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

**ELISpot** : Enzyme-Linked Immunospot

**ESAT-6** : Early Secretory Antigenic Target-6

**FDA** : Food and Drug Administration

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HLA-II** : Human Leucocyte Antigen class II

**ICAM 1** : InterCellular Adhesion Molecule 1

**IDR** : IntraDermoReaction

**IFN- $\gamma$**  : Interferon-gamma

**IGRA** : Interferon gamma release assays

**IL** : InterLeukines

**InVS** : Institut de Veille Sanitaire

**IP10** : Induced Protein 10

**ITBL** : Infection Tuberculeuse Latente

**MNT** : Mycobactéries Non Tuberculeuses

**NICE** : National Institute for Health and Clinical Excellence

**OMS** : Organisation Mondiale de Santé

**PBS** : Phosphate Buffered Saline

**PHA** : PhytoHemAglutine

**PHAC** : Public Health Agency of Canada

**RD-1** : Région de différence 1

**QFT GiT** : QuantiFERON Gold-in-Tube  
**QFT-G** : QuantiFERON-TB Gold  
**TCT** : Test Cutané à la Tuberculine  
**TEP** : Tuberculose Extra Pulmonaire  
**TB7.7** : Tuberculosis 7.7  
**TB-MR** : Tuberculose Multi-résistante  
**TNF-  $\alpha$**  : Facteur de Nécrose de Tumeur alpha  
**VIH** : Virus d'Immunodéficience Humaine  
**VPN** : Valeur Prédictive négative  
**VPP** : Valeur Prédictive Positive

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> M.tuberculosis au microscope électronique .....	11
<b>Figure 2:</b> Schéma de l'enveloppe cellulaire des mycobactéries .....	12
<b>Figure 3:</b> Mode de transmission de M.tuberculosis .....	15
<b>Figure 4:</b> Evolution du nombre de cas et de l'incidence de TB au Maroc, 2000-2015 (nouveaux cas et cas de rechutes) .....	19
<b>Figure 5:</b> Répartition des cas de TB selon le sexe et l'âge au Maroc, 2015 .....	20
<b>Figure 6:</b> Incidence de la TB toute forme par région au Maroc, 2015 .....	21
<b>Figure 7:</b> Immunité antituberculeuse .....	24
<b>Figure 8:</b> Histoire naturelle simplifiée de la tuberculose humaine .....	26
<b>Figure 9:</b> Définition du virage de l'IDR à la tuberculine lors de l'infection tuberculeuse récente .....	28
<b>Figure 10:</b> Technique de l'IDR .....	31
<b>Figure 11:</b> Mesure de l'induration .....	32
<b>Figure 12:</b> Principe des tests immunitaires dans l'infection tuberculeuse (IDR à la tuberculine et test de libération d'interféron-gamma) .....	47
<b>Figure 13:</b> Mise en œuvre du test quantiFERON Gold In Tube .....	49
<b>Figure 14:</b> Mise en œuvre du test TB-Spot .....	50
<b>Figure 15:</b> Résultats du test TB-Spot .....	51
<b>Figure 16:</b> Sensibilité des tests IGRA pour la détection de la tuberculose active en comparaison avec l'IDR .....	62
<b>Figure 17:</b> Spécificité des tests IGRA en comparaison avec l'IDR pour la détection de la tuberculose active chez les personnes vaccinées ou non par le BCG .....	63
<b>Figure 18:</b> Cadre stratégique mondial de lutte contre la tuberculose après 2015 .....	80

<b>Figure 19:</b> Accélération prévue de la baisse des taux mondiaux d'incidence de tuberculose par rapport aux niveaux ciblés .....	86
<b>Figure 20:</b> Liste indicative des principaux indicateurs mondiaux de la stratégie mondiale de lutte contre la tuberculose pour l'après-2015 .....	89
<b>Figure 21:</b> Différentes étapes de la réalisation du T-Spot .....	108

## Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> Interprétation de l’IDR selon l’âge et le statut vaccinal.....	35
Tableau II: Comparaison entre les 2 tests de libération d’interféron-gamma (QFT-GIT et le T-Spot) .....	52
<b>Tableau III:</b> Performances diagnostiques des tests IGRA en comparaison avec l’IDR .....	65
<b>Tableau IV:</b> Principaux indicateurs, jalons et cibles mondiaux pour la stratégie de lutte contre la tuberculose pour l’après-2015 .....	85
<b>Tableau V:</b> Synthèse des recommandations identifiées dans le cadre des indications à évaluer pour l’utilisation des tests IGRA .....	93
<b>Tableau VI:</b> Interprétation des résultats du QFT-GiT.....	101

# *Sommaire*



<b>Introduction</b> .....	1
<b>I. Histoire de l'infection tuberculeuse :</b> .....	5
<b>II. Epidémiologie :</b> .....	9
1. Agent pathogène : .....	9
2. Mode de transmission : .....	13
3. Facteurs favorisants : .....	16
4. Répartition de la maladie : .....	18
<b>III. Physiopathologie :</b> .....	23
<b>IV. Diagnostic de l'infection tuberculeuse par test cutanés :</b> .....	28
1. Définition : .....	28
2. Indication de l'intradermo-réaction : .....	29
3. Historique : .....	29
4. Bases immunologiques de la réaction à la tuberculine : .....	29
5. Contre-indications à la tuberculine : .....	30
6. Technique de l'intradermo-réaction : .....	31
7. Seuil de positivité et interprétation : .....	33
8. Interprétation de la réaction cutanée tuberculique : .....	36
9. Réaction cutanée tuberculique négative : .....	38
10. l'effet amplificateur (effet « booster ») ou l'hypersensibilité réactivé : .....	39
11. Cas particuliers de l'infection tuberculeuse récente : .....	40
<b>V. Développement des tests de libération de l'interféron gamma :</b> .....	42
<b>VI. Tests de libération de l'interféron gamma :</b> .....	46
1. Principe : .....	46
2. Description des tests : .....	48
3. Interprétation des résultats : .....	53
4. Points complémentaires relatifs aux conditions de réalisation et à l'interprétation des résultats : .....	55
<b>VII. Avantages relatifs et limites des tests de libération de l'interféron gamma :</b> .....	57
1. Avantages relatifs des tests de libération de l'interféron gamma : .....	57
2. Limites des tests de libération de l'interféron gamma : .....	57

3. Caractéristiques communes des tests de libération de l'interféron gamma et de l'intradermo-réaction : .....	58
<b>VIII. Etudes de validation des tests de libération de l'interféron gamma .....</b>	<b>60</b>
1. Méthodologie : .....	60
2. Etudes de sensibilité : .....	61
3. Etudes de spécificité : .....	61
4. Estimation de la valeur prédictive négative (VPN) : .....	63
5. Estimation de la valeur prédictive négative pour une progression : .....	64
6. Estimation de la valeur prédictive positive pour une progression : .....	64
7. Concordance entre tests et reproductibilité : .....	66
8. Inconnues : .....	66
<b>IX. Indications des tests de libération de l'interféron gamma : .....</b>	<b>69</b>
<b>X. Populations à risque augmenté d'infection tuberculeuse et/ou de progression vers une tuberculose-maladie - ciblage du dépistage de l'infection tuberculeuse latente : .....</b>	<b>71</b>
1. Les populations à risque augmenté d'infection tuberculeuse : .....	71
2. Les populations à risque augmenté de progression vers la TB maladie : .....	71
3. Intérêt du ciblage du dépistage de l'infection tuberculeuse latente : .....	75
<b>XI. Stratégie mondiale et cibles pour la prévention de la tuberculose, les soins et la lutte après 2015 : .....</b>	<b>78</b>
1. Approche : .....	81
2. Idéal, But, Jalons et Cibles : .....	83
3. Principes de la stratégie : .....	87
4. Adaptation de la stratégie et des cibles dans les pays, doublée d'une collaboration mondiale : .....	90
<b>XII. Tableaux récapitulatifs des recommandations pour le bon usage des IGRA : .....</b>	<b>93</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>95</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>97</b>
<b>Résumés .....</b>	<b>109</b>
<b>Bibliographie et webographie .....</b>	<b>113</b>

# *Introduction*



La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse, à déclaration obligatoire, due à une bactérie : *Mycobacterium tuberculosis*, touchant le plus souvent les poumons, elle est l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde.

L'intradermo réaction (IDR), jusqu'à ces dernières années, représentait le seul test de « diagnostic indirect » de l'infection tuberculeuse latente (ITL) et de la tuberculose maladie.

Ce test présente de nombreux inconvénients, en particulier un manque de spécificité, car il se positive après une simple vaccination ou infection par mycobactéries non tuberculeuses (MNT). Il est, de plus, délicat à réaliser et d'interprétation difficile.

Le développement de nouveaux tests immunologiques appelés IGRA a permis une avancée majeure dans l'arsenal diagnostique disponible pour les infections tuberculeuses. Ce sont des tests de stimulations lymphocytaires in vitro. La réaction est indépendante du vaccin BCG (bacille de Calmette et Guérin) et des MNT. Ils ont une très bonne spécificité, sont reproductibles, faciles à mettre en œuvre, indépendants de l'observateur et ne nécessitent qu'une seule visite. C'est pour ces raisons que la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande leur utilisation dans quatre indications: enquête autour d'un cas de tuberculose, diagnostic des formes extra pulmonaires, avant traitement par anti-TNF $\alpha$  (Tumor necrosis factor alpha) et avant embauche de personnel de santé.

Deux tests sont commercialisés: le QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QTF GIT) et TB Spot. Par sa simplicité de réalisation, le QTF-GIT est le test le plus utilisé et la compilation des données accumulées depuis quelques années montre que certaines recommandations de l'industriel, sont peut être à revoir. De plus, la

variabilité de certains résultats peut amener à penser qu'il existe, dans la phase pré analytique, des facteurs influençant les résultats. Or, il n'existe aucune donnée dans la littérature sur certaines étapes de cette phase.

L'objectif de notre étude est d'une part analyser l'apport des IGRA dans le dépistage et éventuellement le diagnostic de la tuberculose et d'autre part maîtriser leur mise en œuvre.

*Histoire de l'infection  
tuberculeuse*



## **I. Histoire de l'infection tuberculeuse :**

La tuberculose est une maladie très ancienne, aux manifestations très diverses et affectant aussi bien humains et animaux, mais dont l'unité nosologique et l'étiologie ne furent établies qu'au XIX<sup>e</sup> siècle.

Les bacilles de la tuberculose existaient il y a trois millions d'années. La souche originelle serait apparue en Afrique de l'Est, considérée comme le berceau de l'humanité. La maladie serait donc aussi vieille que l'humanité et son expansion à travers le monde serait intimement liée à celle de l'espèce [6].

Dès l'Antiquité gréco-latine, plusieurs auteurs ont décrit une maladie amaigrissante au long cours, dénommée suivant les uns « phtisie » (pour dépérissement), suivant les autres « tabès ». Hippocrate (V<sup>e</sup> – IV<sup>e</sup> siècle av. J.-C.) puis Galien (II<sup>e</sup> siècle apr. J.-C.) et Caelius Aurelianus (V<sup>e</sup> siècle) en ont dressé les symptômes, notamment pulmonaires [7]. Arrêté de Cappadoce (fin du II<sup>e</sup> siècle) en a cependant dressé la description la plus détaillée. Ces descriptions initiales n'ont guère subi de modifications notables jusqu'au début du XIX<sup>e</sup> siècle.

L'origine de la maladie a été débattue durant l'antiquité, entre héréditaire ou contagieuse [8]. Plus tard, Avicenne décrira la tuberculose comme uniquement contagieuse [9].

C'est en 1733 que Pierre Desault, chirurgien à Bordeaux, fait paraître un essai sur la phtisie où il affirme notamment que la lésion fondamentale de la phtisie est le tubercule, et est encore un des premiers à signaler la parenté entre la phtisie pulmonaire et les formes ganglionnaires [10]. En 1839, le médecin allemand Johann Lukas Schönlein rassemble en une description unifiée

les manifestations cliniques disparates de la maladie. Jusqu'alors, « phtisie » et « tuberculose » étaient souvent considérées comme deux entités, voisines mais distinctes [11]. Si Schönlein forge en 1834 le terme de tuberculose, composé d'un nom latin et d'une terminaison grecque [12], la littérature médicale, tout comme le langage commun, continuera d'utiliser indistinctement, jusqu'au début du XX<sup>e</sup> siècle, les termes de « phtisie », « consommation » et « tuberculose » [13].

De 1865 à 1868, le médecin Jean-Antoine Villemin reproduit chez les animaux (lapins, cobayes) les lésions de la tuberculose humaine, par inoculation de tissu altéré humain. Il peut ainsi affirmer que cette maladie, de nature jusqu'alors inconnue, est due à un microbe invisible par les moyens techniques de l'époque. Il démontra en 1869 que la transmission se fait par voie aérienne. Ses conclusions se heurtent à une forte opposition, en France notamment. Elles inspirent cependant des travaux comme ceux d'Edwin Klebs [14], Julius Cohnheim, Carl Salomonsen et Tappeiner qui aboutissent à établir de façon indubitable la contagiosité de la maladie [15].

En 1882 enfin, à la suite des travaux de Louis Pasteur, Robert Koch met en évidence le bacille tuberculeux à partir de lésions humaines : le 24 mars 1882, il communique d'abord à la Société de Physiologie de Berlin une note sur la recherche et la culture du bacille de la tuberculose ; le 10 avril, il publie dans le *Berliner klinische Wochenschrift* une mémoire sur l'étiologie de la tuberculose qu'il rapporte à un bacille décelé dans les crachats et les lésions tuberculeuses humaines.

En 1894, Carlo Forlanini met au point la première méthode thérapeutique invasive avec le pneumothorax artificiel intra-pleural : par une injection d'air dans la cavité thoracique, entraînant la rétraction du poumon infecté, il obtient

une amélioration de la maladie. En 1940, Selman Waksman découvre l'action antituberculeuse de l'actinomycine puis, en 1942, de la streptothricine. Ces antibiotiques ne peuvent toutefois être utilisés en thérapeutique humaine ou vétérinaire du fait de leur trop grande toxicité. En 1943, Waksman découvre enfin la streptomycine qui permet, un an plus tard, la première guérison par antibiotique d'un malade gravement atteint de tuberculose [16].

En 1948, a lieu le premier essai clinique randomisé de l'histoire de la médecine : l'épidémiologiste Austin Bradford Hill (en) montre la plus grande efficacité de la streptomycine sur la collapsothérapie [17].

# *Epidémiologie*



## II. Epidémiologie :

### 1. Agent pathogène :

Les Mycobactéries sont des petits bacilles en forme de bâtonnets pouvant provoquer différentes maladies chez l'être humain. Elles peuvent être divisées en trois grands groupes :

- ✦ Complexe *Mycobacterium tuberculosis* : Ce groupe comprend
  - *Mycobacterium tuberculosis* : le plus fréquent
  - *Mycobacterium africanum* : agent responsable, le plus souvent, de la tuberculose en Afrique de l'ouest [18].
  - *Mycobacterium bovis* : agent responsable de la tuberculose chez les bovins et parfois chez l'homme [19].
  - *Mycobacterium microti* : agent responsable de la tuberculose chez les rongeurs, les chèvres et les mammifères marins [20].
  - *Mycobacterium canetti* : agent responsable de tuberculose humaine (en particulier à Djibouti) [21,22].

Les autres formes sont rares.

- ✦ Complexe *Mycobacterium leprae* : responsable de la lèpre chez l'homme
- ✦ Mycobactéries non tuberculeuse : comprend toutes les autres mycobactéries potentiellement pathogène pour l'homme, en général il n'y a pas de transmission interhumaine [23].

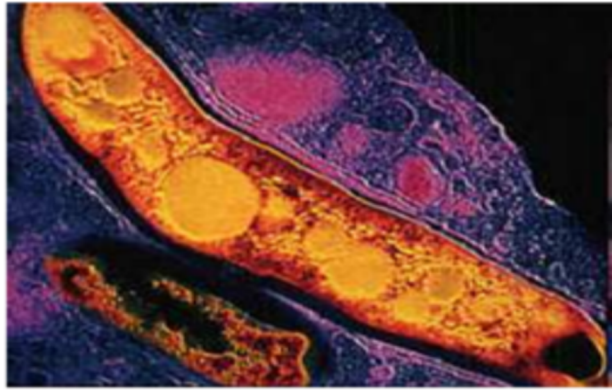
*M.tuberculosis* ne produit pas de toxine et doit son pouvoir pathogène à sa capacité de se multiplier. La lyse des bactéries libère des constituants antigéniques qui suscitent une réaction immunitaire induisant un état d'hypersensibilité à l'origine de la transformation caséuse.

### 1.1. Morphologie et caractères biochimiques :

Les caractéristiques de *M. tuberculosis* sont :

- Bacille acido-alcool-résistants (BAAR) ;
- Aérobie stricte, expliquant le tropisme pulmonaire, immobile, droit ou légèrement incurvé, de 2 à 5  $\mu\text{m}$  sur 0,3 à 0,5  $\mu\text{m}$ .
- Il est généralement coloré au Ziehl Nielsen.
- Enveloppe mycobactérienne possède une structure unique qui la distingue des autres bactéries : sa forte teneur en lipides la rend particulièrement imperméable et lui confère une résistance à la plupart des antibiotiques et agents thérapeutiques courants. Ces caractéristiques en font une excellente cible pour le développement de nouveaux antituberculeux.
- Paroi complexe qui s'organise en trois couches, elle est formée, de l'intérieur vers l'extérieur, d'une bicouche lipidique (membrane plasmique), d'une couche formée de polymères et d'acides mycoliques et d'une seconde bicouche lipidique [24].
- La couche la plus interne est constituée de peptidoglycane qui correspond à un enchaînement d'unités alternées qui renferment une structure réticulée confère à la paroi sa rigidité.
- La couche médiane est constituée de l'arabino-galactane et d'acides mycoliques, tous estérifiés à l'acide muramique. Les acides mycoliques sont des molécules de haut poids moléculaire responsable de l'acido-alcool-résistance. Cette couche est fortement hydrophobe.

- La couche la plus externe est au contraire pauvre en lipides, et contient surtout des hydrates de carbone hydrophile. Les lipides de la couche externe sont des molécules complexes spécifiques et antigéniques pour la réponse anticorps [25].
- Croissance aux températures modérées (25 – 41 °C) ;
- Absence de spores ;
- Croissance lente (temps de dédoublement de 12 à 20 heures), d'où la lenteur des lectures aux milieux solides
- Pathogène intracellulaire obligatoire qui infecte les macrophages et est capable d'y survivre à l'état quiescent, réplicatif ou non.



**Figure 1:** M.tuberculosis au microscope électronique [26]

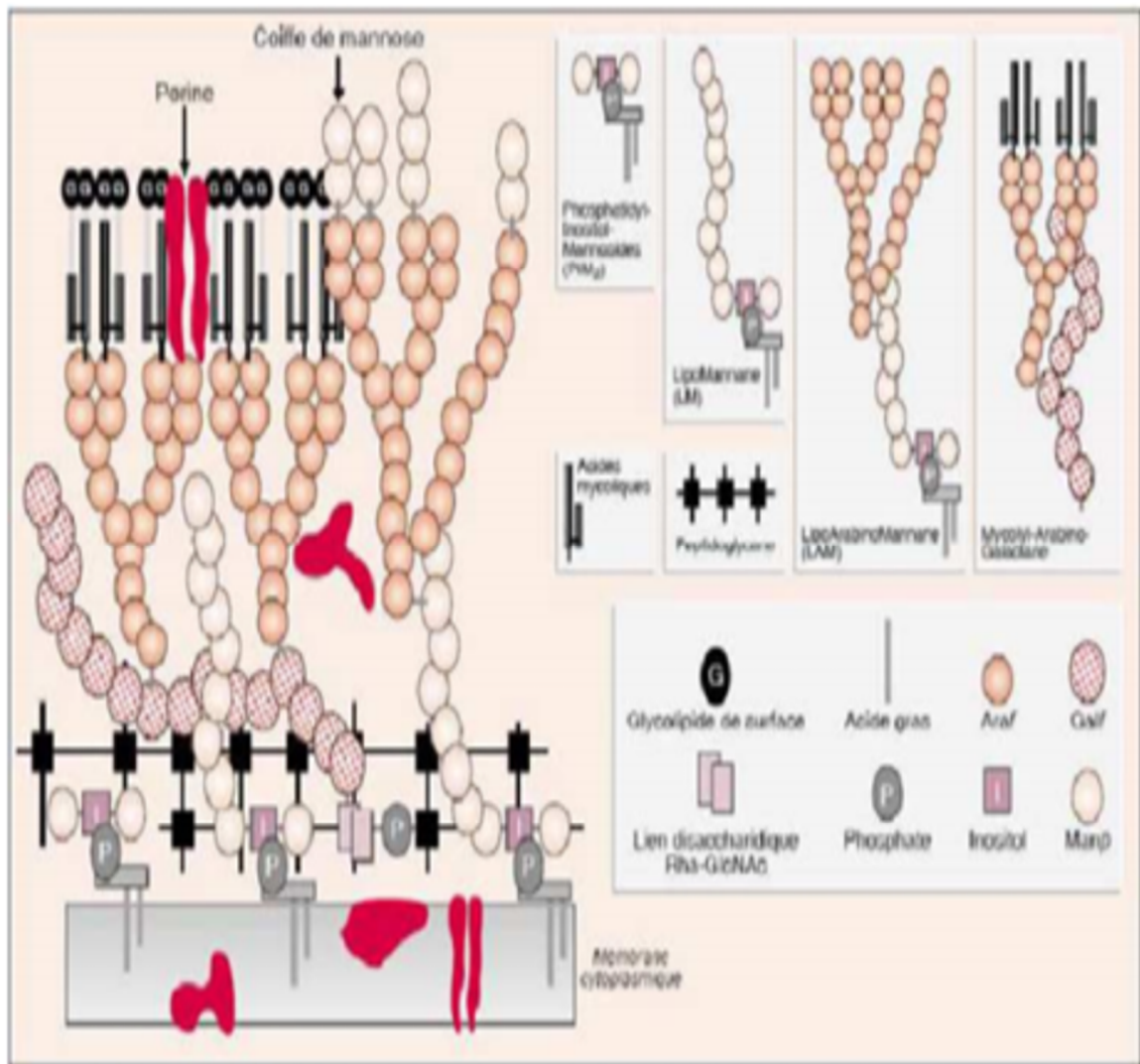


Figure 2: Schéma de l'enveloppe cellulaire des mycobactéries [26]

## 1.2. Caractères génétiques :

Le génome de la souche *M.tuberculosis* a été entièrement séquencé, il comprend plus de 4.4 méga bases correspondant à 4000 gènes des protéines et 50 gènes codant des acides ribonucléiques [27].

A la différence des autres bactéries, une très grande partie de ses capacités codantes est destinée à la production d'enzymes impliquées dans la synthèse et la dégradation de toutes sortes de lipides.

En effet, le bacille tuberculeux pourrait certainement utiliser les lipides composant les membranes des cellules hôtes comme source d'énergie.

*M.tuberculosis* est caractérisé par la présence d'un seul opéron d'ARN, ce qui contribuerait à expliquer la lenteur de la multiplication et de croissance du bacille. La stabilité génétique est remarquable avec un niveau de variation allénique très faible (600 fois plus faible que *Niesseria méningitidis*) [28].

A noter que dans chaque population de mycobactéries, il existe des mutants résistants naturels par exemple : vis-à-vis de l'isoniazide, il existe  $10^6$  de mutants résistants, alors que pour la rifampicine il en existe  $10^7$ , d'où la nécessité d'associer les antibacillaires.

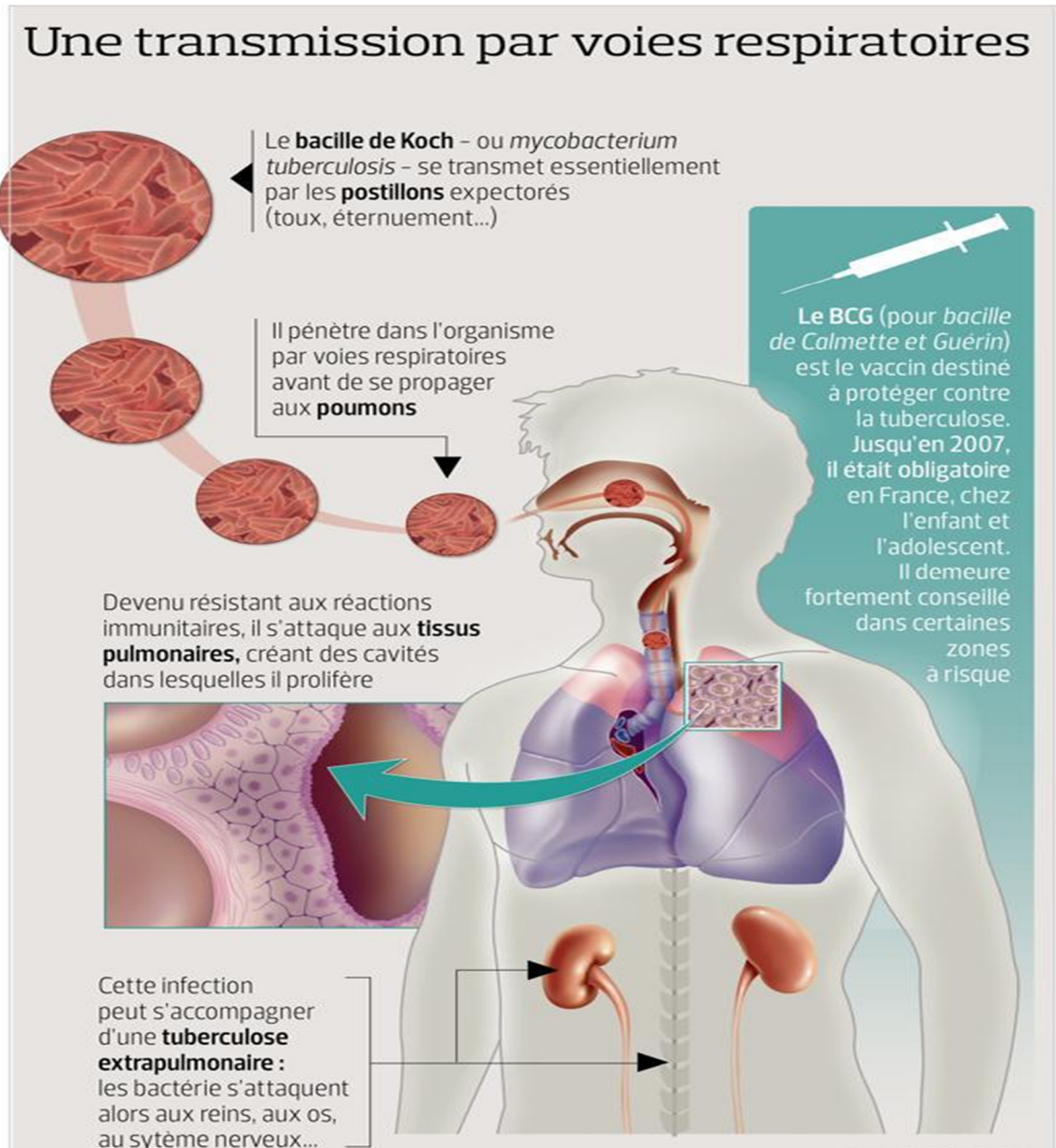
## 2. Mode de transmission :

Les bacilles tuberculeux sont émis dans de microgouttelettes d'eau (gouttelettes de PFlügge), lors de la toux, l'éternuement ou la conversation : ces petites gouttelettes chargées de bacilles s'évaporent rapidement ; les plus petites (moins de 5 à 10  $\mu\text{m}$ ) peuvent rester sous forme de micro aérosol en suspension dans l'air plusieurs heures avant d'être inhalées par l'entourage, transmettant ainsi l'infection dans les régions les mieux ventilées du poumon.

