

**République Algérienne Démocratique et Populaire**

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

**Université M'hamed Bougara de Boumerdes**

جامعة امحمد بوقرة بومرداس



**Faculté des Sciences**

**Département de Biologie**

**Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de**

**MASTER II**

**Domaine : Science de la Nature et de la Vie**

**Filière : Biotechnologie**

**Spécialité : Biotechnologies et Pathologies Moléculaires**

**THÈME**

**Evaluation du test QuantiFERON TB Gold Plus dans le  
dépistage de la tuberculose latente et la tuberculose extra  
pulmonaire**

Présenté par :

**Mme DJELALI abir, Mme OUAHABI Yasmine et HAMIZI amani**

Devant le jury composé de :

Mme . RAHIM . M . Z	MAA – UMBB – Boumerdes.	Présidente
Mme . GHOUZALI.N.E	MAA – UMBB – Boumerdes.	Examinatrice
Mr. MESSAOUDENE . D	MCB – UMBB – Boumerdes	Co – promoteur
Mme . TAGUEMOUNT . S	Docteur Immunologie , CHU , Rouiba.	Promotrice

# *Dédicaces*

---

*À nos chers parents*

*Nos familles*

*Nos amis(e)*

*Et À tous nos amours*

## **Remerciements**

*Nous adressons nos remerciements à*

*Allah le Tout Puissant.*

*C'est avec humilité et gratitude que je rends grâce à Allah le Tout Puissant pour avoir guidé mes pas jusqu'à ce jour si important pour moi. Celui qui dans les moments bons comme difficiles de ma vie était toujours présent. Tu m'as toujours fortifié et rempli de bonté, bien que je ne sois qu'un tout petit être à ta face. Merci pour tout.*

*Notre Promotrice Dr. Taguemount.*

*Pour ses conseils avisés, ses compétences et surtout son esprit objectif de patience et de gentillesse qui ont été pour nous un soutien important pour la réalisation de notre projet.*

*Notre Co promoteur Mr. DJ. Messaouden .*

*Maitre de conférences au niveau del 'université de M'hamed Bougara de Boumerdes, que le remercions particulièrement pour son assistance tout au long de notre travail.*

*Nous tenons également à remercier le*

*Professeur Rahim pour son assistance durant mes études à l'université.*

*Enfin, on remercie vivement tous ceux et celles qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail et en particulier*

*Et ceux qui ont fait l'honneur de jurer ce mémoire Veuillez*

*Croire, chers jurys à mes estime et respectueuses considérations*



## Sommaire

Introduction .....	01
I. Généralité .....	03
I .1 Histoire de la tuberculose.....	03
I .2. Définition.....	04
I .3. Épidémiologie .....	05
I .3. 1 Description et épidémiologie.....	05
I.3.2. La tuberculose en Afrique .....	06
I.3.3 La tuberculose en Algérie.....	06
I.4. Mycobactérium tuberculosis .....	06
I.4.1. Classification des Mycobacteriums .....	08
I.5. Immunopathologie .....	09
I.5.1. Immunopathologie de Bk .....	09
I.5.2. La réponse immunitaire innée et Adaptative .....	09
I.5.3. Rôle crucial du TNF dans le contrôle de l'infection par Mycobacterium.....	12
I.5.4. Rôle de l'anti TNF $\alpha$ dans l'altération du système immunitaire .....	14
I.6. La tuberculose extra pulmonaire .....	15
I.6.1. Définition.....	15
I.6.2. Les formes de tuberculose extra pulmonaire .....	15
I.6.3. Epidémiologie de la tuberculose extra pulmonaire.....	17
I.7. Les test IGRA et test intradermique.....	17
I.7.1. L'intradermo réaction IDR .....	17
I.7.2. Quantiféron TB Gold .....	17
I.7.3. Comparaison entre L'intradermo- réaction et le test quantiféron TB gold .....	18
2. Biothérapies et maladies inflammatoires .....	18
2.1. La biothérapie .....	18
2.2. Les maladies auto-immunes nécessitants une biothérapie .....	18
2.3. La technique ELISA.....	21
2.4. Mesure de la production d'interféron gamma par technique ELISA.....	21
II. Matériel et méthode .....	23
II.1. Objectif de l'étude .....	23
II.2. Description de la population étudiée .....	23
II.3. Matériels et réactifs .....	24
II.3.1. Matériel utilisé.....	24
II.3.2. Appareillage .....	24

II.3.3. Réactifs et solution .....	24
II.4. Méthodologie .....	25
II.4.1. Prélèvement sanguin .....	24
II.4.2. Mode opératoire.....	26
II.4.3. Lecture des résultats .....	28
III. Résultats et discussions .....	31
III.1. Résultats.....	31
III.1.1. Selon le sexe .....	31
III.1.2. Selon la tranche d'âge.....	31
III.1.3. Résultats du test QTF TB Gold Plus .....	32
III.2. Discussion .....	36

## Liste des abréviations

**AC** : anticorps.

**AINS** : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

**BAAR** : bacille acido-alcool résistant.

**BCG** : bacille Calmette Guerin.

**BK** : bacille de Koch.

**CCL2** : chimiokine ligand 2 .

**CCL5** : chimiokine ligand 5 .

**CCL8** : chimiokine ligand 8 .

**CMI** : réponse immunitaire à médiation cellulaire.

**CXCR3** : chimiokine récepteur type 3.

**CHU** : Centre hospitalier universitaire.

**CD** : cellule dendritique.

**ECG** : Électrocardiogramme.

**EIA** : Enzyme immunoassay.

**ELISA** : Enzyme linked immuno sorbent assay.

**EPH** : établissement public hospitalier.

**HLA-B27** : antigène leucocytaire humain.

**IDR** : intradermoréaction.

**IFN $\gamma$**  : interféron gamma.

**IL** : interleukines.

**IRM** : imagerie par résonance magnétique.

**ITL** : infection tuberculose latente.

**LAM** : lipoarabinomannane.

**