La contamination dépend de la richesse bacillaire de l'aérosol infectant, à la durée, à la répétition des expositions et aux moyens de défense de l'organisme, dont l'immunité cellulaire.. Les bacilles desséchés restent eux mêmes infectieux pendant de longs mois. Une ventilation adéquate réduit donc le risque de contagion, tout comme la lumière du jour, les mycobactéries étant sensibles à l'irradiation ultraviolette.

La tuberculose qui atteint les organes autres que les voies respiratoires, telles que les os, les articulations ou les ganglions lymphatiques, n'est généralement pas contagieuse.

Figure 3: Mode de transmission de M.tuberculosis [29]



### **3. Facteurs favorisants :**

#### **3.1. Facteurs liés à l'environnement**

Les facteurs favorisant le risque de contamination respiratoire sont les suivants :

- Séjour en zone d'endémie.
- Séjour en collectivité.
- Activité professionnelle en milieu de soins.

#### **3.2. Facteurs liés à l'individu**

L'altération des défenses immunitaires facilite l'expression de la tuberculose « maladie ».

Les facteurs favorisants individuels sont multiples :

- Situations de précarité : La malnutrition, par les perturbations des défenses immunitaires cellulaires qu'elle occasionne, est le principal facteur de développement du bacille tuberculeux dans l'organisme.

- Age : Avec l'âge, les capacités de réponse immunitaire sont diminuées. Cette baisse progressive de l'immunité naturelle favorise la réactivation endogène de la tuberculose [30].

- Coïnfection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : La coïnfection VIH et tuberculose est aujourd'hui bien établie. En pratique, deux situations sont observées. Soit la tuberculose est révélatrice de l'infection à VIH, dans ce cas elle survient habituellement précocement au cours de l'histoire naturelle de l'infection rétrovirale, et le tableau est cliniquement et radiologiquement classique. Il importe de savoir demander un test VIH face à toute tuberculose. Soit la séropositivité VIH est antérieurement connue, et la tuberculose doit être évoquée devant tout tableau pulmonaire fébrile.

- Traitements immunosuppresseurs : Le rôle d'une corticothérapie, d'une chimiothérapie anticancéreuse ou de tout autre traitement immunosuppresseur dans la réactivation clinique d'une tuberculose pulmonaire ou extra pulmonaire est bien connu [31].

Il faut insister sur la responsabilité nouvelle de l'infliximab (Remicade®), de l'adalimumab (Humira ®), anticorps monoclonaux liés au tumour necrosis factor utilisés dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn.

Il faut dépister une tuberculose latente ou active avant l'initiation de tout traitement par infliximab ou par adalimumab. Dans tous les cas, lorsqu'une tuberculose est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par anticorps monoclonaux doit être différé.

-Le tabagisme : L'incidence de la tuberculose augmente avec la consommation du tabac, ce risque est multiplié par 2 voire 4 en cas de nombre de cigarettes consommées par jour supérieur à 20. Ainsi une exposition prolongée des bronches à la fumée de tabac induit-elle une altération de la clairance muco-ciliaire qui favorise la persistance des germes, dont l'adhésion à la muqueuse bronchique est augmentée.

Le tabagisme influence l'évolution sous traitement et le risque de décès par tuberculose ainsi, le délai de négativation des bacilles de Koch dans les expectorations est beaucoup plus long chez les sujets tabagiques [32].

## **4. Répartition de la maladie :**

### **4.1. Situation épidémiologique dans le monde :**

Selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé en 2014, 9,6 millions de personnes ont développé la tuberculose (TB), 1,5 million en sont mortes et près de 480 000 personnes ont développé une tuberculose multi-résistante (TB-MR).

Bien que son taux de mortalité ait chuté de 47% entre 1990 et 2015, la tuberculose demeure une des maladies les plus meurtrières au monde après le VIH/sida.

Plus de 95% des décès se produisent dans les pays à revenu faible et intermédiaire. L'objectif du Millénaire pour le développement, préconisant d'avoir maîtrisé l'épidémie de tuberculose et inversé la tendance avant 2015, a été atteint.

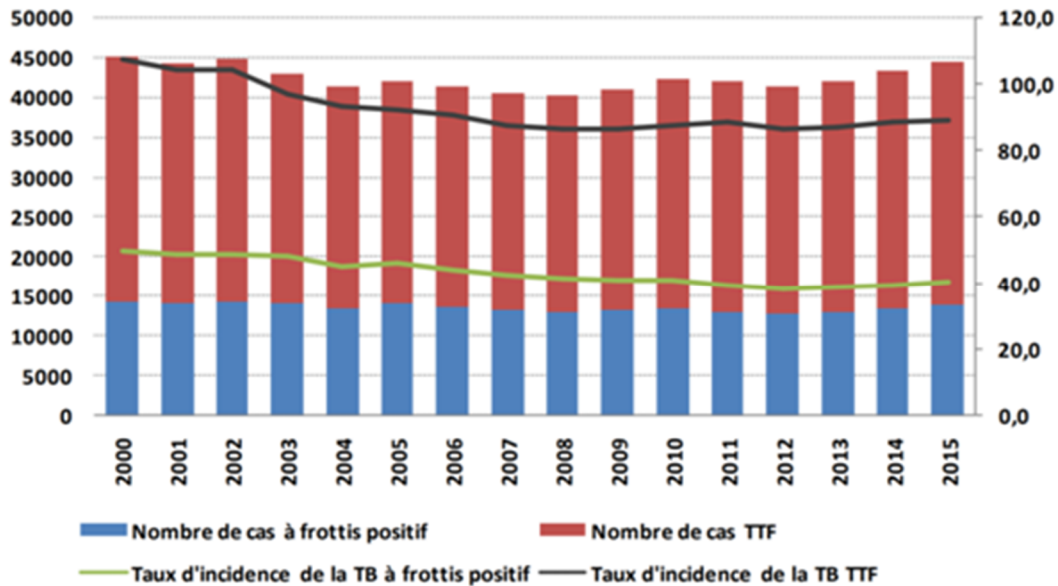
L'incidence de la tuberculose a baissé en moyenne de 1,5% par an depuis l'an 2000, soit une diminution totale de 18%. On estime que près de 43 millions de vies ont été sauvées entre 2000 et 2014, grâce au diagnostic et au traitement de la tuberculose.

### **4.2. Situation épidémiologique au Maroc :**

Selon les estimations de l'OMS pour l'année 2014, le nombre annuel de cas incidents de la tuberculose au Maroc était d'environ 36 .000.

En 2015, un total de 30.636 cas de tuberculose, toutes formes confondues (28.955 nouveaux cas et 1.681 cas de rechutes), a été notifié, soit une incidence de 89 cas pour 100 000 habitants. Le nombre de décès par TB était de 656 cas.

En 2015, 160 patients ont développé une tuberculose multi-résistante. Entre 2000 et 2015, l'incidence globale a régressé de 17% et celle de la forme pulmonaire à frottis positif a régressé de 20%

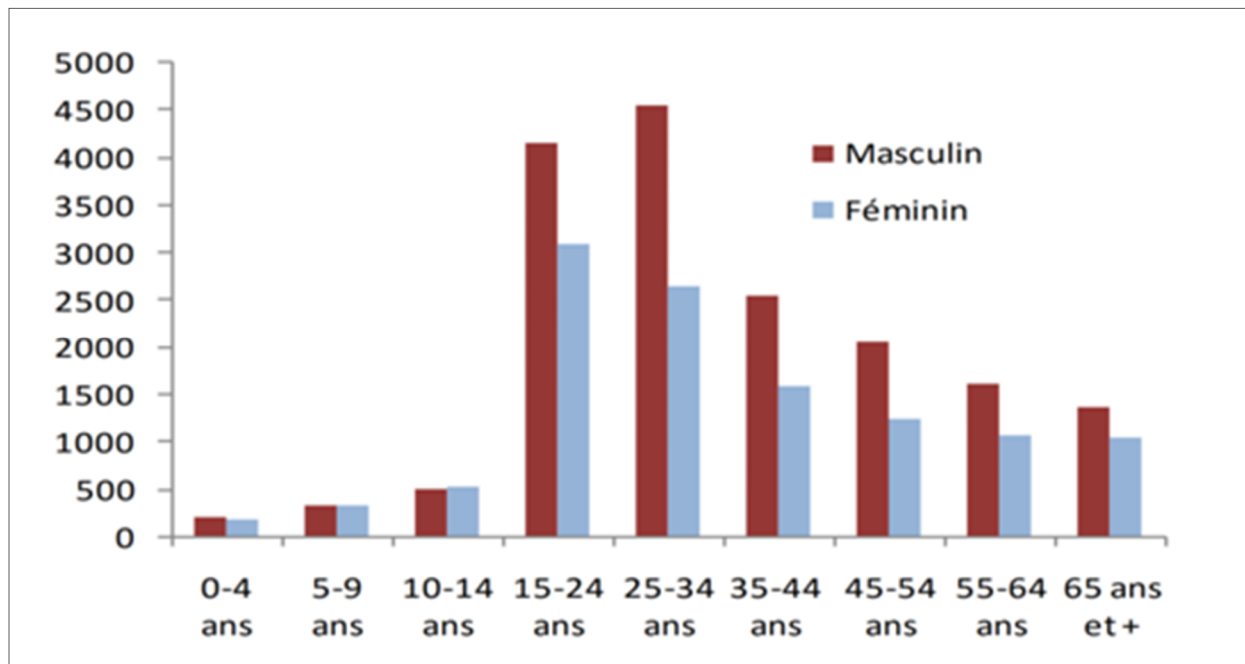


**Figure 4:** Evolution du nombre de cas et de l'incidence de TB au Maroc, 2000-2015 (nouveaux cas et cas de rechutes) [33]

La proportion de la forme extra-pulmonaire (TEP) était la plus élevée en 2015, avec 52% des cas (dont 3% étaient des cas de primo-infection tuberculose), contre 48% des cas de tuberculose pulmonaire.

Les cas de TB confirmés bactériologiquement en 2015 ont représenté 44% des cas notifiés, contre 56% des cas diagnostiqués selon des critères cliniques.

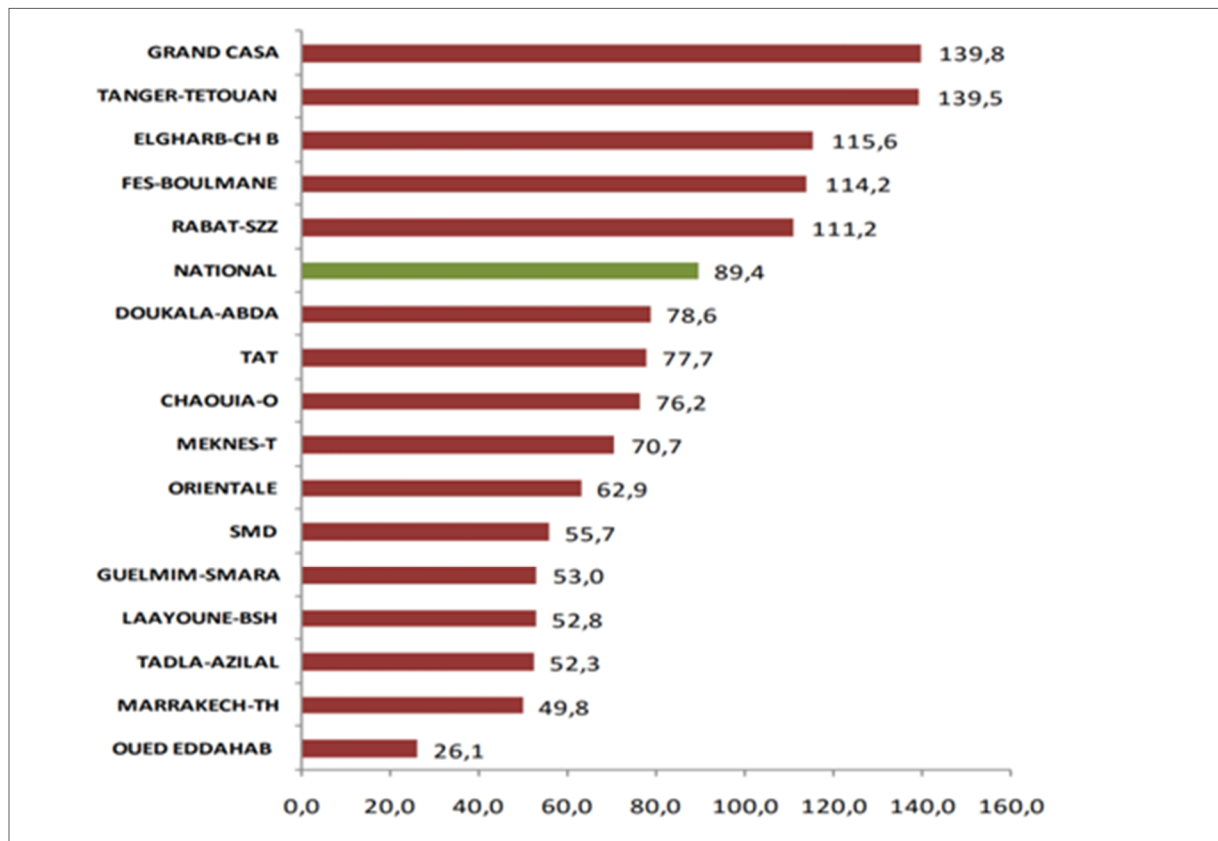
La distribution selon l'âge révèle que près des 2/3 des cas étaient des adultes jeunes, d'âge compris entre 15 et 44 ans. 60% des cas enregistrés concernaient des hommes.



**Figure 5:** Répartition des cas de TB selon le sexe et l'âge au Maroc, 2015 [33]

La distribution géographique révèle que 5 régions ont totalisé, à elles seules, 58 % des cas de tuberculose notifiés, avec une incidence dépassant la moyenne nationale. Ces régions étaient représentées par le Grand Casablanca, Tanger-Tétouan, Rabat-Salé-Zemmour-Zaër, Gharb-Chrarda-Beni-Hssen et Fès Boulemane.

La maladie s'est concentré en milieu urbain et a affecté plus particulièrement les quartiers défavorisés des grandes villes.



**Figure 6:** Incidence de la TB toute forme par région au Maroc, 2015 [33]

L'analyse des résultats du traitement de la cohorte des nouveaux cas enregistrés en 2014, a révélé les taux suivants [33] :

- Un taux de succès thérapeutique de 86%.
- Un taux de perdus de vue de 6 %.
- Un taux d'échec thérapeutique de 1%.
- Un taux de létalité de 2%.

# *Physiopathologie*



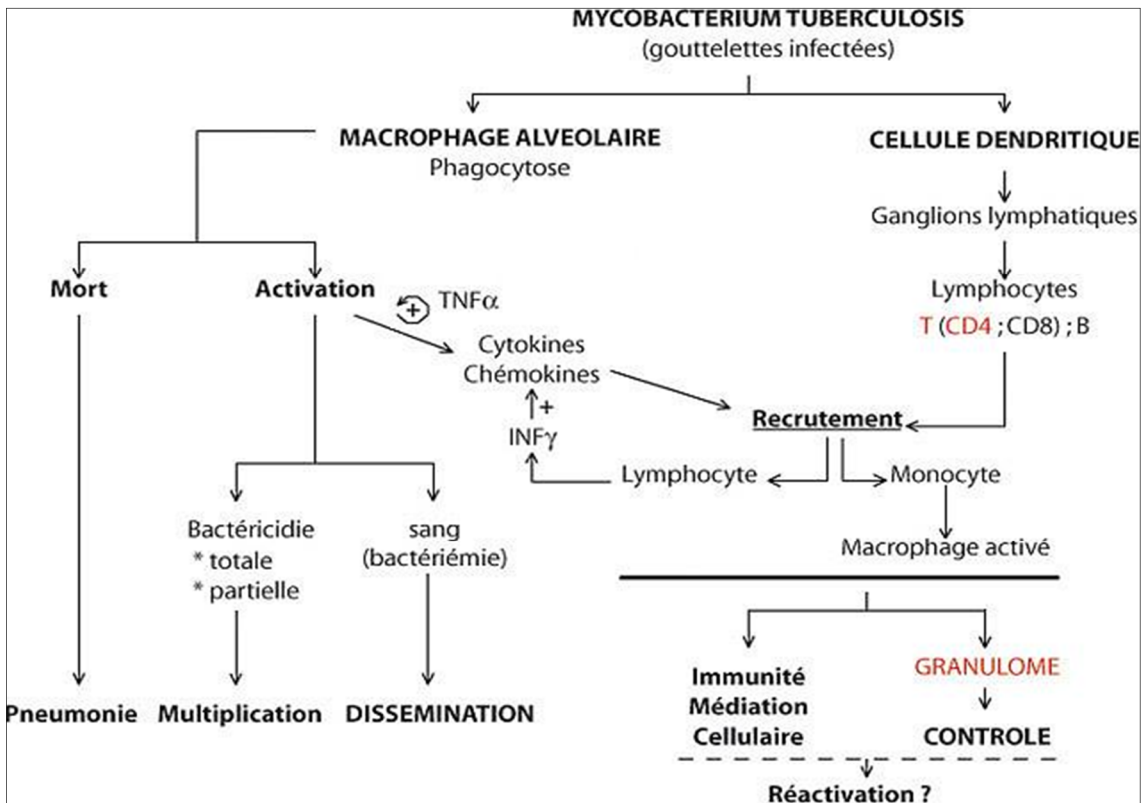
### **III. Physiopathologie :**

*M. tuberculosis* est susceptible d'infecter tous les tissus de l'organisme, mais seule la contamination pulmonaire est significative au plan épidémiologique. La transmission se fait par voie aérienne d'un malade contagieux à un sujet sain par l'intermédiaire de fines gouttelettes porteuses de bacilles éliminées dans l'air en parlant et en toussant. On estime qu'en moyenne un malade contagieux contamine 10 individus par an.

Après inhalation, quelques bacilles parviennent aux alvéoles pulmonaires.

Durant la phase pré-immune, les bacilles sont phagocytés dans des macrophages alvéolaires où ils se multiplient. Cette micro-colonie bactérienne intracellulaire va aboutir à la lyse des macrophages infectés et à la libération des bacilles qui seront à leur tour phagocytés par d'autres macrophages et par des cellules de l'inflammation. Un foyer infectieux primaire est constitué.

La défense cellulaire est complétée par une défense immune, impliquant les lymphocytes T. Cette phase immune nécessite un délai de deux à trois semaines (immunité cellulaire retardée). Elle se déroule selon les séquences suivantes : quelques bacilles isolés et des bacilles phagocytés atteignent le ganglion lymphatique drainant le site infectieux initial, dans le ganglion, des lymphocytes T vont interagir par l'intermédiaire de leurs récepteurs avec les antigènes de *M. tuberculosis*. Ces cellules après s'être multipliées localement vont migrer dans l'organisme et gagner le foyer infectieux primaire où elles vont déclencher une réaction inflammatoire. Celle-ci aboutit à la formation de tubercules. Le foyer infectieux primaire va régresser ou au contraire s'étendre en fonction des capacités de défense.



**Figure 7:** Immunité antituberculeuse [34]

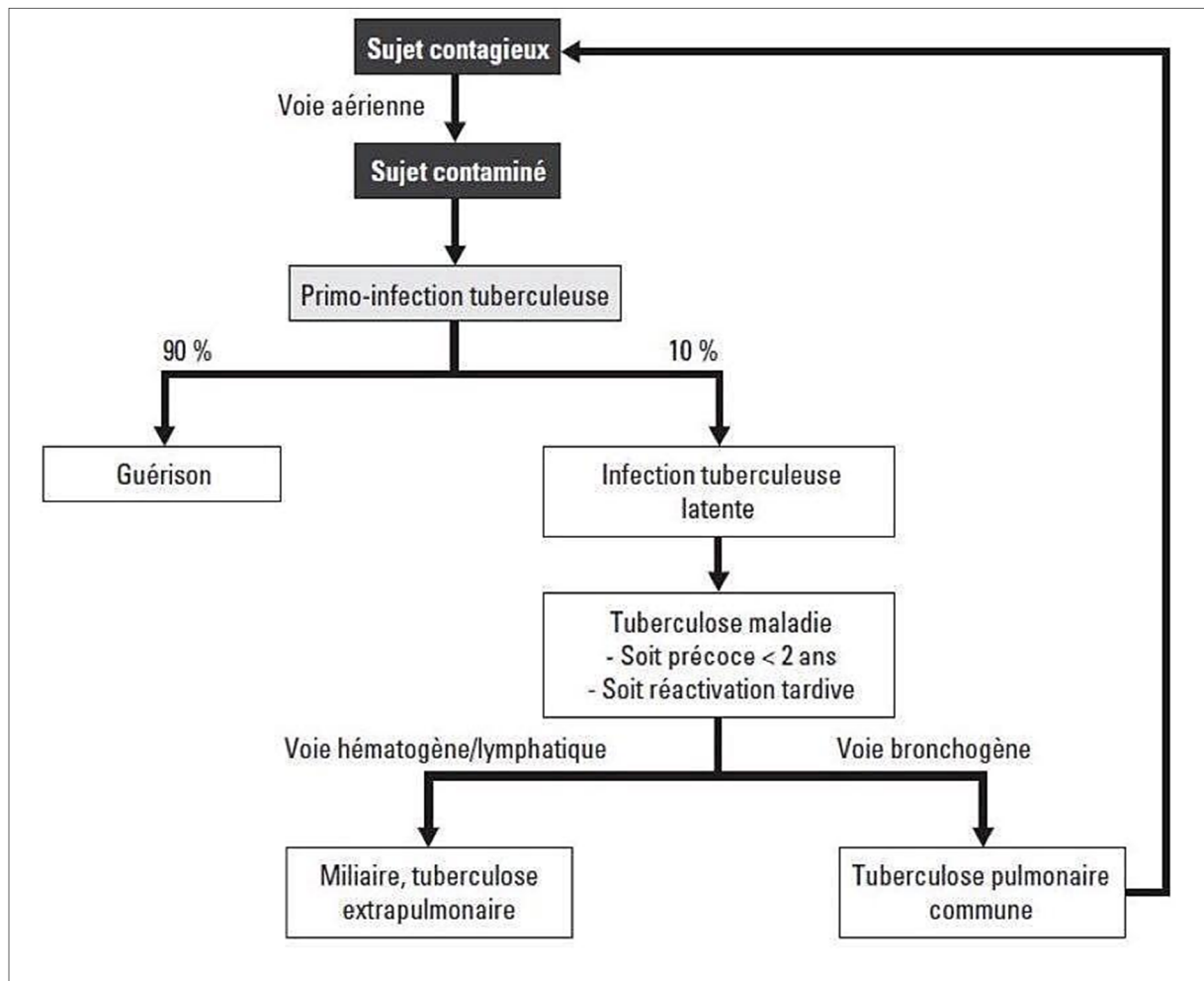
Dans la majorité des cas le complexe primaire constitué par le foyer initial et le ganglion satellite va demeurer inchangé durant plusieurs mois ou années, diminuer ou se calcifier.

Dans un petit nombre de cas les bacilles du complexe primaire vont se disséminer dans l'organisme par la circulation sanguine et pouvoir infecter n'importe quel tissu et organe. Cette dissémination, dite hémotogène, peut se produire dans les semaines qui suivent l'infection initiale (primo-infection). Elle peut demeurer inapparente et la réponse immunitaire la contrôler. Elle peut évoluer vers un ou plusieurs foyers de tuberculose : la forme la plus redoutable à ce stade est la méningite.

A distance, voire plusieurs dizaines d'années plus tard, une maladie tuberculeuse va pouvoir se déclarer. Elle peut être la conséquence d'une nouvelle contamination ou d'une réinfection à partir des bacilles de primo-infection redevenus virulents à la faveur d'un fléchissement des défenses de l'organisme. La séquence des lésions est la même que lors de la primo-infection, mais celles-ci sont extensives. Dans le poumon, l'évolution macroscopique aboutit à la formation de nodules et d'infiltrats. Dans les formes les plus évolutives, la liquéfaction du caséum et son élimination dans les bronches entraîne la formation d'une ou plusieurs cavités (ou cavernes), une contamination pulmonaire de proche en proche (associée éventuellement au développement d'une atteinte extra-pulmonaire) et une forte contagiosité.

En résumé, l'infection tuberculeuse (primo-infection) est dans 90 % des cas muette. Elle se traduit simplement par une réaction immunitaire : le virage de la réaction à la tuberculine. Elle s'accompagne de symptômes dans le reste des cas. L'infection tuberculeuse peut évoluer dans 10 % des cas environ vers la tuberculose maladie.

Le rôle fondamental des lymphocytes T dans le contrôle de l'infection et/ou de la maladie est illustré par la sensibilité accrue à la tuberculose des sujets infectés par le VIH, le risque de maladie tuberculeuse est non plus de 10 % au cours de la vie entière, mais de 8 % par an.



**Figure 8:** Histoire naturelle simplifiée de la tuberculose humaine [35]

*Diagnostic de l'infection  
tuberculeuse par tests cutanés*



## IV. Diagnostic de l'infection tuberculeuse par test cutanés :

### 1. Définition :

Le virage tuberculique est défini comme une augmentation de diamètre de l'intradermo-réaction, entre deux tests réalisés à trois mois d'intervalle.

Première IDR	Deuxième IDR (3 mois plus tard)
Négative (< 5 mm)	≥ 10 mm
≥ 5 mm	Augmentation du diamètre > 10 mm

**Figure 9:** Définition du virage de l'IDR à la tuberculine lors de l'infection tuberculeuse récente [36]

La réaction cutanée tuberculique met en évidence la présence d'une hypersensibilité retardée induite par les antigènes mycobactériens (*M.tuberculosis*, BCG, certaines mycobactéries atypiques). Cependant, elle n'est pas toujours le témoin d'une protection efficace vis-à-vis du bacille tuberculeux.

Le test cutané à la tuberculine est utile d'une part pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse à titre individuel ou épidémiologique, d'autre part pour l'étude de la réaction d'hypersensibilité retardée induite par la vaccination par le BCG.

L'injection intradermique d'un dérivé protéinique purifié (DPP ou PPD = Purified Protein Derivative) issu d'une culture de *M.tuberculosis* est la seule méthode validée pour le diagnostic de tuberculose-infection (infection latente) et la recherche d'une hypersensibilité induite pré- et post-vaccinale BCG.

## **2. Indication de l'intradermo-réaction :**

Les indications de réalisation d'un test tuberculinique sont :

- Enquête autour d'un cas de tuberculose ;
- Dépistage ou surveillance des personnes fréquemment exposées à la tuberculose (examen à l'embauche et de suivi des professionnels exposés) ;
- Test pré-vaccinal chez l'enfant de plus de 4 semaines.

## **3. Historique :**

Après la découverte du bacille tuberculeux (1882), Robert Koch mit en évidence à partir d'une culture de *M.tuberculosis* une substance protéique provoquant une réaction cutanée et qu'il nomma tuberculine. En 1932, Seibert et Munday réussirent à isoler le principe actif de la tuberculine responsable de la réaction cutanée, conduisant à la production de tuberculine DPP-S (DPP-Seibert), le lot standard international de référence de la tuberculine DPP. En raison des variations de résultats des tests tuberculiniques provenant de différentes préparations, la tuberculine RT23 fut développée à partir d'une culture de sept souches de *M.tuberculosis* (Institut des Sérums, Copenhague) pour donner la tuberculine de référence OMS, stabilisée par le Tween 80 (0,005 %).

## **4. Bases immunologiques de la réaction à la tuberculine :**

En réaction aux antigènes mycobactériens, les phénomènes immunitaires cellulaires et fonctionnels sont liés à l'expansion de clones de lymphocytes T spécifiques et à leurs effets cytokiniques et cytotoxiques. Lors de l'injection intradermique de l'antigène tuberculine, ces clones T sont extériorisables. Dans les heures suivant l'injection, il se produit un afflux de monocytes-macrophages,

la formation de cellules de Langhans et surtout l'afflux d'un grand nombre de lymphocytes T CD4+. Parallèlement, les kératinocytes prolifèrent dans la basale de l'épiderme et se chargent à leur surface en protéines HLA-II.

La réaction cutanée d'hypersensibilité retardée résulte de cet afflux cellulaire local dominé par les macrophages et les lymphocytes T sont aussi présents des polynucléaires basophiles, quelques lymphocytes B et polynucléaires éosinophiles. Cette réaction cutanée est caractérisée par l'aspect typique de papule indurée érythémateuse.

### **5. Contre-indications à la tuberculine :**

La seule contre-indication est un antécédent de réaction allergique connu à l'un des composants du produit ou lors d'une administration précédente.

Les personnes qui ont un antécédent d'infection tuberculeuse active (tuberculose-maladie) clairement identifié ou de réaction sévère à la tuberculine ne doivent pas recevoir le produit. En effet, les personnes préalablement sensibilisées peuvent présenter des réactions importantes au site d'injection, qui sont inutiles lorsque le diagnostic est déjà établi par ailleurs. Un traitement adapté doit être disponible à proximité en cas de réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité immédiate après l'injection.

En cours de grossesse et en post-partum, le test à la tuberculine n'est pas contre-indiqué. La base d'interprétation reste la même, considérant d'après des études cliniques récentes que la grossesse n'interfère pas sur la réactivité à la tuberculine.

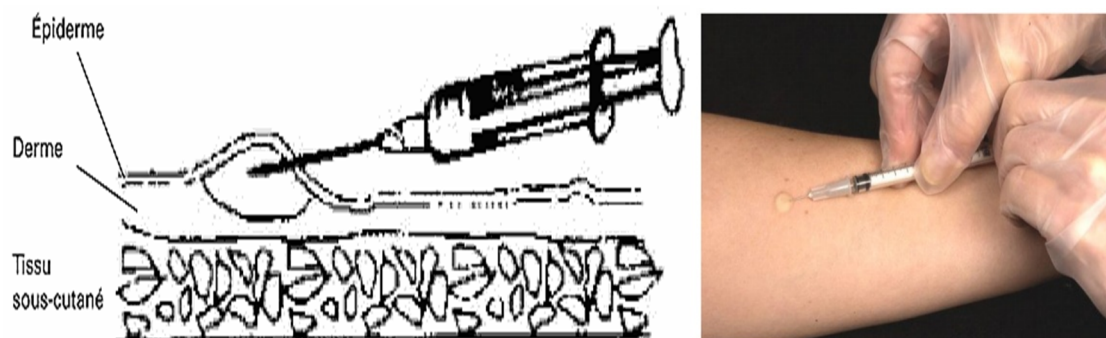
## 6. Technique de l'intradermo-réaction :

La réaction cutanée à la tuberculine est explorée par l'intradermo-réaction (IDR). Cette IDR est réalisée par une injection dans le derme à la face antérieure de l'avant-bras d'un volume exact de 0,1 ml de la solution liquide de tuberculine. La validité d'interprétation du test tuberculinique nécessite une technique parfaite.

L'injection doit être strictement intradermique et exsangue. La réalisation de l'injection intradermique fait apparaître immédiatement une papule par soulèvement du derme prenant un aspect de peau d'orange, témoin d'une bonne réalisation technique (figure n°10). La tuberculine provoque localement la libération de plusieurs lymphokines qui, dans les 24 à 72 heures suivantes, donnent une infiltration localisée de la peau, provoquée par l'œdème et l'accumulation de lymphocytes sensibilisés.

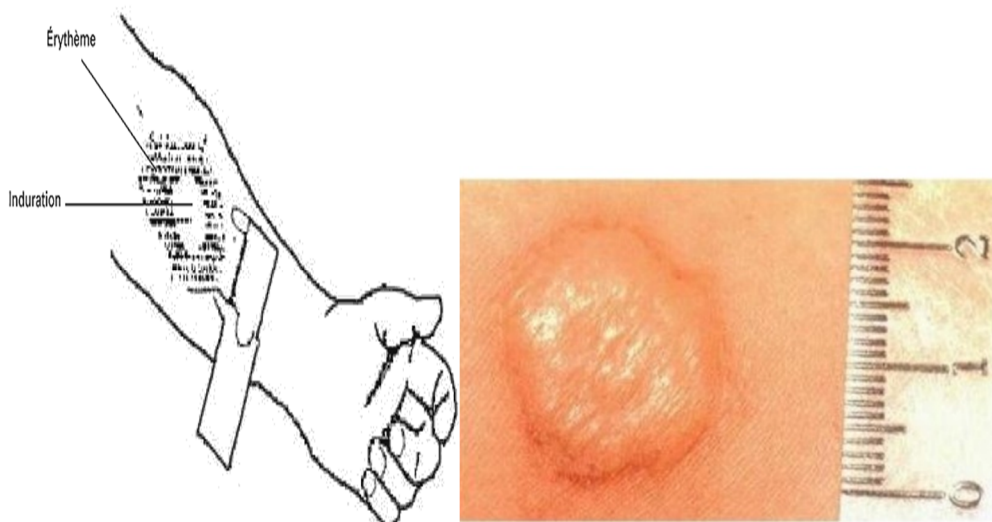
Il est possible de réaliser une IDR après application de lidocaïne en patch, sans risque d'interaction ni de modification de la réaction.

Le respect rigoureux des modalités techniques de réalisation est primordial pour une interprétation correcte de la réaction. La lecture de la réaction cutanée s'effectue idéalement à la 72<sup>e</sup> heure. Elle peut être différée jusqu'au 5<sup>e</sup> jour chez les sujets âgés pour lesquels la réactivation peut se développer plus lentement.



**Figure 10:** Technique de l'IDR [37]

L'induration qui s'est développée autour du point de ponction est mesurée transversalement par rapport au sens de l'injection. Les limites de l'induration sont déterminées par la palpation et mesurées en millimètres (mm) à l'aide d'une règle graduée (figure n°11). Le diamètre de l'induration peut varier de 0 à 30 mm. Les dimensions de la réaction érythémateuse entourant l'induration n'ont aucune signification. Une réaction fortement positive avec présence d'une vésicule est dite phlycténulaire. Le caractère phlycténulaire correspond à une réaction exacerbée locale qui n'a pas de signification particulière, bien qu'elle soit habituellement rapportée à un antécédent de contact direct avec *M. tuberculosis*.



**Figure 11:** Mesure de l'induration [37]

L'IDR à la tuberculine est le seul test mesurable validé témoignant d'une réponse immunitaire au bacille de la tuberculose (immunité à médiation cellulaire).

La notification du résultat du test doit préciser la technique utilisée, la date de réalisation et le diamètre de l'induration ainsi que toute réaction associée.

## **7. Seuil de positivité et interprétation :**

Il faut bien différencier d'une part le seuil de positivité qui constitue un critère de jugement de négativité ou positivité du test (= résultat du test), et d'autre part les seuils d'interprétation qui sont des critères à confronter au contexte particulier de chaque patient(e), permettant de conférer au résultat du test une interprétation adéquate (infection tuberculeuse, antécédent de vaccination BCG) en fonction de l'ensemble des informations disponibles :

### **a. Seuil de positivité :**

- Une réaction est jugée négative lorsque le diamètre d'induration est  $<$  à 5 mm.
- Une réaction est jugée positive lorsque le diamètre d'induration est  $\geq$  à 5 mm.

### **b. Interprétation :**

Une IDR à la tuberculine positive est habituellement le témoin d'une tuberculose-infection latente ou d'une tuberculose-maladie, mais d'autres mycobactéries (BCG, mycobactéries atypiques) peuvent entraîner une réaction positive par réaction croisée. Le diamètre de l'induration provoquée par des mycobactéries atypiques est généralement inférieur à celui observé avec *M. tuberculosis*.

Quelques considérations épidémiologiques permettent de comprendre le choix du seuil de positivité et des critères d'interprétation de l'IDR.

Dans les zones à forte endémie tuberculeuse, la majorité des IDR positives sont le témoin d'une authentique infection tuberculeuse, par contact direct avec *M. tuberculosis*. Par conséquent, le critère de positivité en faveur d'une infection tuberculeuse peut être estimé à un diamètre  $\geq$  à 5 mm.

Au contraire, lorsque la prévalence de la tuberculose est relativement faible, le risque qu'une IDR positive soit le reflet d'une rencontre avec d'autres mycobactéries est plus élevé.

Dans ce cas, le risque d'identifier à tort des sujets comme positifs est d'autant plus faible que le diamètre d'induration est plus élevé. Pour les diamètres « faiblement » positifs, compris entre 5 et 9 mm, l'interprétation est donc plus délicate.

En France, pour prendre en compte la situation épidémiologique et la politique de vaccination par le BCG, des intervalles de taille d'induration ont été déterminés pour aider à l'interprétation de la positivité .

De façon générale, en dehors de tout contexte particulier telle qu'une immunodépression, l'interprétation de l'IDR pour les personnes à risque d'une tuberculose-infection récente est

- Un diamètre  $\geq$  à 10 mm, en l'absence de toute vaccination antérieure par le BCG ;
- Une augmentation du diamètre  $\geq$  à 10 mm entre deux IDR à 3 mois d'intervalle.

**Tableau I:** Interprétation de l'IDR selon l'âge et le statut vaccinal [38,39]

<b>Sujet de moins de 15 ans</b>			
<b>Induration IDR</b>	<b>BCG &lt; 10 ans</b>	<b>BCG ≥ 10 ans</b>	<b>absence de BCG</b>
<b>&lt; 5 mm</b>	IDR négative		
	pas de traitement		
<b>5-9 mm</b>	IDR positive		
	en faveur d'une réaction liée au BCG	BCG ou tuberculose infection	tuberculose infection
	pas de traitement	avis spécialisé	traitement
<b>10-14 mm</b>	IDR positive		
	BCG ou tuberculose infection	tuberculose infection	
	avis spécialisé	traitement	
<b>≥ 15 mm</b>	IDR positive		
	tuberculose infection récente		
	traitement		
<b>Sujet de 15 ans ou plus</b>			
	<b>dans le cadre d'une enquête autour d'un cas</b>	<b>profession exposée (embauche et surveillance)</b>	
<b>&lt; 5 mm</b>	IDR négative		
	tuberculose infection ancienne ou récente peu probable		
	pas de traitement		
	surveillance à 3 mois	surveillance fonction du risque du secteur professionnel	
<b>5-9 mm</b>	IDR positive		
	réaction due au BCG ou tuberculose infection, pas en faveur d'une infection récente		
	pas de traitement		
	surveillance à 3 mois	surveillance fonction du risque du secteur professionnel	
<b>10-14 mm</b>	IDR positive		
	tuberculose infection probable le contexte aide à définir l'ancienneté		
	si contexte en faveur d'une infection récente → traitement sinon		
	surveillance à 3 mois	surveillance fonction du risque du secteur professionnel	
<b>≥ 15 mm</b>	IDR positive		
	tuberculose infection probablement récente		
	traitement		

## **8. Interprétation de la réaction cutanée tuberculinique :**

L'interprétation de l'IDR à la tuberculine repose sur la taille de l'induration. Elle nécessite un interrogatoire précis, permettant de connaître les antécédents de vaccination par le BCG, l'hypersensibilité retardée antérieure du patient, une éventuelle immunodépression, la notion d'un contact avec une personne tuberculeuse bacillifère. Les différentes situations proposées ci-après sont destinées à aider à l'interprétation, afin de disposer d'un cadre général qui peut être adapté au cas par cas.

### **a. En l'absence de toute information sur les antécédents de vaccination par le BCG :**

L'IDR peut servir de test de référence pour un suivi, une comparaison ultérieure ou un examen de dépistage.

Dans cette situation, l'interprétation est délicate. Il est nécessaire de connaître précisément le contexte épidémiologique (âge, origine ethnique, provenance d'un pays de forte endémie, situation sociale, cas de tuberculose dans l'entourage) et le contexte clinique (maladie évolutive, facteurs de comorbidité associés) pour interpréter le résultat du test et l'intégrer à chaque situation particulière.

L'IDR peut représenter dans ce cas un argument diagnostique supplémentaire qui doit être utilisé avec discernement face à une situation donnée.

### **b. En l'absence de vaccination par le BCG :**

Une IDR à la tuberculine dont le diamètre d'induration est  $\geq$  à 10 mm est en faveur d'une infection tuberculeuse suite à un contact infectant direct avec *M.*

*tuberculosis*. Cela signifie que le sujet peut conserver dans ses tissus des bacilles tuberculeux viables, et qu'il est a priori réfractaire à une nouvelle infection sauf en cas de contamination massive ou d'immunodépression.

Ce sujet présente un risque, de l'ordre de 5 à 10 %, de développer ultérieurement au cours de sa vie une tuberculose-maladie, par réactivation d'une tuberculose-infection latente. La découverte d'une IDR positive doit conduire à la recherche de signes cliniques et radiologiques évocateurs de tuberculose-maladie.

### **c. Chez les sujets vaccinés par BCG :**

La vaccination par le BCG induit le virage de l'IDR dans un délai de deux à trois mois. Le diamètre d'induration provoqué par la vaccination BCG est  $\geq$  à 5 mm.

Néanmoins, des réactions fortement positives existent avec un diamètre d'induration  $\geq$  à 10 mm qui s'observe surtout dans les premières années qui suivent la vaccination, alors que le diamètre diminue progressivement au fil des ans. Dans les dix ans qui suivent la vaccination par le BCG, l'IDR n'est pas contributive pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse.

En revanche, au-delà de dix ans après la vaccination par le BCG, une IDR à la tuberculine  $\geq$  à 10 mm est le témoin d'une rencontre avec du bacille tuberculeux sauvage dans près de 90 % des cas.

### **d. Chez les patients infectés par le VIH :**

L'altération de l'immunité à médiation cellulaire diminue les réactions d'hypersensibilité retardée.

Afin de conserver chez les patients infectés par le VIH la valeur diagnostique de l'IDR à la tuberculine, il est nécessaire d'envisager la possibilité d'une tuberculose-infection latente dès 5 mm.

La positivité de la réaction tuberculique signe une infection tuberculeuse ancienne ou récente. Dans un contexte d'immunodépression, elle indique un risque élevé de développer une tuberculose-maladie et peut donc justifier à elle seule un traitement de la tuberculose-infection latente.

Il est recommandé de pratiquer une IDR dès la découverte de la séropositivité pour le VIH afin d'optimiser l'interprétation immédiate ou ultérieure d'une IDR positive chez les patients infectés par *M. tuberculosis*.

Pour les patients dont l'immunodépression est sévère, en particulier avec des lymphocytes T CD4 < à 200/mm<sup>3</sup>, une anergie fréquente à la tuberculine est rapportée au déficit immunitaire. Dans ce cas, la réaction cutanée tuberculique perd toute sa valeur discriminante.

### **9. Réaction cutanée tuberculique négative :**

Une IDR à la tuberculine négative s'observe chez les individus qui n'ont jamais été en contact avec le bacille tuberculeux. Cependant, au cours d'authentiques infections tuberculeuses, l'IDR peut rester négative.

Les causes d'IDR faussement négatives sont :

- Erreur technique (tuberculine altérée, injection trop profonde, lecture trop tardive, diamètre d'induration sous-estimé).
- Réalisation du test pendant la phase pré-allergique d'une tuberculose-infection latente ou d'une vaccination (moins de 2 mois après contamination ou administration du BCG).
- Réalisation du test pendant l'évolution d'une maladie ou d'un état entraînant une anergie tuberculique: infection virale (rougeole, oreillons, mononucléose infectieuse, grippe), infection bactérienne sévère dont une

tuberculose hématogène, hémopathie maligne, immunodépression, corticothérapie au long cours, traitement immunosuppresseur et chimiothérapie anticancéreuse, infection par le VIH, malnutrition.

- Réalisation du test chez une personne âgée, car la réactivité à la tuberculine diminue avec l'âge ; au-delà de 65/70 ans, une IDR négative peut s'observer dans 30 à 40 % des cas d'infections tuberculeuses.

#### **10. l'effet amplificateur (effet « booster ») ou l'hypersensibilité réactivé :**

Parfois, l'hypersensibilité retardée nécessite d'être réactivée pour donner une réaction observable (effet « booster »). Cette réactivation se manifeste par une augmentation du diamètre d'induration d'au moins 6 mm lors de la deuxième IDR par rapport à la première. Cet effet de réactivation peut s'observer de quelques jours à plus d'un an après la réalisation du premier test. Bien qu'il puisse s'observer à tout âge, il est beaucoup plus fréquent au-delà de 55 ans. Il est rarement observé chez l'enfant. Aussi, pour une personne âgée ayant été en contact avec un tuberculeux bacillifère, en cas d'IDR négative, il est recommandé d'effectuer une nouvelle IDR, une à deux semaines plus tard. En respectant ce délai court de réalisation de deux IDR successives, cela permet, en cas de deuxième IDR positive, de considérer que la personne âgée était préalablement infectée par le bacille tuberculeux et qu'il ne s'agit pas d'une primo-infection avec virage tuberculique.

## **11. Cas particuliers de l'infection tuberculeuse récente :**

Le diagnostic de l'infection tuberculeuse récente est rarement porté sur la constatation d'une symptomatologie évocatrice, mais plus fréquemment lors de l'investigation menée autour d'un cas de tuberculose.

Elle se traduit par un virage de l>IDR avec ou sans antécédent de vaccination par le BCG. Le virage se traduit par :

- Soit une première IDR négative (< à 5 mm) suivie d'une deuxième IDR, réalisée deux ou trois mois plus tard, positive □ à 10 mm ;
- Soit par une première IDR faiblement positive (entre 5 à 9 mm) suivie d'une deuxième IDR fortement positive avec augmentation du diamètre > à 10 mm entre les deux tests.

La découverte d'une réactivité à la tuberculine chez un sujet contact implique de rechercher activement une tuberculose-maladie [40].

*Développement des tests  
de libération de l'interféron  
gamma*



## **V. Développement des tests de libération de l'interféron gamma :**

Les TCT sont utilisés dans le monde entier depuis plus d'un siècle pour diagnostiquer à la fois l'ITBL et la tuberculose active. Un résultat positif au TCT est associé à un risque accru de tuberculose active actuelle ou future [41]. Cependant, certaines limitations sont associées à l'utilisation des TCT. Un TCT valide nécessite une administration correcte par la méthode de Mantoux avec une injection intradermique de 0,1 ml de dérivé protéinique purifié à la tuberculine (PPD) dans la surface interne de l'avant-bras. De plus, les patients doivent retourner chez un personnel de santé pour la lecture du test, et il y a des inexactitudes et des biais dans la lecture du test. De plus, des TCT faussement positifs peuvent résulter d'un contact avec des mycobactéries non tuberculeuses ou d'une vaccination avec Bacille Calmette-Guérin (BCG), car le matériel d'essai TCT (PPD) contient des antigènes également présents dans le BCG et certaines mycobactéries non tuberculeuses [42,43, 44].

Depuis les années 2000, de nouveaux tests sont créés pour aider au diagnostic de la tuberculose. Ces tests s'appuient sur la mise en évidence de la réponse immunitaire spécifique à médiation cellulaire mise en place contre *M. tuberculosis*. Ils sont réalisés *in vitro* à partir de prélèvements veineux périphériques. Ils utilisent les lymphocytes T pour mesurer la production d'IFN- $\gamma$ , ils reposent sur le principe suivant lequel les lymphocytes T préalablement sensibilisés à des antigènes tuberculeux produisent des concentrations élevées d'IFN- $\gamma$  lorsqu'ils sont réexposés aux mêmes antigènes mycobactériens [45].

Actuellement, deux types différents de tests de libération d'IFN- $\gamma$  sont commercialisés, Il s'agit du test Quantiferon TB Gold In-Tube (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australie) et du TSPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, Angleterre).

En 2001, QFT est devenu le premier IGRA approuvé par la FDA comme outil de diagnostic de l'infection à *M. tuberculosis* [46,47]. Ce test a utilisé un test ELISA pour mesurer la quantité d'IFN- $\gamma$  libérée en réponse à la PPD par rapport aux témoins. Cependant, la spécificité de QFT était inférieure à celle de TCT malgré l'utilisation de l'antigène de *M. avium* comme témoin pour la sensibilisation mycobactérienne non tuberculeuse et saline comme contrôle négatif [48]. QFT n'a pas été disponible dans le commerce depuis 2005.

Pour améliorer la spécificité, de nouveaux IGRA ont été développés. Ces IGRA recherchent des réponses immunitaires à médiation cellulaire (CMI) aux antigènes peptidiques qui simulent les protéines mycobactériennes. Ces protéines, ESAT-6, CFP-10 et TB7.7, sont absentes de toutes les souches BCG et de la plupart des mycobactéries non tuberculeuses. Ainsi, en tant qu'antigènes test, ces protéines offrent une spécificité de test améliorée par rapport à la PPD. Cependant, ESAT-6 et CFP-10 sont présents chez *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. marinum*, et la sensibilisation à ces organismes pourrait contribuer à la libération d'IFN- $\gamma$  en réponse à ces antigènes et causer des résultats faussement positifs aux IGRA. Comme ESAT-6 et CFP-10 sont reconnus par moins de lymphocytes T et stimulent moins la libération d'IFN- $\gamma$  par rapport au PPD, un ELISA plus sensible que celui utilisé pour QFT est nécessaire pour mesurer les concentrations d'IFN- $\gamma$  et les réponses à ESAT 6 et CFP-10.

En 2005, le test QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) est devenu le deuxième IGRA approuvé par la FDA comme outil de diagnostic de l'infection à *M. tuberculosis* [49,50]. Il évalue la réactivité immunologique des patients testés à ESAT-6 et CFP-10. Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des états unis ont recommandé que la version du test QFT-G approuvée par la FDA américaine puisse être utilisée au lieu de l'IDR pour toutes les indications, y compris les recherches de contacts, l'évaluation des immigrants et les tests en série effectués chez les travailleurs de la santé [51].

En 2006, les lignes directrices pour la Tuberculose du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) au Royaume uni (R-U) recommandaient l'adoption d'une approche hybride en deux étapes pour le diagnostic de l'ITBL : un dépistage initial au moyen de l'IDR et un IGRA subséquent, si possible, chez ceux qui étaient positifs à l'IDR (ou chez lesquels l'IDR peut ne pas donner des résultats fiables) afin de confirmer les résultats de l'IDR [52].

Pour que les IGRA mesurent précisément la réponse à l'IFN- $\gamma$ , il faut un échantillon de sang frais contenant des globules blancs viables. Cette exigence limitait l'utilisation des IGRA précoces dans les établissements où des laboratoires qualifiés pouvaient commencer à analyser le sang dans les quelques heures suivant sa collecte. Le test QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) a été développé pour répondre à cette limitation.

En octobre 2007, QFT-GIT est devenu le troisième IGRA approuvé par la FDA comme outil de diagnostic de l'infection à *M. tuberculosis* [53]. Les matériaux de contrôle et les antigènes pour QFT-GIT sont contenus dans des tubes spéciaux utilisés pour recueillir le sang pour le test, permettant ainsi un test plus direct du sang frais. En juillet 2008, T-Spot est devenu le quatrième IGRA à être approuvé par la FDA [54].

*Tests de libération  
de l'interféron gamma*



## **VI. Tests de libération de l'interféron gamma :**

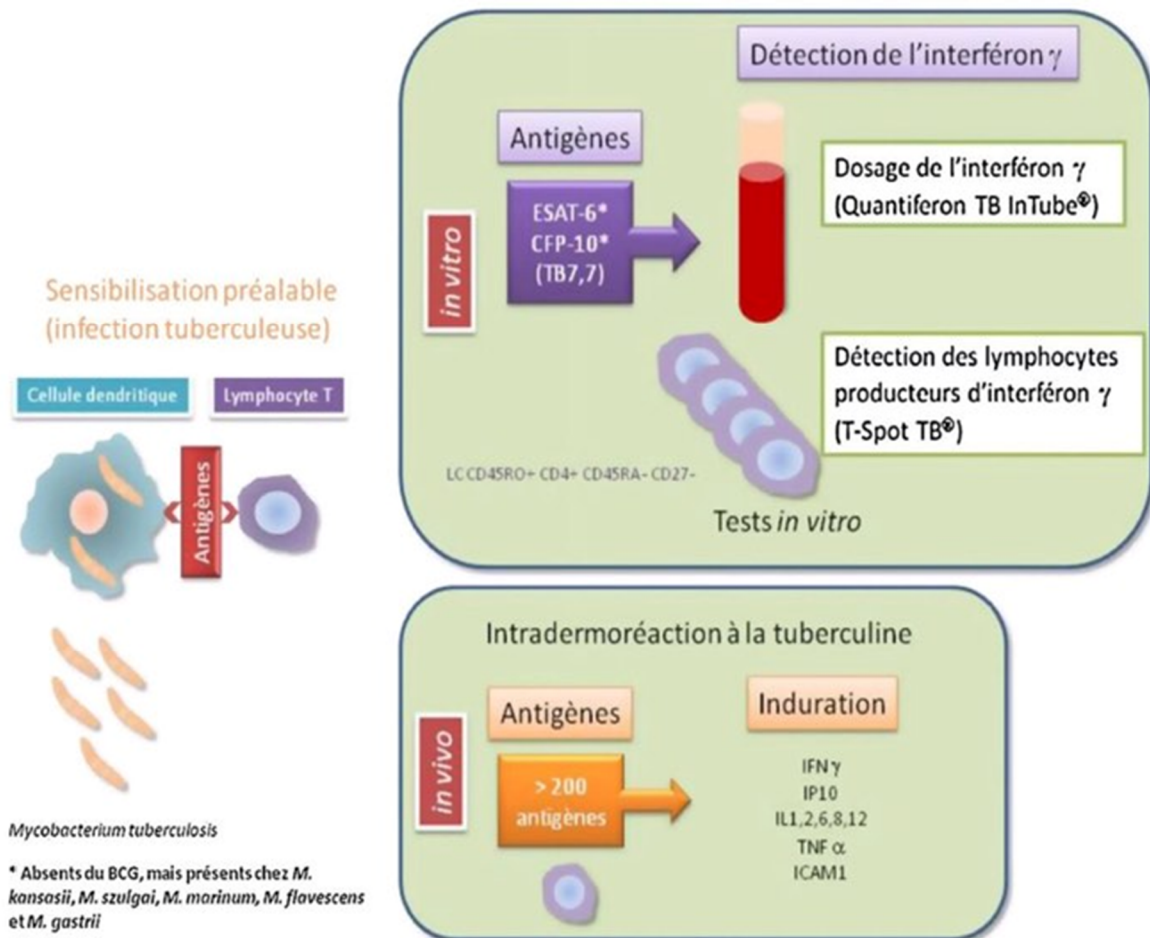
### **1. Principe :**

Les tests IGRA permettent de détecter la sécrétion de cytokines, notamment d'IFN  $\gamma$  qui est produit suite à une stimulation antigénique in vitro de lymphocytes T contenus dans un prélèvement sanguin veineux. Une seule consultation est nécessaire pour un test IGRA, le test est réalisé sur un simple prélèvement veineux.

Les IGRAs ont la particularité de n'utiliser que des antigènes issus de deux protéines de virulence, ESAT-6 et CFP-10, qui sont immunodominantes, c'est-à-dire qu'elles sont la cible principale du système immunitaire cellulaire de la grande majorité des individus infectés et spécifiques de région du génome de *M. tuberculosis* (RD1), absente de toutes les souches vaccinales BCG et de la quasi-totalité des mycobactéries non tuberculeuses ou atypiques sauf *M. kansasii*, *M. marinum*.

Comparativement, la tuberculine utilisée pour l>IDR contient plus de 200 antigènes mycobactériens, dont de nombreux antigènes présents chez les souches vaccinales de BCG et les mycobactéries atypiques. Cela confère une plus grande spécificité aux IGRAs, notamment chez les populations vaccinées par le BCG. Pour la première fois, une mesure objective, fiable et spécifique peut être apportée quant à la détection de patients ayant eu un contage tuberculeux.

Un antigène de la protéine TB7.7 codée dans RD1 ayant les mêmes caractéristiques a été incorporé à la nouvelle génération de Quantiféron (QFT Gold-In-Tube®) pour augmenter la sensibilité du test [55].



- |  |  |
|--|--|
| <b>CFP-10</b> : Culture filtrate protein 10        | <b>IL</b> : Interleukine   |
| <b>ESAT-6</b> : Early secretory antigenic target 6 | <b>TNF<math>\alpha</math></b> : Facteur de nécrose des tumeurs alpha |
| <b>TB7.7</b> : Tuberculosis 7.7                    | <b>IP 10</b> : induced protein 10                                    |
| <b>IFN-<math>\gamma</math></b> : Interféron gamma  | <b>ICAM1</b> : Intercellular Adhesion Molecule 1                     |

**Figure 12:** Principe des tests immunitaires dans l'infection tuberculeuse (IDR à la tuberculine et test de libération d'interféron-gamma) [56]

Avec le **test Quantiferon**, on n'injecte pas d'antigène, mais le tube dans lequel on place le prélèvement veineux comporte sur ses parois un équivalent de la tuberculine : un antigène est ainsi mis en contact avec le sang du patient, à 37° pendant 24H, par le laboratoire. Il se produit une libération de cytokines dont l'interféron gamma qui peut être dosé.

## **2. Description des tests :**

### **2.1. Le QuantiFERON-TB Gold In Tube :**

Ce test utilise le sang périphérique veineux du patient. Le sang est incubé à 37°C pendant 16 à 24h. L'INF- $\gamma$  est ensuite dosé par méthode ELISA sur le plasma surnageant dans les tubes. Le sang est recueilli dans trois tubes héparinés [57] :

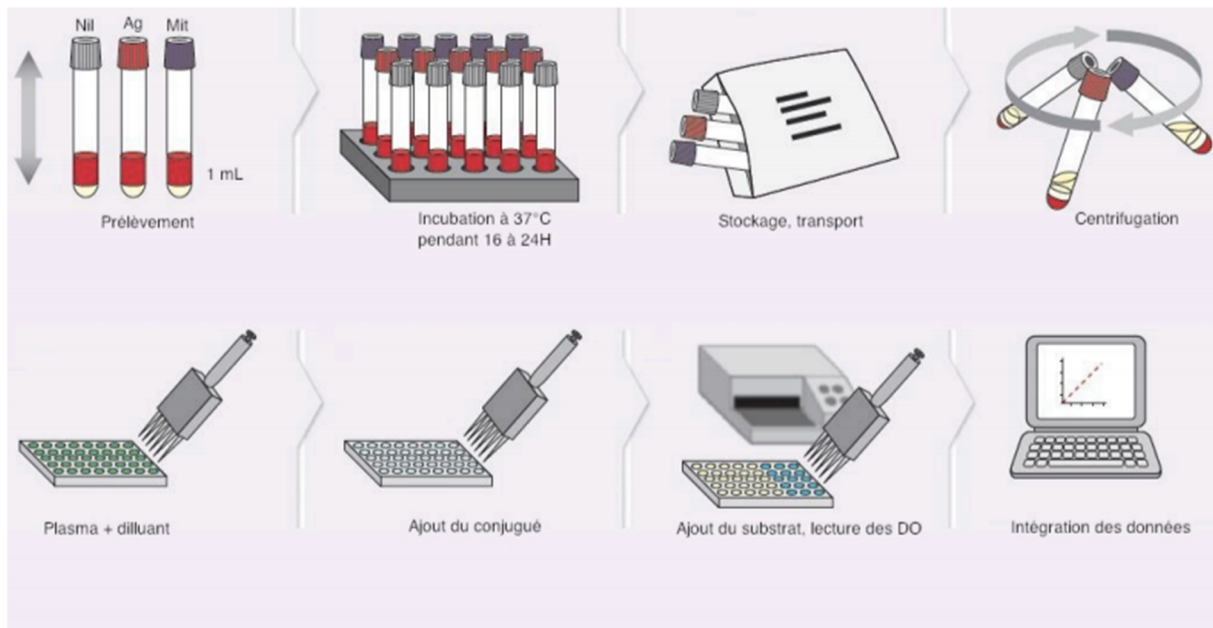
- Le premier est un tube contrôle négatif (tube NIL). Il permet de s'affranchir des sécrétions non spécifiques d'INF- $\gamma$ .

- Le second contient les antigènes spécifiques de *M.tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10, TB7.7). Il permet de mettre en contact les antigènes de *M.tuberculosis* et les LT du patient (tube AG).

- Le troisième est le contrôle positif contenant de la phytohémagglutine (PHA) (tube MIT). La PHA est un activateur non spécifique des LT qui permet de contrôler la capacité des Lymphocytes-T à sécréter de l'INF- $\gamma$ .

Après prélèvement, les tubes doivent être placés le plus rapidement possible à l'étuve (37,5°C), au plus tard dans les 16h, selon les recommandations du fabricant [58]. Durant ce délai, les tubes doivent être conservés à température ambiante. Après un temps pouvant aller de 16 à 24h d'incubation à l'étuve, les tubes sont centrifugés.

Le temps d'incubation doit être respecté scrupuleusement au risque de stimuler la sécrétion non spécifique d'INF- $\gamma$  par les CMs en cas d'incubation trop longue. La quantité d'INF- $\gamma$  présente dans le plasma ainsi obtenue est dosée par méthode ELISA. La densité optique (DO) obtenue est convertie en unité internationale (UI) grâce à une courbe d'étalonnage effectuée en parallèle.



**Figure 13:** Mise en œuvre du test quantiFERON Gold In Tube [59]

## 2.2. Le TB-Spot :

Le TB-Spot, comme le QTF-GIT explore l'immunité acquise contre *M. tuberculosis*. La première étape consiste en l'isolation, par centrifugation, des cellules mononuclées du sang périphérique. Ces cellules sont ensuite lavées pour éliminer le « bruit de fond » et sont comptées. Puis elles sont déposées dans quatre puits. Le premier ne contient rien, c'est le contrôle négatif. Le second contient du PHA, c'est le contrôle positif.

Les deux derniers contiennent ESAT-6 ou CFP-10. Les lymphocytes stimulés sécrètent de l'INF- $\gamma$  qui est immédiatement capturé par des anticorps anti-INF- $\gamma$  « coatés » au fond des puits. Un deuxième anticorps anti-INF- $\gamma$  couplé à une phosphatase alcaline est ajouté dans les puits. Un substrat de l'enzyme est introduit dans chaque puits et réagit avec la phosphatase alcaline pour donner un précipité coloré qui forme un spot. Chaque spot représente un Lymphocyte T sécrétant de l'INF- $\gamma$ . Le nombre de spots est ensuite compté, soit par méthode manuelle, soit par méthode automatisée [60].

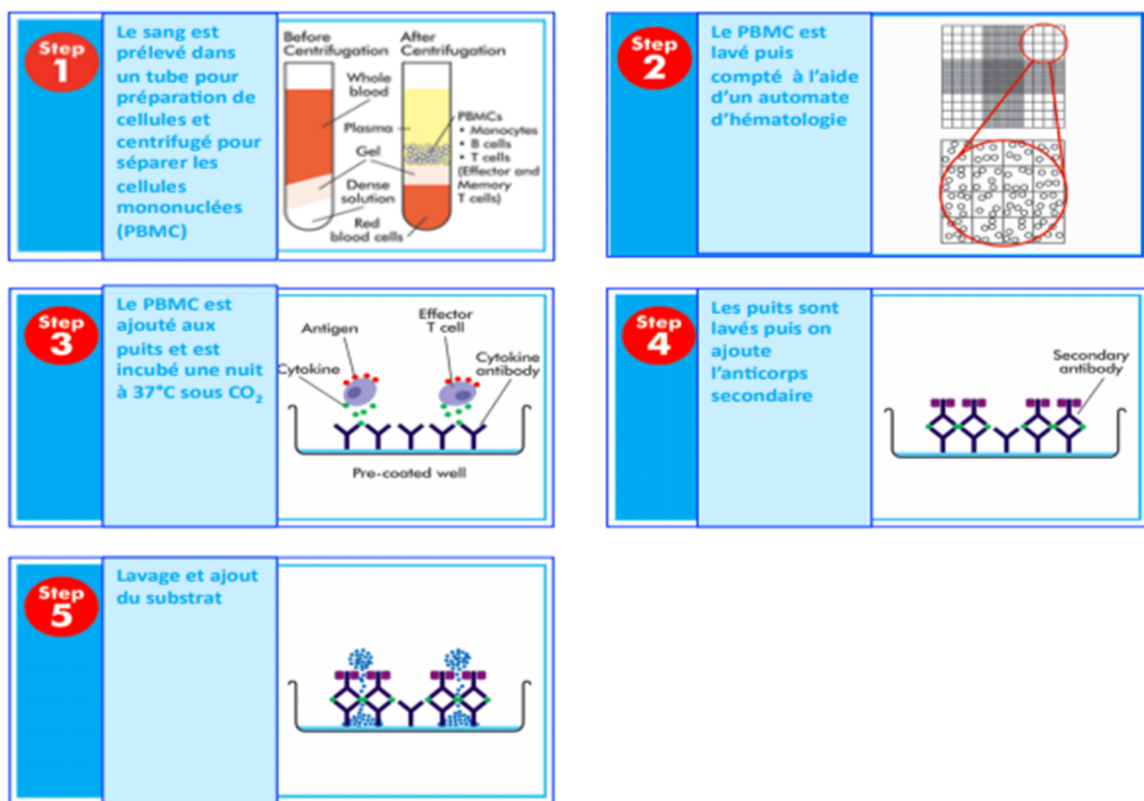
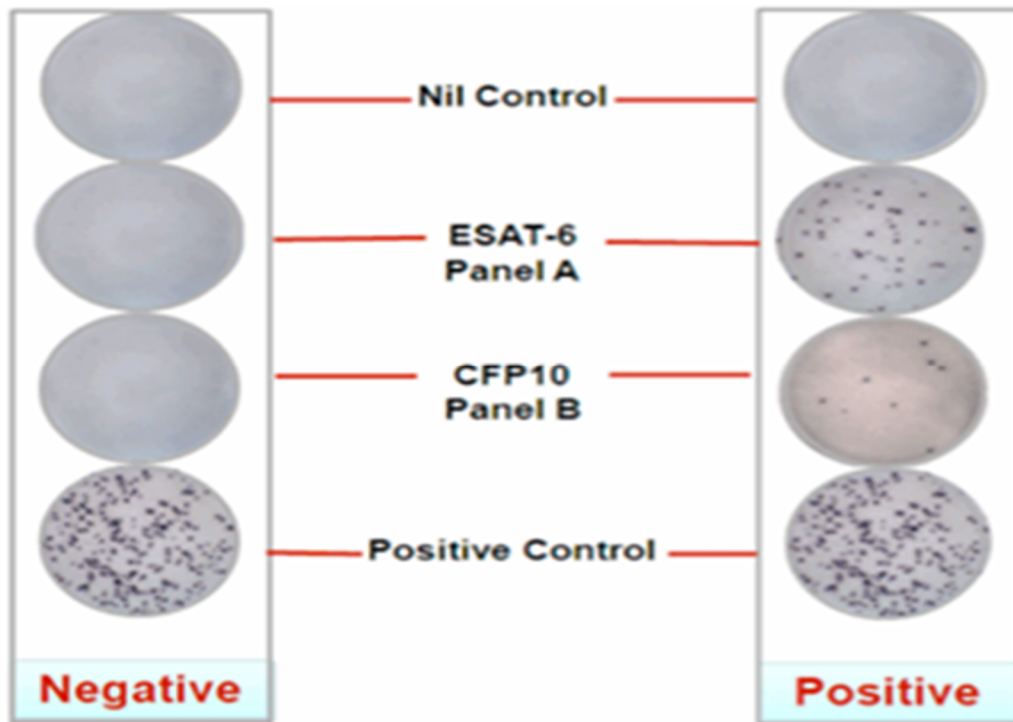


Figure 14: Mise en œuvre du test TB-Spot [61]



**Figure 15:** Résultats du test TB-Spot [62]

Cette technique est lourde à mettre en œuvre du fait des nombreuses manipulations et de l'appareillage nécessaire. Ce test est plus facilement applicable pour de petites séries d'analyses par rapport au QTF-GIT.

**Tableau II:** Comparaison entre les 2 tests de libération d'interféron-gamma (QFT-GIT et le T-Spot) [63]

	QFT-GIT	T-Spot
<b>Processus initial</b>	Traiter le sang total dans les 16 heures	Traiter les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) dans les 8 heures, ou si T-Cell Xtend <sup>®</sup> est utilisé, dans les 30 heures
<b><i>M. tuberculosis</i> Antigen</b>	Mélange unique de peptides synthétiques représentant ESAT-6, CFP-10 et TB7.7.	Mélanges séparés de peptides synthétiques représentant ESAT-6 et CFP-10
<b>La mesure</b>	Concentration d'IFN-g	Nombre de cellules productrices d'IFN-g (taches)
<b>Résultats possibles</b>	Positif, négatif, indéterminé	Positif, négatif, indéterminé, limite

### **3. Interprétation des résultats :**

Un test positif peut correspondre à deux situations :

- Un vrai positif, qui traduit la présence dans le sang du sujet de cellules T effectrices mémoire ou effectrices spécifiques de *M. tuberculosis*, reflétant un contage par cette mycobactérie. Cependant, dans cette situation, le résultat du test ne permet pas de faire la différence entre une infection tuberculeuse latente et une tuberculose maladie, ni de définir l'ancienneté de l'infection ou le risque d'évoluer vers une tuberculose maladie [64];

- Un résultat positif est rarement un faux positif, Cette situation est principalement observée au cours des rares colonisations ou infections par *M. kansasii*, *M. marinum* ou *M. szulgai* (mycobactéries environnementales exprimant les gènes ESAT-6 et CFP-10) [65].

Un test est ininterprétable ou indéterminé dans deux situations :

- Soit la réponse au témoin négatif est positive, ce qui correspond à une activation in-vivo du système immunitaire avec sécrétion spontanée d'IFN

- Soit la réponse au mitogène est négative, ce qui correspond à une incapacité du système immunitaire du sujet à développer une réponse T fonctionnelle.

Ces tests indéterminés sont fréquents chez les sujets recevant une chimiothérapie ou une corticothérapie, les enfants âgés de moins de 2 ans, les personnes âgées de plus de 80 ans et les sujets immunodéprimés.

Un résultat négatif traduit une fréquence nulle ou basse de cellules mémoires effectrices ou effectrices spécifiques des antigènes étudiés :

Vrai négatif (absence de contagement par *M. tuberculosis*) ou faux négatif. Les faux négatifs peuvent tenir à l'ancienneté de l'exposition à *M. tuberculosis* (disparition ou diminution de la réponse mémoire effectrice), ou à une non réponse du système immunitaire du sujet aux antigènes étudiés dans les tests par modification du répertoire antigénique des réponses mémoires spécifiques (dans certaines ethnies, gènes du CMH différents de ceux des sujets étudiés pour mettre au point les tests...). Ces situations sont très difficiles à identifier en pratique et limitent la sensibilité de ces tests [66].

La variabilité biologique des tests, c'est-à-dire à plusieurs points chez une même personne, a été peu étudiée et pourrait être non négligeable [67]. Du fait de l'imprécision de cette variation biologique des tests, il n'est pas actuellement possible d'avoir une interprétation quantitative des résultats. De même certains auteurs recommandent l'utilisation de zones grises d'interprétation des tests autour du seuil de positivité [68]. Leur spécificité est comprise entre 88 et 99 %, même en population vaccinée par le BCG [69].

La sensibilité de ces tests est très dépendante du statut immunitaire et chez le sujet immunocompétent elle est comprise entre 80 et 88 % et de fait un test négatif ne peut exclure le diagnostic d'infection. Cependant, leur valeur prédictive négative d'évolution vers la maladie dans les deux ans en pays de faible endémie est autour de 97 - 99 %.

Enfin, pour que ces tests soient « interprétables » il est important que la technique soit réalisée avec soin à toutes les étapes : prélèvement, conservation, acheminement et manipulation au laboratoire selon les recommandations des fournisseurs Cellestis et Oxford Immunotech.

#### **4. Points complémentaires relatifs aux conditions de réalisation et à l'interprétation des résultats :**

Parmi les instructions techniques fournies par le fabricant, deux méritent d'être rappelées ici :

- Ne réaliser ces tests que trois mois après le début du contact connu ;
- Ne pas interpréter les résultats sans savoir si une IDR a été réalisée dans le mois précédent [70, 71, 72].

Les tests IGRA peuvent produire des résultats ininterprétables, les termes plus exacts étant indéterminés ou, préférentiellement, invalides pour le T-SPOT.TB, liés à une réponse en production d'IFN gamma trop ou insuffisamment élevée au niveau du contrôle négatif ou positif respectivement. Le plus souvent, il s'agit de situations où l'échantillon testé est négatif avec un contrôle positif où l'activité est insuffisante (patients immunodéprimés). Les résultats indéterminés/invalides peuvent également être liés à des facteurs techniques tel que, le plus souvent, un secouement insuffisant des tubes après que l'échantillon du patient a été ajouté pour le test QFT-GIT [73].

*Avantages relatifs et limites  
des tests de libération  
de l'interféron gamma*



## **VII. Avantages relatifs et limites des tests de libération de l'interféron gamma :**

### **1. Avantages relatifs des tests de libération de l'interféron gamma :**

- ❖ Tests plus spécifiques, permettant de faire la différence entre une infection par *M. tuberculosis* et :
  - Une vaccination par le BCG,
  - Une infection par *M. avium*.
- ❖ Les résultats peuvent être disponibles dans les 24 heures.
- ❖ Pas de deuxième consultation nécessaire pour la lecture du résultat des tests sauf en cas de positivité pour une réévaluation du patient, et peuvent permettre de suivre l'efficacité du traitement prophylactique ou curatif administré.
- ❖ Réalisation standardisée, objectivité de la lecture et de l'interprétation.
- ❖ Absence d'effet booster si les tests IGRA doivent être répétés.
- ❖ Présence d'un contrôle positif évaluant la réponse cellulaire T globale qui permet de discriminer les réponses faussement négatives liées à une anergie ou une immunodépression déclarée.

### **2. Limites des tests de libération de l'interféron gamma :**

- Tests de réalisation technique plus difficile que l'IDR : les deux tests nécessitent un laboratoire équipé avec un matériel défini et du personnel formé. De plus, du fait d'une réalisation sur des échantillons de sang frais, les étapes pré-analytiques et délais de transport sont critiques (conditions précisées par les fabricants dans les notices d'utilisation des dispositifs).

- Les peptides utilisés ne permettent pas de faire la différence entre *M.tuberculosis*, *M.kansasii* et *M.marinum*, (risque de faux positifs) [74].
- Risque possible de réaction croisée avec *M. leprae*.
- Ils ne permettent pas de faire la différence entre tuberculose maladie, tuberculose infection latente et tuberculose guérie,
- Phénomènes de « conversions » et de « réversions » liés à des intensités de production fluctuantes d'interféron gamma, non associés à une infection par *M. tuberculosis*, observables lors de suivis longitudinaux.

### **3. Caractéristiques communes des tests de libération de l'interféron gamma et de l'intradermo-réaction :**

- Un test immunologique négatif que ce soit une IDR ou un test IGRA, ne peut exclure ni une ITBL, ni une tuberculose maladie.
- Aucun de ces tests ne permet de différencier une infection ancienne d'une infection récente.
- Aucun de ces tests lorsqu'il est positif ne peut donner d'indication quant au risque d'évoluer vers une tuberculose maladie.
- Ces tests sont dépendants du statut immunitaire du sujet.

*Etudes de validation  
des tests de libération  
de l'interféron gamma*



## **VIII. Etudes de validation des tests de libération de l'interféron gamma :**

Il s'est révélé difficile d'estimer la précision avec laquelle les IGRA sont capables de diagnostiquer une ITBL car on ne dispose pas de test de confirmation fiable. L'estimation de la validité d'un test passe par une estimation de sa sensibilité (proportion de personnes affectées avec un test positif) et de sa spécificité (proportion de personnes saines avec un test négatif).

### **1. Méthodologie :**

Dans l'évaluation des IGRA on se heurte au problème de l'absence de « gold standard » pour confirmer une ITBL. Les auteurs des études se sont donc résolus à faire des estimations en testant des populations avec des caractéristiques déterminées. Ainsi, pour évaluer la sensibilité on a pratiqué le test chez des personnes avec une tuberculose active (censées avoir un test positif) et pour évaluer la spécificité on a réalisé le test dans des populations à très faible risque d'être infectées par le BK (censées avoir un test négatif).

Une autre approche a consisté à faire des études longitudinales de suivi en estimant la fréquence d'apparition d'une tuberculose active chez des personnes avec des tests positifs ou négatifs et sans traitement préventif. Il s'agit des valeurs prédictives négatives (VPN) ou positives (VPP) pour une progression. On dispose de méta-analyses qui résument très bien l'état de la question [75]. L'analyse de Diel et al est la plus récente et est particulièrement sélective dans le choix des études retenues en tenant compte notamment du niveau de preuve. Elle a servi de source principale pour la discussion qui suit.

## **2. Etudes de sensibilité :**

La sensibilité moyenne du Quantiferon-GiT (synthèse de plusieurs études réalisées dans une population de cas de tuberculose culture positive) a été établie à 81-83%, alors que les chiffres correspondants pour l'Elispot et l'IDR ont été de 90-94% et de 89-95% respectivement [76]. L'Elispot qui comporte un comptage direct de cellules productrices d'INF- $\gamma$  est donc plus sensible que le Quantiferon.

Il faut remarquer que la sensibilité de l'IDR dépend directement du seuil d'induration (« cutoff ») utilisé. Ainsi dans la plus grande étude réalisée sur 270 cas de tuberculose avec culture positive (Singapour) et où le seuil a été fixé à 10 mm, les chiffres de sensibilité ont été respectivement de 83% pour le Quantiferon-GiT, 94% pour le T-spot TB et 95% pour l'IDR [77].

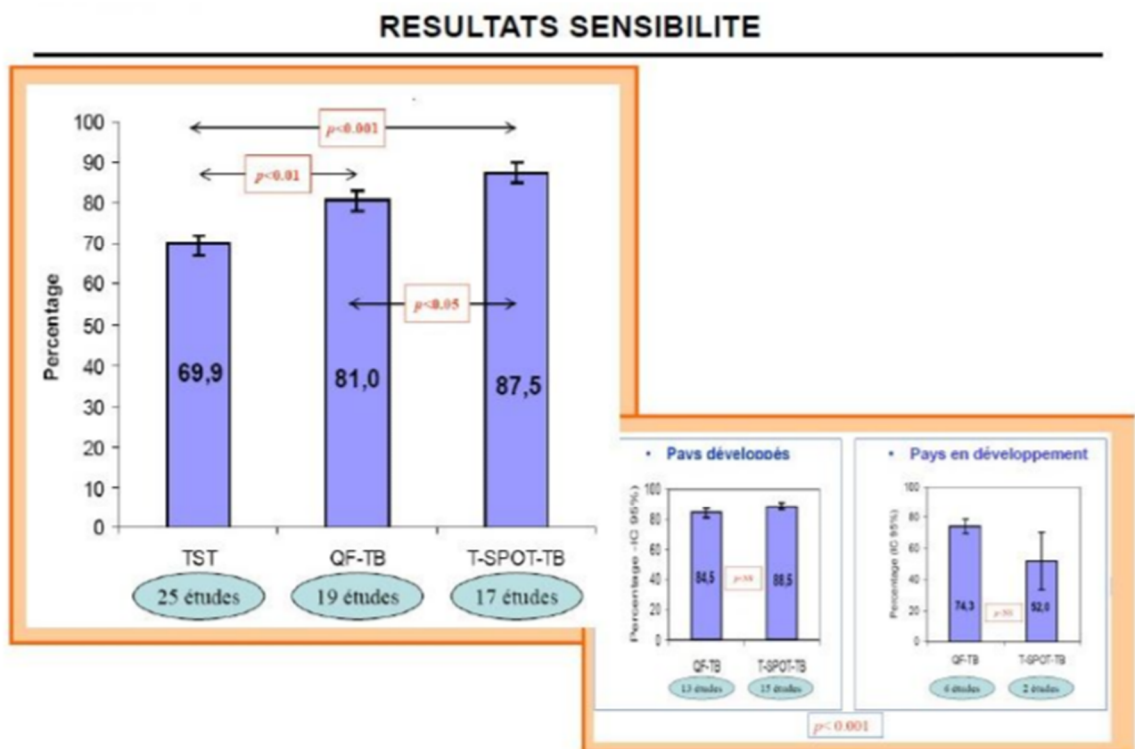
## **3. Etudes de spécificité :**

Les études publiées ont été faites dans des populations à faible risque d'ITBL. L'interprétation des études évaluant la spécificité des tests IGRA doit être faite avec circonspection car :

- Les populations étudiées ne sont pas identiques (risque d'infection tuberculeuse latente variable)
- La méthodologie et les critères d'interprétation diffèrent
- La possibilité que des cas classés comme faux positifs appartiennent à des groupes à risque ne peut être écartée.

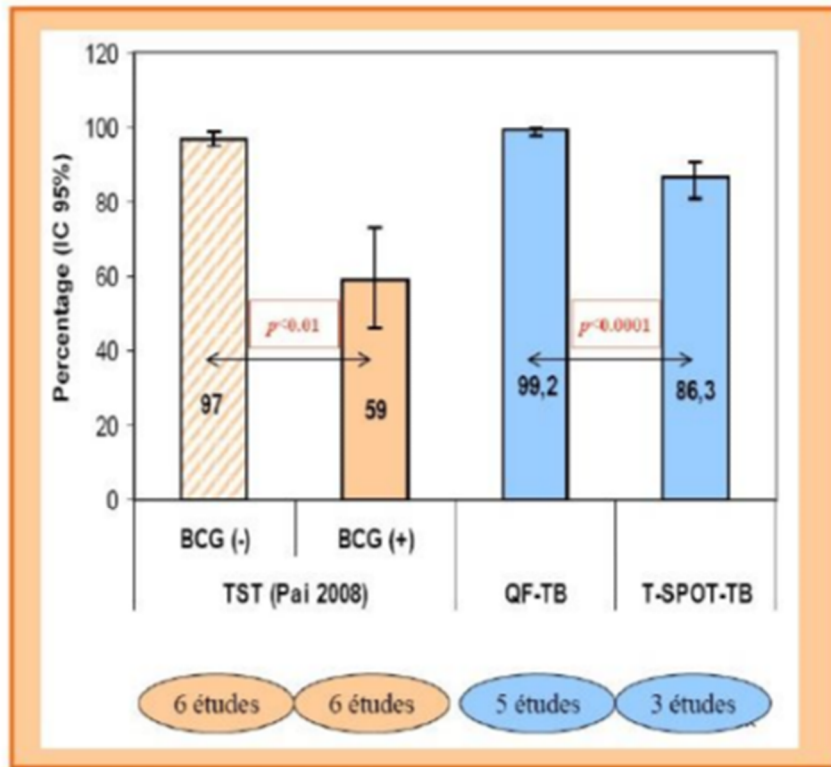
En résumant les résultats des études de spécificité, on obtient les estimations suivantes: Quantiferon-GiT 99%, T spot Tb 88% et IDR 85-86%. Il y a donc nettement moins de faux positifs avec le Quantiferon-GiT. L'effet du BCG sur la spécificité est difficile à estimer étant donné que la vaccination BCG

est en principe réalisée chez des personnes appartenant à des groupes à risque. La spécificité peut être également abordée en étudiant respectivement le degré de concordance entre le résultat du test et la proximité de la durée de contact avec un cas-index. Cette concordance est nettement meilleure pour les IGRA que pour l'IDR [ $p < 5$  mm, ce qui donne une VPN de 99,4% [78].



**Figure 16:** Sensibilité des tests IGRA pour la détection de la tuberculose active en comparaison avec l'IDR [79]

## RESULTATS SPECIFICITE



**Figure 17:** Spécificité des tests IGRA en comparaison avec l’IDR pour la détection de la tuberculose active chez les personnes vaccinées ou non par le BCG [79]

#### 4. Estimation de la valeur prédictive négative (VPN) :

La plupart des études ont été réalisées chez des personnes suspectées d’avoir une tuberculose active. La VPN correspond au pourcentage de patients avec IGRA négatif chez qui on n’a pas diagnostiqué de tuberculose. Les résultats sont très variables d’une étude à l’autre, indépendamment du type de test utilisé et vont de 74 à 100% avec une moyenne pour le QFT-GiT de 88% [80].

## **5. Estimation de la valeur prédictive négative pour une progression :**

La VPN pour une progression est la proportion d'individus IGRA-négatifs qui ne développent pas de tuberculose active durant une période d'observation donnée, de préférence la plus longue possible. On part du principe que des sujets qui développent une tuberculose ont dû passer par une ITBL.

Un sujet tuberculeux chez qui le test IGRA a été négatif est alors considéré comme faux négatif. Les chiffres obtenus pour le QFT-GiT et l'Elispot sont de respectivement 99,8% et de 97,8% ce qui est remarquable [80]. La plupart des études n'ont pas permis de calculer la valeur correspondante pour l'IDR. Dans l'étude de Diel, deux cas de tuberculose se sont déclarées sur un total de 351 contacts IDR négatifs dont le diamètre d'induration  $< 5$  mm, ce qui donne une VPN de 99,4% [78].

## **6. Estimation de la valeur prédictive positive pour une progression :**

Quatre études abordent cette question. Deux concernent des enquêtes autour d'un cas de tuberculose et deux concernent des populations VIH suivies longitudinalement. Il s'agit du suivi des personnes qui ont refusé un traitement préventif. Les chiffres pour le QFT-GiT varient de 2,8 -14,6% et ceux pour l'Elispot de 3,3-10% [80]. On peut donc en conclure que beaucoup de sujets avec un test IGRA positif ne vont pas développer une tuberculose. Dans les deux études où on a aussi réalisé une IDR, la valeur correspondante de l'IDR était de 2,3-3,3%.

Une enquête réalisée à Hambourg et publiée tout récemment [78] a établi le taux de progression vers une tuberculose active à 19 cas sur 147 contacts Quantiferon-GiT positifs (12,9%) non traités. Le chiffre correspondant pour l'IDR a été de 3,1% en appliquant un seuil de 5 mm et de 4,8% pour un seuil de 10 mm. Dans le sous-groupe des moins de 16 ans on a observé un chiffre pour le Quantiferon nettement plus élevé (28,6%).

En conséquence les IGRA ont une valeur prédictive positive pour une progression certes un peu plus élevée que celle de l'IDR mais elle reste faible et variable. Elle semble être plus élevée chez les enfants. Il faut reconnaître qu'on ne dispose toujours pas du test idéal permettant de prédire avec une certaine fiabilité une progression de l'infection tuberculeuse latente vers une tuberculose maladie. Les performances des IGRA sont résumées dans le Tableau ci-dessous

Ces nouveaux tests permettent cependant de réduire le nombre de personnes inutilement traitées ce qui est d'autant plus important que le traitement est potentiellement hépatotoxique.

**Tableau III:** Performances diagnostiques des tests IGRA en comparaison avec l'IDR [80]

	<b>QFT GiT</b>	<b>T Spot-TB</b>	<b>IDR</b>
Sensibilité	81-83%	90-94%	89-95%
Spécificité	99%	88%	85-86%
VPN progression	99,8%	97,8%	99,7%
VPP progression	2,8-14,6% (Enfants :28%)	3,3-10%	2,3-3,3%

**VPN :** Valeur prédictive négative

**VPP :** Valeur prédictive positive

**QFT GiT :** Quantiferon-TB Gold In Tube

**IDR:** intradermoréaction

## **7. Concordance entre tests et reproductibilité :**

La concordance entre les différents tests varie beaucoup d'une étude à l'autre. Elle est affectée par des caractéristiques propres aux populations étudiées : la prévalence de l'ITBL, l'estimation de la fréquence de contacts récents ou anciens, l'âge, la vaccination BCG,

La co-morbidité, une éventuelle séropositivité VIH, la fréquence d'une IDR récente et l'exposition à des mycobactéries non tuberculeuses. Elle dépend aussi de considérations méthodologiques (interprétation du test). L'âge est un facteur à prendre en considération dans le choix de la méthode. Etant donné le risque cumulé plus grand d'une exposition potentielle et le fait d'être né à une époque où la tuberculose était plus fréquente, le fait d'avoir un âge avancé est un facteur de risque indépendant d'ITBL. L'IDR s'est révélée plus sensible chez les personnes âgées que les IGRA. Des études longitudinales ont montré une forte variabilité dans le temps de la réponse IFN- $\gamma$ . Si une partie de ces fluctuations peut être attribuée à des réinfections tuberculeuses, à l'effet du traitement ou encore à un effet booster d'une IDR, la plupart restent inexplicables [80].

## **8. Inconnues :**

Plusieurs inconnues persistent et nécessitent des études complémentaires. Il s'agit notamment des facteurs susceptibles d'altérer la cinétique de la réponse en IFN-gamma:

- Temps écoulé depuis la primo-infection.
- Intensité de l'exposition.
- Rôle des mycobactéries non tuberculeuses.
- Effet du traitement antituberculeux.
- Statut immunitaire.
- Effet théorique d'une résolution de l'infection tuberculeuse.

- Possibilité d'évaluer la protection induite par le BCG ou de nouveaux" vaccins.

D'autre part on ignore la signification d'un taux élevé de réponse (par exemple : une valeur  $>1,0$  IU/ml versus une valeur  $< 1,0$  IU/ml).

*Indications des tests  
de libération de l'interféron  
gamma*



## **IX. Indications des tests de libération de l'interféron gamma :**

La HCSP définit les indications des tests de détection de l'INF- $\gamma$  dans le cadre de la tuberculose .Celle-ci a fixé cinq indications [81] :

- Dans le diagnostic des ITBL, en remplacement de l'IDR,
- Dans le cadre de l'enquête autour d'un cas chez l'adulte (>15ans),
- Lors de l'embauche de professionnels de santé, ou des personnes travaillant dans un service considéré à risque pour la tuberculose
- Dans l'aide au diagnostic des formes extra-pulmonaires de tuberculose maladie,
- Avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF- $\alpha$ .

D'autres indications sont mentionnées mais non retenues dans ces recommandations, faute d'études : suivi d'une infection latente, diagnostic et suivi du traitement d'une tuberculose maladie, test chez les patients infectés par le VIH, dépistage dans les populations migrantes en provenance de pays à forte prévalence, utilisation du test chez l'enfant.

*Population à risque augmenté  
d'infection tuberculeuse/ou  
de progression vers une tuberculose-maladie  
Ciblage du dépistage  
de l'infection tuberculeuse latente*



## **X. Populations à risque augmenté d'infection tuberculeuse et/ou de progression vers une tuberculose-maladie - ciblage du dépistage de l'infection tuberculeuse latente :**

### **1. Les populations à risque augmenté d'infection tuberculeuse :**

Les personnes ayant ces caractéristiques ont un risque augmenté d'être infectées par *M. tuberculosis* en comparaison des personnes non porteuses de ces caractéristiques.

Ce sont en particulier :

- Entourage étroit d'un cas de tuberculose contagieuse ;
- Population précaire, personnes sans domicile fixe ;
- Personnes migrantes nées dans de zones de forte endémie et personnes se déplaçant dans des zones de forte endémie, en particulier si leurs visites sont fréquentes ou prolongées ;
- Personnes vivant en établissement pénitentiaire ou dans un foyer d'hébergement collectif (résidents et personnel).

### **2. Les populations à risque augmenté de progression vers la TB maladie :**

Certains facteurs favorisent la progression de l'infection tuberculeuse latente vers la tuberculose maladie, dont :

#### **❖ Atteinte de l'intégrité du système immunitaire cellulaire :**

- Pathologies délétères pour le système immunitaire : l'infection par le VIH, la silicose, le diabète, l'insuffisance rénale chronique sévère (hémodialyse), les leucémies et lymphomes, etc.,

- Traitements tels que les médicaments immunosuppresseurs, les anti-TNF alpha, la corticothérapie au long cours, etc.

❖ **Temps écoulé depuis que l'infection a été contractée :**

Infection contractée dans les deux précédentes années.

❖ **Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse :**

Les migrants Originaires de zones à forte incidence de TB active (notamment Afrique, Asie, Europe de l'Est, Amérique Latine, Russie) et personnes effectuant des séjours fréquents et/ou prolongés dans ces zones géographiques ont un risque supérieur d'avoir contracté l'infection et donc d'être porteurs d'une infection tuberculeuse [82].

Ainsi, la TB maladie des sujets migrants est le plus souvent liée à la réactivation de l'infection importée acquise dans le pays à forte endémie tuberculeuse, et très peu à l'infection contractée dans le pays d'accueil [83].

Le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) considère un pays comme à haute incidence d'infection tuberculeuse à partir d'un taux d'incidence de 40/105 par an.

En 2012, les taux de déclaration de tuberculose enregistrés par l'InVS ont été de 3,5/105 parmi les personnes nées en France versus 35,3/105 chez les personnes nées à l'étranger. Plus précisément, les taux de déclaration ont été de 103,4/105 chez les personnes nées en Afrique subsaharienne, 59,3/105 parmi celles nées en Asie, 23,8/105 parmi celles nées en Afrique du Nord, 18,1/105 parmi celles nées en Europe (sans la France) et 37,2/105 parmi celles nées dans les autres régions (Amériques et Océanie) [84].

Il faut souligner que, dans une population d'adultes originaires de pays à forte incidence de tuberculose, le contagage est en forte majorité antérieur à deux ans d'ancienneté, donc le risque de progression vers une TB maladie faible.

Pour cette raison, il est commun de considérer que le risque augmenté de progression vers une TB maladie chez les migrants concerne très essentiellement les enfants.

❖ **Age :**

Enfants, en particulier de moins de cinq ans et personnes âgées de plus de 75 ans.

❖ **Enfants :**

Les enfants sont une population particulière, hétérogène et complexe du fait de leur processus de développement en cours. Ainsi, concernant l'infection tuberculeuse, le risque d'évolution vers une TB maladie et/ou le risque de sévérité de cette maladie varie en fonction de l'âge de l'enfant, les moins de cinq ans, adolescents et jeunes adultes ayant les risques les plus importants de progression tuberculeuse et/ou de formes graves.

Alors que 5 à 10 % des adultes infectés par *M. tuberculosis* développeront une TB maladie au cours de leur vie, ce risque s'élève à 30 - 40 % pour les enfants âgés de moins d'un an. Ce risque diminue à 10 - 20 % chez les enfants de 1 - 2 ans, risque similaire à celui des enfants de plus de 10 ans. A contrario, la période 4 - 9 ans est une période à moindre risque chez les enfants immunocompétents. Néanmoins, ils peuvent contribuer significativement au nombre global de cas en fonction de l'âge moyen auquel est contractée

l'infection dans les conditions épidémiologiques considérées. En effet, les facteurs épidémiologiques interviennent également dans le risque de l'enfant : les enfants nés et vivant ou ayant voyagé dans une zone du monde à forte prévalence de tuberculose, comme ceux ayant eu un membre de sa famille (entourage de vie) atteint de TB maladie, ont un risque supérieur d'ITBL que la population générale [85].

De plus, les enfants, en particulier les plus jeunes, qui développent une TB maladie, sont plus susceptibles que les adultes de la présenter sous une forme extra-pulmonaire, difficile à diagnostiquer, ou disséminée. Les méningites tuberculeuses et tuberculoses miliaires sont redoutées chez les enfants en bas âge [86,87].

Toutes ces caractéristiques justifient de traiter toute tuberculose de l'enfant, qu'il s'agisse d'une tuberculose-infection latente ou d'une tuberculose-maladie.

#### ❖ **Patients infectés par le VIH :**

En 2013, le Ministère de la santé français a estimé le nombre de personnes infectées par le VIH en 2010 à environ 150 000 [88]. L'incidence de la tuberculose chez ces patients est particulièrement élevée (> 400/105 par an) même chez les patients sans facteur de risque autre que leur VIH. Le risque relatif de progression vers une TB active à partir d'une ITBL a été estimé entre 50 et 110 pour un patient infecté par le VIH avec une IDR positive, et entre 110-170 pour un patient au stade SIDA [89]. Le dépistage de l'infection tuberculeuse latente et son traitement par isoniazide (la TB maladie chez les patients infectés par le VIH étant une infection opportuniste) sont fortement recommandés par les organisations internationales car le traitement de l'infection latente est l'une des actions prouvées pour contrôler la tuberculose associée au VIH. Un traitement

de six mois par isoniazide diminuerait le risque de survenue de TB maladie de 64 % pendant les 6-24 mois suivant l'arrêt de l'isoniazide chez les patients infectés par le VIH et positifs pour l>IDR [90].

### **3. Intérêt du ciblage du dépistage de l'infection tuberculeuse latente :**

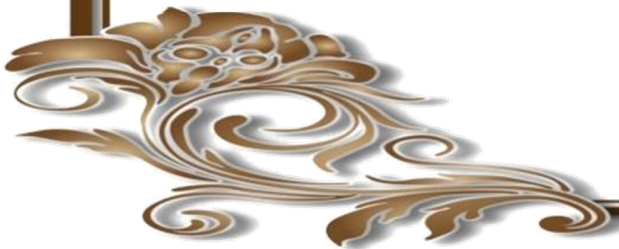
Un dépistage de l'ITBL n'a lieu d'être réalisé que si, en cas d'obtention d'un résultat positif au test, IDR ou IGRA, un traitement est proposé au patient afin de réduire le risque de développement de TB maladie : « intention to test is intention to treat » (citation de Christoph Lange et Hans L. Rieder, 2011) [91,92]. Un traitement permettra de réduire de 60 à 90 % le risque d'évolution vers une TB maladie [93].

Cependant, comme évoqué précédemment, les tests diagnostiques ne permettent pas d'identifier les porteurs de bacilles vivants, donc a fortiori ceux qui ont réellement un potentiel d'évolution vers une TB maladie, ni globalement de prédire si l'ITBL diagnostiquée évoluera un jour. Il existe donc un risque important de traiter préventivement des patients en réalité guéris et/ou qui n'évolueront jamais, qui plus est en leur administrant des traitements antituberculeux relativement toxiques, en particulier hépatotoxiques. Cibler les populations affectées d'un (ou plusieurs) facteur(s) augmentant leur risque de progression vers une TB maladie permet de limiter les traitements préventifs administrés inutilement. C'est le cas du ciblage des patients immunodéprimés.

Par ailleurs, la prévalence de l'infection tuberculeuse en France est faible en population générale. Or, lorsque la prévalence de l'infection tuberculeuse est  $\leq 1$  %, même en considérant une spécificité de test approchant les 99 %, la majorité des résultats positifs seront des faux positifs. Dans ces conditions,

cibler les populations à risque augmenté d'être porteuses d'infection tuberculeuse permet également de limiter des traitements inutiles. Ainsi, dans les groupes de patients où la prévalence est plus forte, ce qui est le cas des sujets migrants en provenance de zone à forte endémie tuberculeuse, le risque de résultats faussement positifs générant des décisions de traitements inutiles diminue également.

*Stratégie mondiale et cibles  
pour la prévention de la tuberculose,  
Les soins et la lutte après 2015*



## **XI. Stratégie mondiale et cibles pour la prévention de la tuberculose, les soins et la lutte après 2015 :**

En déclarant en 1993 que la tuberculose constituait une urgence mondiale de santé publique, l'OMS a mis fin à une longue période d'indifférence planétaire. Plusieurs évolutions ont ensuite contribué à accélérer le renforcement de la lutte antituberculeuse à l'échelle mondiale : le lancement de la stratégie DOTS (traitement de brève durée sous surveillance directe) ; l'intégration d'indicateurs liés à la tuberculose dans les objectifs du Millénaire pour le développement ; l'élaboration et la mise en œuvre de la Stratégie Halte à la tuberculose, socle du Plan mondial Halte à la tuberculose 2006-2015 ; et l'adoption de la résolution OMS 62.15, « Tuberculose multirésistante et ultrarésistante : prévention et lutte », à la Soixante-deuxième Assemblée mondiale de la Santé.

En mai 2012, à la Soixante-cinquième Assemblée mondiale de la Santé, les États Membres ont prié le Directeur général de soumettre à la Soixante-septième Assemblée mondiale de la Santé. En mai 2014, par l'intermédiaire du Conseil exécutif, un point complet de la situation mondiale actuelle concernant la tuberculose, et de présenter de nouvelles approches stratégiques multisectorielles et de nouvelles cibles internationales pour l'après-2015. Les travaux préparatoires engagés à cette fin ont mobilisé un large éventail de partenaires qui ont apporté une importante contribution à l'élaboration de la nouvelle stratégie, y compris des représentants de haut niveau des États Membres, des programmes nationaux de lutte antituberculeuse, des institutions techniques et scientifiques, des partenaires financiers et des organismes d'aide au développement, de la société civile, des organisations non gouvernementales et du secteur privé.

Le Groupe consultatif stratégique et technique de l'OMS pour la tuberculose a approuvé la large portée et le caractère ouvert du processus consultatif envisagé

pour l'élaboration de la stratégie. Celui-ci a commencé par une consultation en ligne qui visait à trouver des moyens de renforcer la stratégie actuelle et, éventuellement, d'y adjoindre de nouvelles composantes. En 2012, dans le cadre des réunions annuelles des programmes nationaux de lutte antituberculeuse, chaque bureau régional a organisé des consultations sur le nouveau cadre stratégique et les nouvelles cibles proposés avec les responsables des ministères de la santé, les administrateurs des programmes nationaux de lutte antituberculeuse et différents partenaires. Les responsables des pays à forte charge de tuberculose ont ensuite débattu du projet de cadre stratégique lors d'une consultation spéciale organisée juste avant la Quarante-troisième Conférence mondiale de l'Union sur la santé respiratoire (Kuala Lumpur, 13-17 novembre 2013), à la suite de quoi le cadre a été présenté et examiné le jour de l'ouverture de la Conférence, lors du symposium mondial sur la tuberculose, auquel plus de 700 acteurs ont participé. En 2013, trois consultations spéciales réunissant des hauts responsables des États Membres, des experts techniques et des représentants de la société civile ont été organisées en vue de débattre :

La définition des cibles de la lutte antituberculeuse pour l'après-2015

Des approches pour exploiter les possibilités offertes par l'extension de la couverture sanitaire universelle et de la protection sociale en vue de renforcer la prévention de la tuberculose et les soins

La recherche et de l'innovation comme moyens d'accomplir des progrès en matière de soins, de lutte et d'élimination.

En juin 2013, le Groupe consultatif stratégique et technique de l'OMS pour la tuberculose a adopté le projet de document, y compris les cibles mondiales, et le raisonnement qui les sous-tend.

La Figure ci-dessous présente le cadre stratégique mondial de lutte contre la tuberculose après 2015.

<b>IDÉAL</b>	Un monde sans tuberculose – « Zéro décès, et plus de morbidité ni de souffrances dus à la tuberculose »
<b>BUT</b>	Mettre un terme à l'épidémie mondiale de tuberculose
<b>JALONS POUR 2025</b>	– Réduire de 75 % le nombre de décès par tuberculose (par rapport à 2015) – Réduire de 50 % le taux d'incidence de la tuberculose (moins de 55 cas pour 100 000 personnes) – Faire en sorte que plus aucune famille ne supporte de coûts catastrophiques liés à la tuberculose
<b>CIBLES POUR 2035</b>	– Réduire de 95 % le nombre de décès par tuberculose (par rapport à 2015) – Réduire de 90 % le taux d'incidence de la tuberculose (moins de 10 cas pour 100 000 personnes) – Faire en sorte que plus aucune famille ne supporte de coûts catastrophiques liés à la tuberculose
<b>PRINCIPES</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tutelle des pouvoirs publics et justification de l'action menée, suivi et évaluation</li> <li>2. Solide coalition avec les organisations de la société civile et les communautés</li> <li>3. Protection et promotion des droits de l'homme, éthique et équité</li> <li>4. Adaptation de la stratégie et des cibles dans les pays, doublée d'une collaboration mondiale</li> </ol>	
<b>PILIERES ET COMPOSANTES</b>	
<b>1. SOINS ET PRÉVENTION INTÉGRÉS, CENTRÉS SUR LE PATIENT</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>A. Diagnostic précoce de la tuberculose (y compris tests universels de pharmacosensibilité) et dépistage systématique des sujets contacts et des groupes à haut risque</li> <li>B. Traitement de tous les malades de la tuberculose, y compris la tuberculose pharmacorésistante, et soutien aux patients</li> <li>C. Activités de collaboration VIH/tuberculose et prise en charge des comorbidités</li> <li>D. Traitement préventif des personnes à haut risque et vaccination contre la tuberculose</li> </ol>	
<b>2. POLITIQUES AUDACIEUSES ET SYSTÈMES DE SOUTIEN</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>A. Engagement politique s'accompagnant de ressources adéquates pour les soins et la prévention</li> <li>B. Collaboration des communautés, des organisations de la société civile et des dispensateurs de soins publics et privés</li> <li>C. Politique de couverture sanitaire universelle et cadres réglementaires pour la notification des cas, les statistiques d'état civil, la qualité et l'usage rationnel des médicaments et la lutte anti-infectieuse</li> <li>D. Protection sociale, réduction de la pauvreté et actions sur d'autres déterminants de la tuberculose</li> </ol>	
<b>3. INTENSIFICATION DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>A. Découverte, mise au point et adoption rapide de nouveaux outils, interventions et stratégies</li> <li>B. Recherche pour optimiser la mise en œuvre et l'impact et promouvoir l'innovation</li> </ol>	

**Figure 18:** Cadre stratégique mondial de lutte contre la tuberculose après 2015 [94]

## **1. Approche :**

Étendre les soins, renforcer la prévention et intensifier la recherche. Des approches novatrices, plurisectorielles et intégrées seront nécessaires pour relever ces défis.

La stratégie DOTS a permis de renforcer les programmes publics de lutte contre la tuberculose et de s'attaquer ainsi à la charge importante des formes pharmaco-sensibles. La Stratégie Halte à la tuberculose, elle-même fondée sur l'approche DOTS, a permis de commencer à combattre la tuberculose pharmaco-résistante et la tuberculose associée au VIH tout en encourageant la recherche-développement de nouveaux outils. Elle a également contribué à élargir les partenariats avec tous les dispensateurs de soins, les organisations de la société civile et les communautés, dans le cadre du renforcement des systèmes de santé. Pour mettre fin à l'épidémie de tuberculose, il faudra encore : élargir la portée des interventions de soins et de prévention, et les rendre plus accessibles ; mettre en place des systèmes et des politiques créant un environnement favorable et des responsabilités partagées ; et mener une action énergique de recherche et d'innovation pour promouvoir la mise au point et l'utilisation de nouveaux outils de soins et de prévention. Il faudra aussi pouvoir modifier et ajuster la nouvelle stratégie en fonction des progrès accomplis, au regard notamment des cibles et des jalons.

Obtenir un appui systémique et mobiliser les parties prenantes. En pratique, pour que les progrès se poursuivent après 2015, les programmes de lutte antituberculeuse et, au-delà, les autres acteurs appartenant ou non au secteur de la santé devront intensifier leur action.

La nouvelle stratégie prévoit des mesures concrètes aux trois niveaux de gouvernance, en étroite collaboration avec toutes les parties prenantes et avec la pleine participation des communautés. Au centre figurent les programmes nationaux de lutte antituberculeuse, ou les structures équivalentes, chargés de coordonner l'ensemble des activités de soins et de prévention. Au-dessus d'eux se trouvent les ministères nationaux de la santé qui fournissent un soutien systémique essentiel, veillent à l'application des mécanismes réglementaires et coordonnent des approches intégrées au moyen d'une collaboration interministérielle et intersectorielle. Enfin, les gouvernements nationaux doivent exercer une tutelle générale sur le dispositif de sorte que l'élimination de la tuberculose reste une priorité du programme de développement, en s'engageant sur le plan politique, en investissant et en supervisant l'action, tout en réalisant des progrès rapides vers la couverture sanitaire universelle et la protection sociale.

Instaurer une direction à un plus haut niveau et élargir l'adhésion. Il faut renforcer encore les soins et la lutte antituberculeuse, et étendre l'action à la prévention. À cette fin, la direction des activités dans les pays devra être assurée à des niveaux plus élevés des ministères de la santé. C'est indispensable si l'on veut coordonner l'action sur plusieurs fronts et atteindre trois objectifs clairs :

- Instaurer l'accès universel à la détection précoce et à des traitements adaptés, pour tous les patients atteints de tuberculose ;
- Mettre en place dans le secteur de la santé et dans le domaine social des politiques et des systèmes propices à des soins et à une prévention efficaces de la tuberculose ;

- Intensifier la recherche pour élaborer et mettre en application de nouvelles technologies, de nouveaux outils et approches pour éliminer la tuberculose.

Les trois piliers de la Stratégie mondiale de lutte contre la tuberculose visent ces objectifs.

Les six composantes de la Stratégie Halte à la tuberculose sont les suivantes :

- Poursuivre l'extension et le renforcement d'une stratégie DOTS de qualité;
- Combattre la coïnfection VIH/tuberculose, la tuberculose multi-résistante et d'autres problèmes spécifiques ;
- Contribuer au renforcement des systèmes de santé ;
- Faire participer tous les dispensateurs de soins ;
- Donner les moyens d'agir aux malades de la tuberculose et aux communautés ;
- Favoriser et promouvoir la recherche.

## **2. Idéal, But, Jalons et Cibles :**

L'idéal auquel tend la stratégie mondiale pour l'après-2015 est « un monde sans tuberculose », c'est-à-dire « zéro décès, et plus de morbidité ni de souffrances dus à la tuberculose ». Le but est de mettre fin à l'épidémie mondiale.

La cible relevant de l'objectif 6 du Millénaire pour le développement et consistant, d'ici 2015, à avoir maîtrisé la tuberculose et commencé à inverser la tendance a déjà été atteinte.

Les cibles connexes du Partenariat Halte à la tuberculose réduire de 50 % par rapport à 1990 la prévalence de la tuberculose et la mortalité dont elle est la cause devraient être atteintes d'ici 2015. La présente stratégie propose pour 2035 de nouvelles cibles ambitieuses bien qu'atteignables. Il s'agit notamment de faire reculer de 95 % les décès dus à la tuberculose par rapport à 2015, et de parvenir à une réduction équivalente de 90 % du taux d'incidence de la tuberculose, qui passerait de 110 cas/100 000 en 2015 à 10 cas/100 000 ou moins à l'horizon 2035. Ces cibles sont équivalentes aux niveaux actuellement observés dans certains pays à faible incidence d'Amérique du Nord, d'Europe occidentale et du Pacifique occidental. Une autre cible est proposée pour s'assurer que la couverture sanitaire universelle et la protection sociale progressent elles aussi, à savoir que, d'ici 2020, aucune personne ou famille touchée par la tuberculose ne supporte de coûts catastrophiques pour les soins.

Avant 2035, des jalons sont également proposés pour 2020, 2025 et 2030. Le Tableau 4 présente les principaux indicateurs, jalons et cibles mondiaux de la stratégie pour l'après 2015.

La réduction de 75 % des décès dus à la tuberculose entre 2015 et 2025 est un jalon important. Deux résultats devront être obtenus pour y parvenir. Tout d'abord, la baisse annuelle des taux mondiaux d'incidence de la tuberculose doit passer de 2 % par an en moyenne en 2015 (selon les prévisions) à 10 % par an d'ici 2025. C'est un objectif ambitieux, mais atteignable. Il correspond au taux de baisse le plus rapide que l'on ait connu au niveau national, enregistré dans le contexte de l'accès universel aux soins et du développement socio-économique rapide en Europe occidentale et en Amérique du Nord dans la deuxième moitié du XXe siècle.

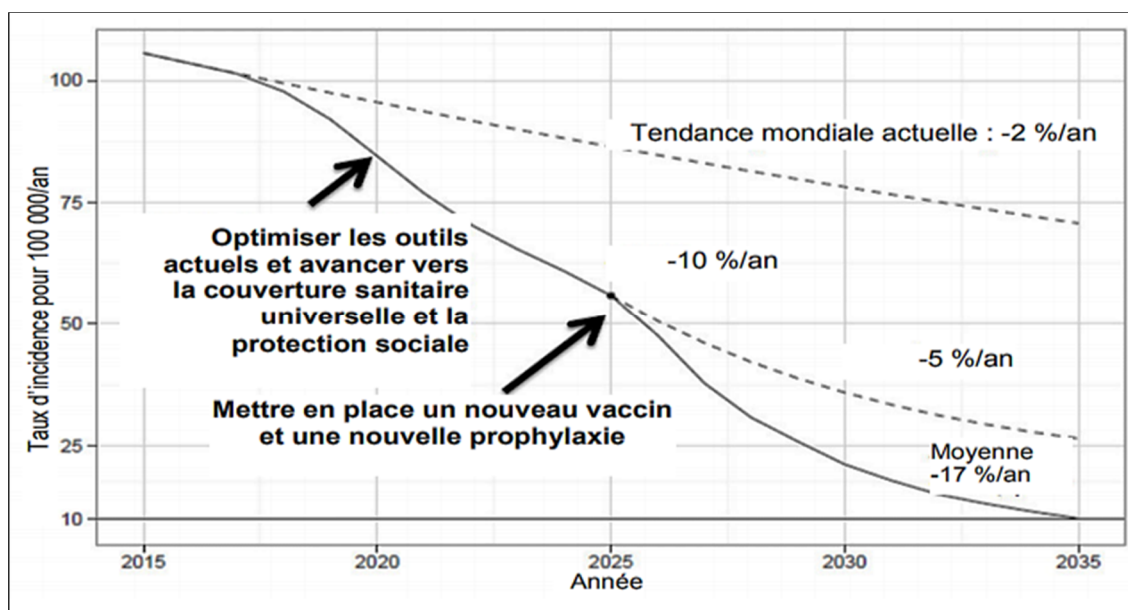
Deuxièmement, la proportion de cas incidents qui décèdent de la tuberculose (le taux de létalité) doit passer de 15 % en 2015 (selon les prévisions) à 6,5 % d'ici 2025. La modélisation a montré que des progrès rapides vers l'accès universel aux outils existants, associés au développement socio-économique, peuvent réduire de 75 % les décès dus à la tuberculose. De plus, la recherche-développement devrait bientôt déboucher sur des outils améliorés, tels que des tests rapides pouvant être réalisés sur le lieu de soins et des schémas thérapeutiques plus efficaces, de sorte que les jalons seront plus faciles à atteindre.

**Tableau IV:** Principaux indicateurs, jalons et cibles mondiaux pour la stratégie de lutte contre la tuberculose pour l'après-2015 [94]

Indicateurs et base en 2015	Jalons			Cibles
	2020	2025	2030	2035
<i>Pourcentage de réduction des décès dus à la tuberculose (base prévue pour 2015 : 1,3 million de décès)</i>	35 %	75 %	90 %	95 %
<i>Réduction en pourcentage et en chiffres absolus du taux d'incidence de la tuberculose (base prévue pour 2015 : 110/100 000)</i>	20 % (<85/100 000)	50 % (<55/100 000)	80 % (<20/100 000)	90 % (<10/100 000)
<i>Pourcentage de familles touchées supportant des coûts catastrophiques dus à la tuberculose (base prévue pour 2015 : pas encore disponible)</i>	Zéro	Zéro	Zéro	Zéro

Pour continuer à progresser au-delà de 2025 et, d'ici 2035, réduire de 95 % les décès dus à la tuberculose et de 90 % le taux d'incidence (en le faisant passer de 110 cas/100 000 à moins de 10 cas pour 100 000 personnes), des outils supplémentaires devront être disponibles d'ici 2025.

Il faudra en particulier disposer d'un nouveau vaccin efficace avant et après l'exposition, de meilleurs produits de diagnostic et de traitements à la fois plus sûrs et plus simples pour l'infection tuberculeuse latente. Conjugués à la couverture sanitaire universelle et à la protection sociale, les outils actuels devraient permettre d'obtenir des résultats remarquables, mais insuffisants pour maintenir le rythme de progression nécessaire pour atteindre les cibles de 2035. Si l'on veut que de nouveaux outils puissent être introduits d'ici 2025, des investissements immédiats, fortement étoffés, devront être consentis dans la recherche-développement. La Figure 18 montre, d'une part, l'accélération de la baisse des taux mondiaux d'incidence de la tuberculose que devrait permettre d'obtenir l'optimisation des outils actuels associée à des avancées vers la couverture sanitaire universelle et la protection sociale et, d'autre part, l'impact additionnel des nouveaux outils d'ici 2025.



**Figure 19:** Accélération prévue de la baisse des taux mondiaux d'incidence de tuberculose par rapport aux niveaux ciblés [94]

Le jalon consistant à ce que plus aucune famille touchée par la tuberculose ne supporte de coûts catastrophiques suppose de réduire au minimum les coûts médicaux directs (par exemple le paiement des consultations, de l'hospitalisation, du dépistage et des médicaments) et indirects (par exemple le coût du transport et les pertes de revenus éventuelles durant les soins). Les malades de la tuberculose et les ménages touchés par la maladie devront avoir accès à des régimes appropriés de protection sociale offrant une couverture ou une compensation des coûts directs non médicaux et des pertes de revenus. Moyennant un soutien politique suffisant, les coûts liés à la tuberculose pourraient être rapidement réduits dans tous les pays, et nombre d'entre eux pourraient ainsi atteindre la cible d'ici 2020.

### **3. Principes de la stratégie :**

Les activités prévues par la stratégie contre la tuberculose intéressent l'ensemble du secteur de la santé et du secteur social et, au-delà, la sphère financière, le monde du travail et le domaine des échanges commerciaux et du développement, entre autres. La responsabilité de tutelle doit être partagée entre tous les échelons de l'État (local, provincial et central). L'administration centrale doit demeurer l'autorité exerçant la plus haute tutelle pour les soins et la prévention, et travailler avec l'ensemble des parties prenantes.

Pour que la stratégie mondiale de lutte contre la tuberculose après 2015 soit un succès, il faudra que les gouvernements, en étroite collaboration avec toutes les parties prenantes, s'acquittent efficacement de leurs principales responsabilités de tutelle.

Celles-ci consistent à définir le cadre conceptuel et l'orientation générale par l'intermédiaire du programme national de lutte antituberculeuse et du système de santé ; à collecter et utiliser des données pour améliorer progressivement les soins et la prévention ; et à exercer une influence par la réglementation et d'autres moyens pour parvenir aux buts et objectifs énoncés de la stratégie.

Pour qu'on puisse justifier de l'action menée, la mise en œuvre de la stratégie doit prévoir un système de suivi et d'évaluation réguliers. Les progrès devront être mesurés à l'aune de cibles et d'indicateurs nationaux ambitieux. Le Tableau présente, à titre d'illustration, une liste de grands indicateurs mondiaux qu'il faudrait adopter et adapter à un usage national et pour lesquels des cibles nationales devraient être définies. Ces indicateurs devraient être complétés par ceux jugés nécessaires pour rendre compte des progrès accomplis dans la mise en œuvre de l'ensemble des activités essentielles. Parmi les cibles pertinentes pour tous les pays figurent un taux de guérison d'au moins 85 % et la soumission de 100 % des malades à des tests de sensibilité aux médicaments et de dépistage du VIH.

COMPOSANTE	INDICATEURS
<b>PREMIER PILIER : SOINS ET PRÉVENTION INTÉGRÉS, CENTRÉS SUR LE PATIENT</b>	
<b>A. Diagnostic précoce</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pourcentage de cas suspects de tuberculose ayant subi un test de diagnostic rapide recommandé par l'OMS</li> <li>– Pourcentage de malades de la tuberculose pour qui on dispose de résultats de tests de pharmacosensibilité</li> <li>– Pourcentage de cas indicateurs de tuberculose répondant aux critères dont les contacts ont fait l'objet d'investigations</li> </ul>
<b>B. Traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Taux de réussite des traitements antituberculeux</li> <li>– Pourcentage de patients présentant une tuberculose pharmacorésistante qui suivent un traitement de deuxième intention</li> </ul>
<b>C. Co-infection VIH/tuberculose et comorbidités</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pourcentage de malades de la tuberculose ayant été soumis au dépistage du VIH</li> <li>– Pourcentage de patients séropositifs sous thérapie antirétrovirale</li> </ul>
<b>D. Traitement préventif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pourcentage de personnes vivant avec le VIH et d'enfants âgés de moins de cinq ans répondant aux critères qui sont des contacts de patients traités pour une infection tuberculeuse latente</li> </ul>
<b>DEUXIÈME PILIER : POLITIQUES AUDACIEUSES ET SYSTÈMES DE SOUTIEN</b>	
<b>A. Engagement du gouvernement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pourcentage du budget annuel défini dans les plans stratégiques nationaux de lutte antituberculeuse qui est financé</li> </ul>
<b>B. Participation des communautés et des dispensateurs de soins</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pourcentage des cas de tuberculose diagnostiqués qui ont été notifiés</li> </ul>
<b>C. Couverture sanitaire universelle et cadres réglementaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pourcentage de la population sans dépenses de santé catastrophiques</li> <li>– Pourcentage de pays dotés d'un système certifié de surveillance de la tuberculose</li> </ul>
<b>D. Protection sociale, déterminants sociaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pourcentage de familles touchées confrontées à des coûts catastrophiques du fait de la tuberculose</li> <li>– Pourcentage de la population qui ne souffre pas de dénutrition</li> </ul>
<b>TROISIÈME PILIER : INTENSIFICATION DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION</b>	
<b>A. Découverte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pourcentage du nombre souhaitable de nouveaux produits de diagnostic, médicaments et vaccins antituberculeux en préparation</li> </ul>
<b>B. Mise en œuvre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pourcentage de pays qui introduisent à grande échelle de nouveaux produits de diagnostic, médicaments ou vaccins</li> </ul>

**Figure 20:** Liste indicative des principaux indicateurs mondiaux de la stratégie mondiale de lutte contre la tuberculose pour l'après-2015 [94]

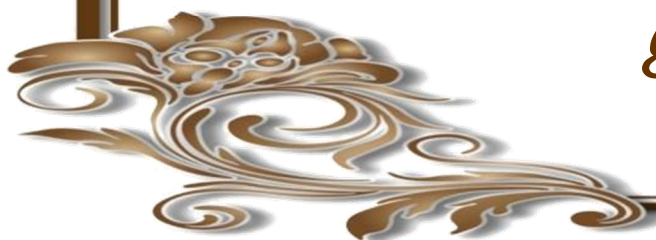
#### **4. Adaptation de la stratégie et des cibles dans les pays, doublée d'une collaboration mondiale :**

Aucune stratégie mondiale ne peut s'appliquer de la même manière dans tous les pays ni en leur sein. Il faudra donc adapter la stratégie de lutte antituberculeuse à différents contextes nationaux en se fondant sur un plan stratégique national global. La priorité donnée aux différentes interventions devrait être définie sur la base des contextes, des besoins et des capacités locaux. Il faudra absolument posséder une solide connaissance de l'épidémiologie de la maladie dans le pays (notamment recenser les populations les plus à risque), comprendre le contexte socio-économique dans lequel évoluent les populations vulnérables et connaître la situation du système de santé, y compris les zones mal desservies. Immédiatement après avoir adopté la stratégie mondiale, il faudra l'adapter à la situation nationale et élaborer des orientations claires sur la manière de mettre en œuvre ses différentes composantes, en se fondant sur des données locales lorsque cela est possible.

À l'ère de la mondialisation, les maladies comme la tuberculose peuvent se propager partout à la faveur des voyages et des échanges commerciaux internationaux. Les pays devront collaborer étroitement pour combattre efficacement la maladie. Une bonne collaboration entre les pays demande également une coordination et un appui mondiaux afin de garantir la bonne application du Règlement sanitaire international (2005) et la sécurité sanitaire. Les pays d'une même Région peuvent également tirer parti de la collaboration. De plus, les migrations entre les pays et en leur sein créent des problèmes qui appellent une coordination au niveau national et une collaboration transfrontières.

La coordination mondiale est également essentielle pour mobiliser des ressources pour les soins et la prévention auprès de différentes sources multilatérales, bilatérales et nationales. Le rapport mondial de l'OMS sur la tuberculose, qui fait chaque année le point de l'épidémie et de la mise en œuvre des stratégies mondiales, montre et symbolise les avantages d'une étroite collaboration et d'une coordination mondiale [94].

*Tableaux récapitulatifs  
des recommandations pour le bon usage  
des tests de libération de l'interféron  
gamma*



## XII. Tableaux récapitulatifs des recommandations pour le bon usage des IGRA :

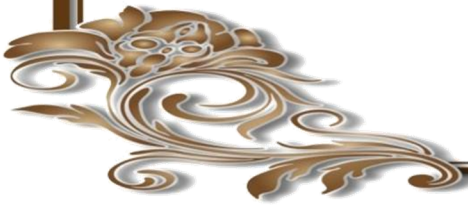
**Tableau V:** Synthèse des recommandations identifiées dans le cadre des indications à évaluer pour l'utilisation des tests IGRA [95]

N°	Nom de l'agence de santé, structure gouvernementale ou société savante	Pays	Date	Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse	Adulte VIH+	Enfant VIH+	Enfant < 5 ans	Aide au diagnostic de TB extra-pulmonaire	Aide au diagnostic difficile de TB maladie chez l'enfant
R1	Public Health Agency of Canada (PHAC), Canadian Lung Association et Canadian Thoracic Society (20)	Canada	2014	Absence de recommandations spécifiques donc application de celles des sujets immunocompétents (de même âge) : <ul style="list-style-type: none"> <li>IDR et test IGRA tous deux acceptables ;</li> <li>néanmoins, test IGRA recommandé de préférence chez les sujets vaccinés par le BCG et/ou susceptibles de ne pas se présenter en seconde consultation pour la lecture de l'IDR.</li> </ul>	Test IGRA ou IDR en test initial. Si résultat négatif du premier type de test (IDR ou test IGRA), la réalisation du second type de test (test IGRA ou IDR respectivement) doit être considérée.	Non évoqué	Non évoqué	Non évoqué	Avis favorable pour l'utilisation des tests IGRA dans cette indication.
R2	Australian Government Department of Health, National Tuberculosis Advisory Committee (12)	Australie	2012	IDR en test initial, complétée par un test IGRA si résultat positif.	IDR recommandée ; test IGRA à envisager en complément si résultat de l'IDR négatif.	Non évoqué	Pour les enfants en général : IDR recommandée ; test IGRA à envisager en complément si résultat positif et volonté d'exclure un faux positif potentiel lié au BCG.	Non évoqué	Avis favorable pour l'utilisation des tests IGRA dans cette indication.
R3	European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) (13)	Europe	2011	Pour les « dépistages à large échelle » : test IGRA recommandé, seul ou en combinaison avec une IDR.	Utilisation combinée de l'IDR et des tests IGRA.	Non évoqué	IDR recommandée uniquement.	Avis favorable pour l'utilisation des tests IGRA dans cette indication.	Avis favorable pour l'utilisation des tests IGRA dans cette indication.
R4	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (28)	Royaume-Uni	2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entre 5 et 15 ans : IDR en test initial suivi d'un test IGRA si IDR positive.</li> <li>Entre 16 et 34 ans : test IGRA seul ou IDR en test initial suivi d'un test IGRA si IDR positive.</li> <li>&gt; 35 ans : considérer le rapport bénéfice/risque d'un potentiel traitement avant de faire un dépistage.</li> <li>&lt; 5 ans : IDR recommandée uniquement.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si taux de lymphocytes T CD4+ &lt; 200/mm<sup>3</sup> : test IGRA et IDR conjointement.</li> <li>Si taux de CD4+ compris entre 200 et 500/mm<sup>3</sup> : test IGRA, ou test IGRA et IDR conjointement.</li> <li>Si taux de CD4+ &gt; 500/mm<sup>3</sup> : test IGRA seul si sujet vacciné par le BCG, ou IDR en test initial suivi d'un test IGRA si IDR positive.</li> </ul>	Se référer à un spécialiste	IDR recommandée uniquement.	Non évoqué	Non évoqué
R5	Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (22)	Etats-Unis	2010	Absence de recommandations spécifiques donc application de celles des sujets immunocompétents (de même âge) : <ul style="list-style-type: none"> <li>IDR et test IGRA tous deux acceptables ;</li> <li>néanmoins, test IGRA recommandé de préférence chez les sujets ayant un antécédent de vaccination par le BCG, chez les groupes de sujets connus pour un faible taux de retour pour une lecture de l'IDR et/ou pour favoriser l'adhérence au traitement.</li> </ul>	Test IGRA ou IDR en test initial. Si résultat négatif du premier type de test (IDR ou test IGRA), la réalisation du second type de test (test IGRA ou IDR respectivement) doit être considérée.	Non évoqué	IDR recommandée de préférence ; néanmoins, il peut être envisagé (avis d'experts) de compléter l'IDR par un test IGRA si le résultat de l'IDR est négatif.	Tests IGRA recommandés dans les situations de « suspicion clinique de TB active ».	Tests IGRA recommandés dans les situations de « suspicion clinique de TB active ».

N°	Nom de l'agence de santé, structure gouvernementale ou société savante	Pays	Date	Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse	Adulte VIH+	Enfant VIH+	Enfant < 5 ans	Aide au diagnostic de TB extra-pulmonaire	Aide au diagnostic difficile de TB maladie chez l'enfant
R6	Spanish Ministry for Health, Social Policy and Equality et Agency for Information, Evaluation and Quality in Health of Catalonia (29)	Espagne	2009	IDR recommandée ; si résultat positif chez une personne ayant été vaccinée par le BCG dans les 15 dernières années, envisager un test IGRA en complément.	IDR en test initial, complétée par un test IGRA si résultat négatif.	Non évoqué	IDR recommandée chez l'enfant de moins de 5 ans, à partir de l'âge de 6 mois ; si IDR négative, un test IGRA doit être envisagé en complément.	Non évoqué	Avis favorable pour l'utilisation des tests IGRA dans cette indication.
R7	Ministère du travail, de l'emploi et de la santé (25)	France	2014	Cf. recommandations de l'« adulte VIH+ ».	Test IGRA recommandé (T-SPOT.TB ou QFT-GIT, avec recommandation de combinaison de ces deux tests lorsque le premier test est indéterminé, ou négatif avec des lymphocytes T CD4+ < 150 mm <sup>3</sup> ).	Non évoqué	Non évoqué	Non évoqué	Non évoqué
R8	Department of Health and Human Services (DHHS) <sup>8</sup> (24)	Etats-Unis	2013	Cf. recommandations de l'« enfant VIH+ ».	Non concernés par des recommandations pédiatriques.	<ul style="list-style-type: none"> <li>IDR ou test IGRA acceptables, sauf chez l'enfant &lt; 5 ans pour lequel IDR recommandée préférentiellement.</li> <li>Test IGRA préféré chez les enfants vaccinés ou à faible taux de retour en consultation pour une lecture de l'IDR.</li> </ul>	IDR recommandée préférentiellement.	Non évoqué	Avis favorable pour l'utilisation des tests IGRA dans cette indication.

N°	Nom de l'agence de santé, structure gouvernementale ou société savante	Pays	Date	Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse	Adulte VIH+	Enfant VIH+	Enfant < 5 ans	Aide au diagnostic de TB extra-pulmonaire	Aide au diagnostic difficile de TB maladie chez l'enfant
						<ul style="list-style-type: none"> <li>IDR et test IGRA peuvent être réalisés simultanément si une augmentation de sensibilité est recherchée.</li> </ul>			
R9	American Academy of Pediatrics (AAP), Committee on infectious disease (21)	Etats-Unis	2014	<p>Absence de recommandations spécifiques donc application de celles des sujets immunocompétents (de même âge) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IDR et test IGRA acceptables ;</li> <li>néanmoins, test IGRA préféré chez les sujets vaccinés par le BCG et/ou susceptibles de ne pas revenir en consultation pour la lecture de l'IDR ;</li> <li>contrôler un résultat positif d'IDR par un test IGRA peut être souhaitable pour favoriser l'adhérence au traitement.</li> </ul>	Non concernés par des recommandations pédiatriques.	<ul style="list-style-type: none"> <li>IDR et test IGRA tous deux acceptables.</li> <li>Si l'enfant présente en plus un facteur de risque d'être porteur d'une ITL, l'utilisation conjointe des deux tests est recommandée.</li> </ul>	IDR recommandée préférentiellement ; néanmoins, chez les enfants entre 2 et 4 ans, il peut être envisagé (avis d'experts) d'utiliser les tests IGRA, en particulier s'ils ont été vaccinés par le BCG.	Non évoqué	Avis favorable pour l'utilisation des tests IGRA dans cette indication, quel que soit l'âge de l'enfant.
R10	Organisation mondiale de la santé (5)	Pays d'incidence TB < 100/10 <sup>5</sup>	2015	IDR ou test IGRA (correspond à la recommandation générale, appliquée à tous les groupes à risque sans distinction).	IDR ou test IGRA (correspond à la recommandation générale, appliquée à tous les groupes à risque sans distinction).	Non évoqué	Non évoqué	Non évoqué	Non évoqué

# *Conclusion*



l'objectif d'introduire les tests IGRA dans la stratégie de prise en charge des patients tuberculeux est de diminuer les traitements prophylactiques institués sur l'existence d'IDR positive chez des sujets vaccinés, et de mieux cibler, grâce à une meilleure sensibilité, les sujets ayant une ITBL qui ont une très forte probabilité de progresser vers la tuberculose maladie. Outre les économies de santé (trois mois d'Isoniazide sont évalués à environ 132€), on peut aussi espérer l'éradication des complications iatrogènes. Leur efficacité diagnostique gagnera certainement à leur utilisation adaptée au contexte socio-économique des populations étudiées.

Les critères du choix de leur utilisation en première ou en seconde intention seront : la prévalence de l'infection dans les populations étudiées, le statut vaccinal de ces populations, et la possibilité de mettre en place un suivi sérologique des sujets à risque lorsque cela est économiquement possible.

Elle passera par une évolution des tests vers l'établissement de profils cytokiniques plus Informatifs sur le stade évolutif de l'infection que le dosage du seul IFN- $\gamma$ . Tout comme ce fut le cas lors de la fondation pratique des premiers concepts de l'immunologie au tournant des années 1900, la meilleure connaissance de la réponse immunitaire anti-*M. tuberculosis* devrait permettre de faire des IGRA un nouvel outil pour la prévention, le diagnostic et le traitement de l'infection, pouvant devenir l'IDR du 21ème siècle.

# *Annexes*



## *Mise en œuvre du QFT-GIT et T-Spot.*

### **1. QFT-GIT:**

#### **1.1. Prélèvement des échantillons**

- La trousse QFT-GIT renferme des tubes à prélèvement spéciaux : témoin nul (bouchon gris), antigène TB (bouchon rouge) et témoin mitogène (bouchon mauve). Les tubes doivent être conservés à la température ambiante (17-25 °C).
- Les antigènes de *M. tuberculosis* séchés sont accolés à la paroi intérieure des tubes, de sorte *qu'il faut bien agiter* les tubes une fois le sang prélevé.
- Le volume exact de sang requis dans chaque tube est de 1 mL (remplir les tubes jusqu'à la ligne noire).
- Agiter les tubes environ 10 fois tout de suite après le prélèvement du sang de façon que toute leur surface interne soit enduite de sang. Un bon mélange permet de dissoudre l'héparine, empêche le sang de coaguler et permet de solubiliser les antigènes stimulants. Ne pas agiter les tubes trop vigoureusement, car le déplacement du gel pourrait produire des résultats aberrants.

#### **1.2. Transport, incubation et traitement des échantillons (étapes pré-analytiques)**

- Selon la notice du fabricant, les tubes de sang doivent être incubés à 37°C dans les 16 heures suivant le prélèvement. Cependant, des études ont montré que l'incubation immédiate est préférable, car elle diminue le nombre de résultats indéterminés. Par conséquent, une incubation dans les 4 heures suivant le prélèvement est idéale lorsqu'elle est possible (43) (44).

- Avant l'incubation, il faut garder les tubes à la température ambiante ( $22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ). Ne pas les réfrigérer ni les congeler.
- Si les tubes ne sont pas incubés tout de suite après le prélèvement, il faut les mélanger de nouveau en les inversant 10 fois juste avant l'incubation.
- Les tubes doivent être incubés à la verticale à  $37^{\circ}\text{C}$  pendant 16 à 24 heures à l'air ambiant.
- Après l'incubation, les tubes peuvent être conservés *jusqu'à 3 jours* à une température de 4 à  $27^{\circ}\text{C}$  avant d'être centrifugés.
- La centrifugation des tubes incubés a pour but d'obtenir du plasma : le gel dans les tubes sépare les cellules du plasma; si aucune séparation ne se produit, il faut centrifuger de nouveau les tubes à plus grande vitesse.
- Éviter de mélanger le plasma avant de le prélever, et ne pas toucher aux matières à la surface du gel.
- Il faut utiliser une pipette pour prélever le plasma.
- Les échantillons de plasma peuvent être déposés immédiatement dans la plaque ELISA QFT-GIT ou peuvent être conservés *jusqu'à 28 jours* à une température de 2 à  $8^{\circ}\text{C}$ . On peut aussi les congeler à  $-70^{\circ}\text{C}$  pour de longues périodes.

### **1.3. Analyse (étape analytique)**

- Les échantillons de plasma et les réactifs (sauf le concentré 100x de conjugué) doivent être mis à la température ambiante ( $22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ) et y demeurer pendant au moins 60 minutes.

- Pendant le test, un lavage rigoureux est essentiel : chaque puits doit être complètement rempli de tampon de lavage à chaque cycle de lavage. Il est recommandé d'utiliser un laveur de microplaques automatisé.

#### **1.4. Contrôle de la qualité**

- Un logiciel conçu par Cellestis peut être utilisé pour analyser les données brutes du QFT-ITG et calculer les résultats; son utilisation est recommandée.
- Le logiciel d'analyse du QFT effectue un contrôle de qualité du test, produit la courbe d'étalonnage et fournit les résultats de chaque patient.
- L'exactitude des résultats dépend de la production d'une courbe d'étalonnage exacte.
- Il faut examiner la courbe d'étalonnage avant d'interpréter les résultats des patients afin de déterminer si les résultats correspondent aux valeurs attendues.
- Si la courbe d'étalonnage n'est pas satisfaisante, la série est considérée comme non valide et doit être répétée.
- Si l'étalon « zéro » a une densité optique moyenne élevée ( $> 0,15$ ), le lavage des plaques pourrait être en cause, ce qu'il faut vérifier.
- Les laboratoires devraient analyser des témoins externes avec les échantillons des patients; il peut s'agir de pools de sérums de patients non mitogènes, d'échantillons positifs ou négatifs pour les antigènes de TB ou d'étalons dilués.

**Tableau VI:** Interprétation des résultats du QTF-GiT

Témoin nul [UI/mL]	Antigène <u>TB</u> moins témoin nul [UI/mL]	Témoin mitogène moins témoin nul [UI/mL] <sup>1</sup>	Résultat QFT	Rapport/interprétation
≤ 8,0	< 0,35	≥ 0,5	<b>Négatif</b>	Infection par <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 quelle valeur	<b>Positif</b> <sup>2</sup>	Infection par <i>M. tuberculosis</i> probable
	< 0,35	< 0,5	<b>Indéterminé</b> <sup>3</sup>	Résultats indéterminés pour la réponse à l'antigène <u>TB</u>
≥ 0,35 et < 25 % de la valeur nulle	< 0,5			
> 8,0 <sup>4</sup>	N'importe quelle valeur	N'importe quelle valeur		

<sup>1</sup> La réponse au témoin mitogène (positif), et parfois à l'antigène TB, peut souvent dépasser l'intervalle du lecteur de microplaques. Cela n'a aucune incidence sur les résultats du test.

<sup>2</sup> Dans les cas où une infection à *M. tuberculosis* n'est pas soupçonnée, un résultat initialement positif peut être confirmé en répétant en double l'analyse des échantillons de plasma originaux par la méthode ELISA QFT. Si le résultat d'un ou des deux répliquats s'avère positif, le résultat du test devrait être considéré comme positif.

<sup>3</sup> Se reporter à la section Dépannage pour établir les causes possibles.

<sup>4</sup> Dans les études cliniques, moins de 0,25 % des sujets présentaient des taux d'interféron (JFN)-gamma > 8,0 UI/mL avec le témoin nul.

Bien que le seuil de positivité du QFT soit de 0,35 UI/mL d'IFN-gamma, il est important de fournir au clinicien qui a demandé le test la valeur numérique du résultat (valeur quantitative) ainsi que l'interprétation (positif, négatif, indéterminé), car cette information est essentielle à l'interprétation. À la lumière des études récentes sur les taux élevés de positivation et de négativation du TIG et des écrits récents sur la reproductibilité, il est recommandé d'interpréter avec prudence les valeurs d'IFN- $\gamma$  obtenues avec le QFT qui se situent entre 0,20 et 1,00 UI/mL : des variations non spécifiques peuvent en effet se traduire par de fausses positivations ou négativations si la valeur initiale se situait dans cet intervalle.

- Les rapports devraient indiquer au clinicien que, lorsqu'il interprète les résultats, il devrait tenir compte des données épidémiologiques et cliniques pour évaluer la probabilité d'une ITBL ou d'une TB active.
- Des notes explicatives devraient accompagner les résultats indéterminés dans les cas suivants :
  - Témoin nul élevé (forte production de base d'interféron) : interprétation impossible;
  - Témoin mitogène bas (réponse nulle aux antigènes stimulants) : interprétation impossible; pourrait indiquer une immunodépression.

### **1.5. Problèmes d'interprétation**

- Les résultats indéterminés ou non fiables peuvent être causés par :
  - Un problème technique, y compris un protocole inadéquat;
  - Des concentrations excessives d'IFN- $\gamma$  en circulation ou la présence d'anticorps hétérophiles;

- Un délai de plus de 16 heures entre le prélèvement du sang et l'incubation à 37°C;
  - La conservation du sang à une température inadéquate ( $>$  ou  $<$  22°C  $\pm$  5°C);
  - Un mélange insuffisant du sang dans les tubes à prélèvement;
  - Un lavage insuffisant des plaques ELISA.
- Si on croit qu'un résultat indéterminé est causé par un problème technique (p. ex. lavage des plaques), il faut répéter l'analyse.
  - Les laboratoires pourraient décider de répéter un test si le résultat se situe près du seuil de positivité :
    - 0,35-1,0 pour les résultats positifs;
    - 0,20-0,34 pour les résultats négatifs (42).

## **2. T-SPOT:**

- L'épreuve T-SPOT est une technique immunoenzymatique de type ELISPOT (enzyme-linked immunospot) dans laquelle des cellules mononuclées du sang périphérique (CMSP) sont incubées avec des antigènes spécifiques de M. tuberculosis.

### **2.1. Prélèvement des échantillons**

- Le prélèvement n'exige pas de tubes spéciaux. Le sang peut être prélevé sur citrate de sodium, héparine de sodium ou héparine de lithium.
- Si on utilise le produit T-Cell Xtend, NE PAS employer de tubes CPT (cell preparation tubes).

- Les tubes avec EDTA ne sont PAS acceptables.
- Si le sang est prélevé à l'aide d'une seringue et d'une aiguille, cette dernière doit être retirée avant que le sang soit transféré dans le tube à prélèvement afin d'éviter la lyse des cellules.
- Les tubes CPT renferment un anticoagulant, un gel séparateur et un liquide assurant une séparation par gradient de densité, ce qui permet d'effectuer le prélèvement de sang et la séparation des CMSP dans un seul tube.
- Inverser les tubes 8 à 10 fois pour s'assurer que le sang total est bien mélangé à l'anticoagulant, puis les garder à la température ambiante (18-25 °C) avant leur traitement; ne pas les réfrigérer ni les congeler.
- Pour les adultes immunocompétents, un tube de 8 mL ou deux tubes de 4 mL devraient permettre d'obtenir assez de cellules.

## **2.2. Transport, incubation et traitement des échantillons**

- Les échantillons de sang doivent être traités le jour du prélèvement (dans les 8 heures).
- Si on utilise le T-Cell Xtend, les échantillons de sang total prélevés sur héparine de lithium et conservés à la température ambiante (18-25 °C) peuvent être traités dans les 32 heures suivant le prélèvement; une méthode de séparation par gradient (Ficoll) est requise pour le traitement.
- La centrifugation est une étape extrêmement importante pour s'assurer que l'on obtient assez de cellules pour le test; la centrifugeuse doit pouvoir maintenir les échantillons à la température ambiante.

- Après la centrifugation, les CMSP doivent être isolées immédiatement à l'aide d'une pipette à embout large; si on utilise un tube CPT, il faut éviter de transférer du gel séparateur, car il pourrait obstruer la pipette.
- Les CMSP doivent être lavées deux fois dans un milieu sans sérum (p. ex. GIBCO™ AIM-V), puis être immédiatement remises en suspension et mélangées dans le milieu qui servira à l'incubation pendant la nuit.
- Il faut compter le nombre de cellules viables disponibles avant de passer à la prochaine étape.

### **2.3. Analyse**

- Pour l'analyse, il faut déposer  $2,5 \times 10^5$  CMSP par puits, et un total de quatre puits est requis pour chaque échantillon de patient (ce qui représente au total  $1 \times 10^6$  CMSP viables par patient). La trousse comprend :
  - Un témoin négatif;
  - Le panel A (antigène ESAT-6);
  - Le panel B (antigène CFP-10);
  - Un témoin positif (phytohémagglutinine, ou PHA), qui confirme le bon fonctionnement des CMSP.
- Il faut changer d'embout de pipette à chaque ajout de cellules de patients afin d'éviter la contamination croisée entre les puits.
- Incuber les plaques pendant 16 à 20 heures dans une étuve à 37° C en atmosphère humide à 5 % de CO<sub>2</sub>; il ne faut pas empiler les plaques dans l'étuve, car la distribution de la température et la ventilation pourraient être inégales.

- Après l'incubation, laver les plaques avec du tampon PBS (phosphate buffered saline) et ajouter les réactifs de développement; l'embout de la pipette ne doit pas toucher les puits, car cela pourrait produire des artefacts qui pourraient être confondus avec des spots.
- Inverser les plaques au-dessus d'un contenant adéquat et les secouer pour en retirer le liquide; NE PAS retirer le liquide à l'aide d'une pipette.
- Ne pas utiliser de PBS contenant un détergent (p. ex. Tween<sup>TM</sup>), car cela peut entraîner un bruit de fond élevé dans les puits.
- Laisser sécher les plaques complètement dans un four à température maximale de 37° C pendant 4 heures ou pendant la nuit à la température ambiante.
- Le décompte des cellules (spots bleu foncé distincts sur la membrane de chaque puits) devrait s'effectuer à l'aide d'une loupe, d'un microscope conçu pour la lecture de plaques ou d'un lecteur de plaques ELISPOT.

#### **2.4. Contrôle de la qualité et interprétation des résultats**

Habituellement, on n'observe aucun spot ou on n'en observe que quelques-uns dans le puits du témoin négatif.

- Si on compte plus de 10 spots dans le puits du témoin négatif, le résultat devrait être considéré comme « indéterminé ».
- Si on observe un grand nombre de spots ou un fond sombre dans le puits du témoin négatif, on doit vérifier s'il y a contamination d'un réactif ou du milieu de culture.
- Le puits du témoin positif devrait contenir plus de 20 spots.

- Si le puits du témoin positif contient moins de 20 spots, le résultat est considéré comme « indéterminé » (à moins que le panel A ou B ne soit « réactif », conformément à la section Communication des résultats ci-après; vérifier si les conditions d'incubation recommandées ont été respectées. Une réponse faible à la PHA pourrait indiquer une anergie chez le patient.

## **2.5. Rapport des résultats**

- Le test est réactif A si on obtient le résultat suivant avec le panel A ou le panel B :
  - Le nombre de spots du témoin négatif est de 0 à 5 et (le nombre de spots du panel A ou du panel B) - (le nombre de spots du témoin négatif)  $\geq 6$ ;
  - Le nombre de spots du témoin négatif est de 6 à 10 et (le nombre de spots du panel A ou du panel B)  $\geq 2$  fois (le nombre de spots du témoin négatif).
- Le test est non réactif si les critères précédents ne sont pas remplis et si le témoin positif est valide.
- Le test est indéterminé si :
  - Le témoin positif est indéterminé, et le panel A ET le panel B sont non réactifs et doivent être répétés;
  - Le nombre de spots du témoin négatif est de 0 à 5 et (le nombre de spots du panel A ou du panel B) - (le nombre de spots du témoin négatif) = 5 à 7.

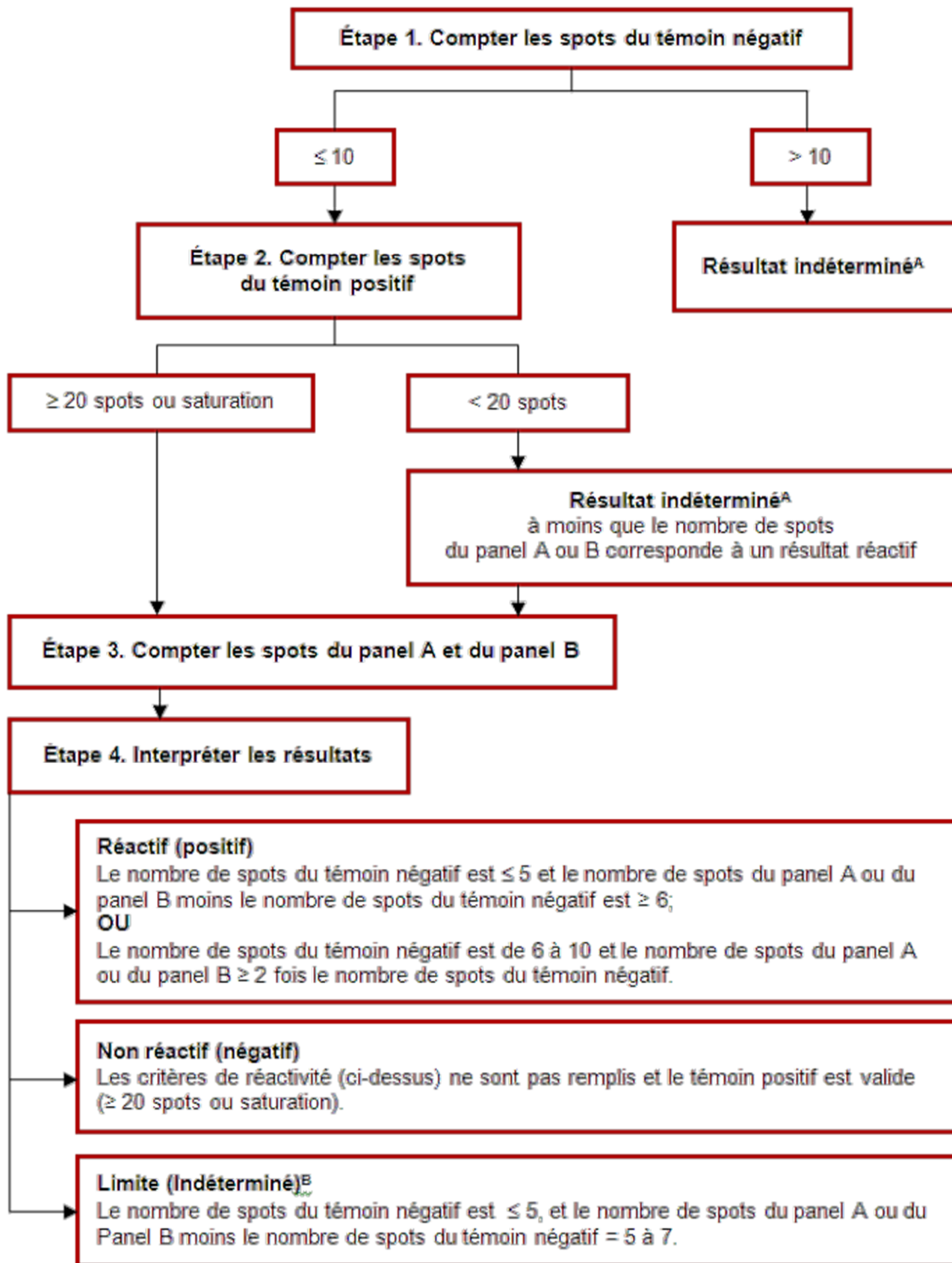


Figure 21: Différentes étapes de la réalisation du T-Spot

# *Résumés*



## **Résumé :**

**Titre :** L'apport du quantiféron dans la tuberculose maladie

**Auteur :** Youssef CHERKAOUI

**Rapporteur :** Pr. Yassine SEKHSOKH

**Mots clés :** Prophylaxie, Quantiféron, Tuberculose, Traitement.

Récemment, de nouveaux tests de détection de la tuberculose dit tests IGRA (pour interferon gamma release assay) sont venus concurrencer le test cutané (l'intradermo réaction/IDR) inventé il y a 100 ans. Deux tests de ce type sont disponibles : le Quantiféron gold IT® (QFT TB gold IT ®) et le Tspot TB®

Le principe de ces tests repose sur la reproduction in vitro, et de façon standardisée, de la première étape de la réaction immunologique d'hypersensibilité retardée à Mycobacterium tuberculosis (identique à celle réalisée in vivo au cours d'une IDR à la tuberculine). La réponse immunitaire cellulaire étant la composante majeure de la réponse immunitaire vis-à-vis de M.tuberculosis. L'induction d'une réponse protectrice se traduit par la synthèse de cytokines, notamment d'interféron gamma. Au cours des tests IGRA, les cellules T sont stimulées in vitro par l'antigène tuberculeux, et la production d'interféron gamma est mesurée le lendemain.

A ce jour, un test interféron gamma positif ne permet pas d'affirmer le diagnostic de TB maladie: Dans la population spécifique des adultes VIH négatif avec une tuberculose confirmée, les tests à l'interféron apportent un peu plus de sensibilité mais, ils ne transforment pas, en termes de sensibilité, les prouesses de l'IDR. Du coup, la plupart des recommandations, et en particulier les recommandations européennes, affirment que, dans la tuberculose maladie de l'adulte, globalement, les tests gamma n'apportent pas une grande aide diagnostic, par rapport aux recherches microbiologiques .Mais il existe néanmoins des situations où les tests IGRA peuvent apporter un plus, comme la tuberculose extra-pulmonaire et la tuberculose de l'enfant.

## **Summary:**

**Title:** The contribution of quantiferon in TB disease

**Author:** Youssef CHERKAOUI

**Director of thesis:** Pr. Yassine SEKHSOKH

**Key words:** Prophylaxis, Quantiferon, Treatment, Tuberculosis.

Recently, new tests for detection of tuberculosis called IGRA (interferon gamma release assay) have come to compete with the skin test (the intradermal reaction / IDR) invented 100 years ago. Two tests of this type are available: the Quantiferon gold IT® (QFT TB gold IT®) and the Tspot TB®

The principle of these tests is based on the in vitro reproduction, in a standardized way, of the first step of the immunological reaction of delayed hypersensitivity to *Mycobacterium tuberculosis* (identical to that performed in vivo during a tuberculin IDR). The cellular immune response is the major component of the immune response to *M. tuberculosis*. The induction of a protective response results in the synthesis of cytokines, especially interferon gamma. In IGRA tests, T cells are stimulated in vitro by TB antigen, and interferon gamma production is measured the next day.

Until this day, a positive gamma-interferon test does not make it possible to affirm the diagnosis of TB disease: In the specific population of HIV-negative adults with confirmed tuberculosis, the interferon tests provide a little more sensitivity but, they do not transform, in terms of sensitivity, the prowess of the IDR. As a result, most of the recommendations, and in particular the European recommendations, state that, in adult TB disease, overall, gamma tests do not provide much diagnostic assistance, compared to microbiological research. Nevertheless, situations where IGRA tests can bring a plus, such as extra-pulmonary tuberculosis and tuberculosis of the child.

## ملخص

العنوان: أهمية الكونتيفرون في تشخيص مرض السل

الكاتب: يوسف الشرقاوي

المؤطر: الأستاذ ياسين سخسوخ

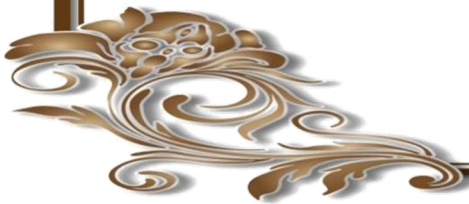
الكلمات الأساسية: الوقاية، الكونتيفرون، مرض السل، العلاج.

في الآونة الأخيرة، ظهرت اختبارات جديدة للكشف عن مرض السل تسمى مقاييسات تحرير إنتيرفيرون غاما. و قد جاءت هذه الأخيرة لتتافس اختبار السل الجلدي (التفاعل داخل الأدمة / إدر) الذي اخترع قبل 100 سنة. هناك اختباران من هذا النوع متوفران: كوانتيفرون غولد ات® (كفت تب غولد ات®) و تسبوت تب .®

يستند مبدأ هذه الاختبارات على الاستساخ في المختبر، بطريقة موحدة، للخطوة الأولى من رد الفعل المناعي من فرط الحساسية المتأخر ضد المتطفرة السلية (مماثلة لتلك التي أجريت في الجسم الحي خلال اختبار السل الجلدي بتوبركلين). كون الاستجابة المناعية الخلوية هي المكون الرئيسي للاستجابة المناعية لعدوى السل، تحريض استجابة وقائية ينتج في تركيب السيتوكينات، وخاصة جاما الانترفيرون. في اختبارات إيغرا، يتم تحفيز الخلايا التائية في المختبر بواسطة الأونتين السلي، ويقاس إنتاج جاما الإنترفيرون في اليوم التالي

وحتى يومنا هذا، لا يسمح اختبار الإنترفيرون غاما إيجابي بتأكيد تشخيص مرض السل: في فئة السكان البالغين المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية مع السل المؤكد، توفر اختبارات الإنترفيرون حساسية أكثر قليلا، ولكنها لا تحول، من حيث الحساسية، براعة اختبار السل الجلدي. ونتيجة لذلك، فإن معظم التوصيات، ولا سيما التوصيات الأوروبية، تنص على أنه في مرض السل لدى البالغين، عموما، لا توفر اختبارات جاما الكثير من المساعدة التشخيصية، مقارنة بالأبحاث الميكروبيولوجية. ومع ذلك، فهناك حالات تستطيع فيها اختبارات جاما المساعدة في التشخيص، مثل السل غير الرئوي والسل عند الطفل

*Bibliographie et  
webographie*



- [1]. **Madariaga MG, Jalali Z, Swindells S.** Clinical utility of interferon gamma assay in the diagnosis of tuberculosis. *J Am Board Fam Med*; **2007**. 20(6):540-7.
- [2]. [www.who.int](http://www.who.int). OMS. Rapport 2013 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde consulté le **12.02.2014**
- [3]. **Zellweger JP.** Latent tuberculosis: which test in which situation? *Swiss Med Wkly* **2008** ; 138(3-4):31-7.
- [4]. **Yew WW, Leung CC.** Update in tuberculosis 2007. *Am J Respir Crit Care Med* **2008**; 177(5):479-85.
- [5]. **Lalvani A.** Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest* **2007**; 131(6):1898-906.
- [6]. **Institut des sciences humaines et sociales**, « La tuberculose humaine est antérieure à la domestication animale au Proche-Orient » , sur *CNRS* - 4 mars 2015. Consulté le 22 mai **2016**.
- [7]. **Diana G**, « Petite histoire des grandes épidémies » , sur Société belge d'histoire *de la médecine* .Consulté le 17 mai **2016**.
- [8]. **Patrick B**, Une histoire des microbes, Paris, John Libbey Eurotext, **2007**.
- [9]. **El Ghradi H**, « Les promoteurs de l'esprit scientifique dans la civilisation islamique » , sur Organisation islamique pour l'éducation, les sciences et la culture, I.S.E.S.C.O., 2003 .Consulté le 17 mai **2016**.
- [10]. [www.ambafrance-ma.org](http://www.ambafrance-ma.org) . « Tuberculose » . Consulté le 17 mai **2016**.
- [11]. **Carter CK** . « The rise of causal concepts of disease: case histories, (page 18) » . [www.books.google.fr](http://www.books.google.fr) .Consulté le 16 juillet **2010**.
- [12]. [www.phd.okm.gov.hu](http://www.phd.okm.gov.hu) . « Sur les traces de la tuberculose » critères diagnostiques des atteintes tuberculeuses du squelette humain et leur application dans des séries anthropologiques hongroises et françaises » .Consulté le 16 juillet **2010**.

- [13]. **Moloney C.** « ‘inflaming Infirmity’: Some Medical-Literary Interfaces of 19Th Century Tuberculosis », [www.lmi.org.uk](http://www.lmi.org.uk). Consulté le 16 juillet **2010**.
- [14]. **Murray JF.** « Mycobacterium tuberculosis and the Cause of Consumption » , sur [www.ajrcem.atsjournals.org](http://www.ajrcem.atsjournals.org) . Consulté le 16 juillet **2010**.
- [15]. [www.deltaomega.org](http://www.deltaomega.org) « The Aetiology of Tuberculosis By Dr. Robert Koch ».Consulté le 16 juillet **2010**.
- [16]. [www.books.google.fr](http://www.books.google.fr). « Truth, lies, and public health: how we are affected when science and ... Par Madelon Lubin Fink » . Consulté le 16 juillet **2010**.
- [17]. **Doll R.** « Controlled Trials : The 1948 Watershed », *British Medical Journal*, **1998** .n° 317, p. 1217–23.
- [18]. **Bonard.D.** What is the meaning of repeated isolation of Mycobacterium africanum *International Journal of Tuberculose Lung Disease*. **2000**. 4: 1176-80.
- [19]. **Oreilly.L.M.** The epidemiology of Mycobacterium bovis infections in animals and man: a review. *Tuberculose Lung Disease*. **1995** .76 (1): 1-46.
- [20]. **Prodinger WM.** Infection of red deer, cattle, and humans with Mycobacterium bovis subsp. caprae in western Austria. *Journal of Clinical Microbiologie*. **2002**. 40:2270-2.
- [21]. **Van Soolingen D.** A novel pathogenic taxon of the Mycobacterium tuberculosis complex. Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa *Int J Syst Bacteriol*; **1997**. 47:1236-45.

- [22]. tuberculosis subsp. canetti à Djibouti. Comptes Rendus de Séances. Séance de la Société de pathologie exotique. Institut Pasteur, Paris. . Communications libres du 16 février **2005**.
- [23]. TUBERCULOSE : guide pratique à l'usage des médecins, infirmiers , techniciens de laboratoire edition **2014**.
- [24]. [www.fr.wikipédia.org/wiki/mycobacterium.tuberculosis](http://www.fr.wikipédia.org/wiki/mycobacterium.tuberculosis) .
- [25]. **Daffe MP**. The envelop layer of mycobacteria with reference to their pathogenicity.
- [26]. Thèse en vue de l'obtention du doctorat de l'université de Toulouse. Délivré par l'Université Toulouse III – Paul Sabatier Spécialité : Chimie-Biologie-Santé Présentée et soutenue par Georges Koumba Yoya.
- [27]. **Cole ST and Al**, Deciphering the biology of mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence.
- [28]. **Streevastan S and al**. Restricted structural gene polymorphism in the mycobacterium tuberculosis complex indicates evolutionary recent global dissemination Proc Natl Acad Sci USA.
- [29]. [www.sante.lefigaro.fr/sante/maladie/tuberculose/quelle-transmission](http://www.sante.lefigaro.fr/sante/maladie/tuberculose/quelle-transmission).
- [30]. **Baili L.** , Particularités de la tuberculose extra-pulmonaire chez le sujet âgé, Rev Med Intern; **2016**. 37 :185-6.
- [31]. **May T., Bevilacqua S** .Aspects cliniques actuels de la tuberculose. EMC-RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE : cardiovasculaire-thoracique-cervicale : 1-4. **2005**.
- [32]. **Underner M.**, Tabac et tuberculose. Presse Med.; **2012**. 41: 1171–1180.
- [33]. Situation épidémiologique de la TB au Maroc .**2015**.
- [34]. **Algood HMS., Chan J., Flynn JAL.** . Chemokines and tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev* ; **2003**. 14:467-77.

- [35]. Pilly Préparation ECN Item 106 ©CMIT  
[http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/ECN/36-ECNitem\\_106.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/ECN/36-ECNitem_106.pdf)
- [36]. <http://www.emconsulte.com/rmr/module/displayarticle/article/143748/iconosup/MR-12-2003-20-6-C2-0761-8425-101019-ART6-TAB1>
- [37]. **Cozon G.** Exploration de l'immunité cellulaire anti-tuberculique par le test Quantiféron  
[http://allergo.lyon.inserm.fr/affiches/2009\\_Immunit%C3%A9\\_cellulaire\\_anti-tuberculose.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/affiches/2009_Immunit%C3%A9_cellulaire_anti-tuberculose.pdf)
- [38]. <http://www.emconsulte.com/rmr/module/displayarticle/article/143748/iconosup/MR-12-2003-20-6-C2-0761-8425-101019-ART6-TAB3>
- [39]. <http://www.emconsulte.com/rmr/module/displayarticle/article/143748/iconosup/MR-12-2003-20-6-C2-0761-8425-101019-ART6-TAB4>
- [40]. [www.em-consulte.com/rmr/article/143748](http://www.em-consulte.com/rmr/article/143748)
- [41]. **Horsburgh CR, Jr.** Les priorités pour le traitement de l'infection latente de la tuberculose aux États-Unis. *N Engl J Med*; **2004**. 350: 2060-7.
- [42]. **Edwards PQ, Edwards LB.** Histoire du test cutané à la tuberculine d'un point de vue épidémiologique. *Am Rev Respir Dis*; **1960**. 81: 1 -47.
- [43]. **Judson FN, Feldman RA.** Tests cutanés mycobactéries chez l'homme 12 ans après l'infection par *Mycobacterium marinum*. *Am Rev Respir Dis* ; **1974**. 109: 544-7.
- [44]. **Snider D. Jr.** Bacille Calmette-Guérin vaccins et des tests cutanés à la tuberculine. *JAMA*; **1985**. 253: 3438-39.
- [45]. **Chee CB, Gan SH, KhinMar KW, et al.** Comparaison des deux tests de sensibilités de libération d'interféron gamma commercial pour la tuberculose pulmonaire. *J Clin Microbiol*; **2008**. 46: 1935 à -40.

- [46]. Administration des aliments et des médicaments QuantiFERON-TB - P010033. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm084025.htm>. Consulté le 16 Juin 2010.
- [47]. **Mazurek GH, Villarino ME.** Directives pour l'utilisation du test QuantiFERON-TB pour le diagnostic latent Mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR*; 2003. 52 (no RR-2.): 8-15.
- [48]. **Mazurek GH, Weis SE, Moonan PK, et al.** Comparaison prospective du test tuberculinique et deux entiers tests de libération d'interféron-gamma dans le sang des suspects de tuberculose. *Infect Dis. Clin*, 2007. 45: 837-45.
- [49]. Administration des aliments et des médicaments QuantiFERON-TB Gold - P010033 / S006. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/ucm110838.htm>. Consulté le 16 Juin 2010.
- [50]. CDC. Directives pour l'utilisation du test QuantiFERON-TB Gold pour détecter la tuberculose Mycobacterium infection, États-Unis. *MMWR*; 2005. 54: (no RR-15.): 49-55.
- [51]. **Bartu V, Havelkova M, Kopecka E.** Or QuantiFERON-TB dans le diagnostic de la tuberculose active. *J Int Med Res*; 2008. 36: 434-37.
- [52]. **Raby E, Moyo M, Devendra A, et al.** Les effets du VIH sur la sensibilité d'un essai de libération d'IFN-gamma de sang total chez les adultes zambiens atteints de tuberculose active. *PLoS ONE*; 2008. 3: e2489.

- [53]. Administration des aliments et des médicaments QuantiFERON-TB Gold In-Tube - P010033 / S011.  
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/ucm106548.htm>. Consulté le 16 Juin 2010.
- [54]. Administration des aliments et des médicaments T-SPOT-TB - P070006.  
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/ucm102794.htm>. Consulté le 16 Juin 2010.
- [55]. Haut conseil de la santé publique. tuberculose et test de détection de l'interféron gamma.  
[http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20110701\\_interferongamma.pdf](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20110701_interferongamma.pdf) 2011
- [56]. **Fraisse P.** Diagnostic des infections tuberculeuses latentes (sujets sains, sujets immunodéprimés ou amenés à l'être). Rev Mal Resp **2012**. 29, 277-318.
- [57]. QuantiFERON®-TB Gold (Méthode en tube). Le test IFN-gamma sur sang entier pour la mesure de réponses aux antigènes peptidiques ESAT-6, CFP-10 & TB7.7. NOTICED'EMPLOI Pour usage diagnostique in vitro  
<http://www.cellestis.com/IRM/content/pdf/FR%20France%20QFT%20IT%20Package%20insert%20C.pdf>
- [58]. **Herrmann J-L., Simonney N., Lagrange P-H.** Avantages et limites des tests sanguins in vitro lymphocytes T/interféron gamma comparativement au test intradermique à la tuberculine pour le diagnostic de tuberculose. Arch Pediatr. **2007**. 14.207-11.

- [59]. **Denis L.** Les tests de détection de l'IFN- $\gamma$  (IGRAs) dans l'aide au diagnostic de tuberculose Le test ELISPOT dans l'hypersensibilité retardée aux médicaments. **2012**.  
[http://allergo.lyon.inserm.fr/2012\\_DESC/2eDESC\\_Biologie\\_JBienvenu\\_15032012.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/2012_DESC/2eDESC_Biologie_JBienvenu_15032012.pdf)
- [60]. Diagnostic de la tuberculose : deux tests innovants fondés sur la détection de la sécrétion d'interféron. l'hospitalien .newsletter du CHRU de Montpellier pour les professionnels de santé. **2009**.  
[http://www.chumontpellier.fr/fr/NewsletterProfSante/newsletter3/newsletter3\\_elispot.html](http://www.chumontpellier.fr/fr/NewsletterProfSante/newsletter3/newsletter3_elispot.html)
- [61]. [www.slideshare.net/deshkar/lab-diag-tb](http://www.slideshare.net/deshkar/lab-diag-tb).
- [62]. <http://www.tspot.com/about-the-test/interpretation-t-spot-tb-results/>
- [63]. **Zellweger J-P.** Les nouveaux tests de dépistage de l'infection tuberculeuse (tests Interferon-Gamma, IGRA). Journée scientifique ARL. **2007**.  
<http://www.ar-l.ch/Docs/tuberculose.pdf>.
- [64]. **Fraisse P.** Diagnostic des infections tuberculeuses latentes (sujets sains, sujets immunodéprimés ou amenés à l'être). Rev Mal Resp. **2012**. 29, 277-318.
- [65]. haut conseil de la santé publique.tuberculose et test de détection de l'interféron gamma.**2011**.  
[http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20110701\\_interferongamma.pdf](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20110701_interferongamma.pdf)
- [66]. QuantiFERON®-TBGold(Méthode en tube).Le test IFN-gamma sur sang entier pour la mesure de réponses aux antigènes peptidiques ESAT-6,CFP-10 & TB7.  
<http://www.cellestis.com/IRM/content/pdf/FR%20France%20QFT%20IT%20Package%20insert%20C.pdf>

- [67]. **Van Zl. , Smit RN et al.** Within-subject variability of interferon-g assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. **2009.** 4(12) e8517.
- [68]. **Pai M, et al.** Novel and improved technologies for tuberculosis diagnosis: progress and challenges. *Clin Chest Med.* 30 Decembre **2009.** (4): 701-16, viii. Review.
- [69]. **Schablon A, et al.** Serial testing with an interferon- $\gamma$  release assay in German healthcare workers. *GMS Krankenhhyg Interdiszip.* 21 Septembre **2010.** 5(2). pii: Doc05.
- [70]. Ligue Pulmonaire Suisse, Office Fédérale de la Santé Publique. Tuberculose en Suisse. Guide à l'usage des professionnels de la santé. Berne: LPS; **2014.**  
[http://www.tbinfo.ch/fileadmin/user\\_upload/tbinfo.ch/Dienstleistungen/TbHandbuch\\_short\\_2014/A5\\_Handbuch\\_TB\\_fr\\_V2.pdf](http://www.tbinfo.ch/fileadmin/user_upload/tbinfo.ch/Dienstleistungen/TbHandbuch_short_2014/A5_Handbuch_TB_fr_V2.pdf).
- [71]. **Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, et al.** The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J;* **2012.** 40(4):990- 1013.
- [72]. Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux. Surveillance des personnels de santé vis à vis du risque de tuberculose. Place des tests IGRA et des autres examens complémentaires. Propositions de recommandations pour les médecins du travail. Paris: GERES; **2014.**  
<http://www.geres.org/docpdf/GuideIgraMT.pdf>
- [73]. **Starke JR.** Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics ;* **2014.** 134(6):e1763-73.

- [74]. **Tattevin P, Carcelain G, Fournier A, Antoun F, Quelet S.** Tuberculose et santé au travail. *Références en santé au travail* ; **2012.** 132:15-31.
- [75]. **Menzies D., Pai M., Comstock G.** Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research *Ann Intern Med.* **2007.** 146 340-354.
- [76]. **Diel R et al.** Interferon-  $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis *Eur Respir J.* **2011.** 37 88-99.
- [77]. **Chee CB et al.** Comparison of sensitivities of two commercial gamma interferon release assays for pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol.* **2008.** 46 1935-40.
- [78]. **Diel R et al.** Negative and Positive Predictive Value of a Whole Blood Interferon-gamma Release Assay for Developing Active Tuberculosis *Am J Respir Crit Care Med.* **2011.** 183 88-95.
- [79]. **Diel R, Loddenkemper R , Nienhaus A.** Evidence based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active Tuberculosis: a metaanalysis. *Chest*; Prepublished online 18 December **2009.** DOI 10.1378/chest.09-2350.
- [80]. **Faber J.** Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente par les tests de détection de la production d'interféron gamma (Interferon- $\gamma$  release assays ou IGRAs). *CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE Section des Maladies Transmissibles.* **2011.**  
<http://www.sante.public.lu/fr/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/tuberculose/2011-diagnostic-infection-tuberculeuse/2011-tuberculose-tests- detection.pdf>

- [81]. France. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Avis du Haut Conseil de Santé Publique relatif à l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron-gamma. 1<sup>er</sup> juillet **2011**.
- [82]. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for using Interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States. Morb Mortal Weekly Report; **2010**. 59(RR-5).
- [83]. Haut conseil de la santé publique, Ministère du travail de l'emploi et de la santé, Commission spécialisée maladies transmissibles. Tuberculose et tests de détection de l'interféron gamma. Paris: HCSP; **2011**.  
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef=r=221>
- [84]. **Antoine D, Belghiti F, Guthmann JP, Campese C, Lévy-Bruhl D, et al.** Institut de veille sanitaire. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2012. BEH. **2014**.
- [85]. **Starke JR.** Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. Pediatrics; **2014**. 134(6):e1763-73.
- [86]. Haute Autorité de santé. Test de détection de la production d'interféron  $\gamma$  pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Saint-Denis La Plaine: HAS; **2006**.  
[http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_detection\\_de\\_linterferon-gamma.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_detection_de_linterferon-gamma.pdf)
- [87]. **Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al.** Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. Eur Respir J; **2010**. 36(4):925-49.

- [88]. Ministère du travail de l'emploi et de la santé, Conseil national du Sida, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Paris: La documentation française; **2013**.
- [89]. Haut conseil de la santé publique. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. Paris: HCSP; 25 octobre **2013**.  
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef=r=391>
- [90]. **Harries AD, Zachariah R, Corbett EL, Lawn SD, Santos-Filho ET, Chimzizi R, et al.** The HIV-associated tuberculosis epidemic--when will we act? ; **2010**. 375(9729):1906-19.
- [91]. **Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, et al.** The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. Eur Respir J; **2012**. 40(4):990- 1013.
- [92]. **Lange C, Rieder HL.** Intention to test is intention to treat. Am J Respir Crit Care Med; **2011**. 183(1):3-4.
- [93]. Organisation mondiale de la santé. Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (ITL). Genève: OMS; **2015**.
- [94]. [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA67-REC1/A67\\_2014\\_REC1-fr.pdf?ua=1#page=25](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67-REC1/A67_2014_REC1-fr.pdf?ua=1#page=25)
- [95]. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/argumentaire\\_igra\\_vd\\_2015-06-29\\_11-57-54\\_758.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/argumentaire_igra_vd_2015-06-29_11-57-54_758.pdf)

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*



# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
  - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
  - < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرية في جاعلا صحة مريضى هدى فى الأول .
  - < وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلى .
  - < وأن أحافظ بكل ما لدى من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
  - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لى .
  - < وأن أقوم بواجبى نحو مرضاى بدون أى اعتبار دينى أو وطنى أو عرقى أو سياسى أو اجتماعى .
  - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
  - < وأن لا أستعمل معلوماتى الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
  - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرية .
- والله على ما أقول شهيد .



## أهمية الكونتيفرون في تشخيص مرض السل

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

**السيد: يوسف الشرقاوي**

المولد في: 08 ماي 1992 بتطوان

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الوقاية – الكونتيفرون – العلاج – مرض السل.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أعضاء

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: منى نزيه

أستاذ في علم الدم البيولوجي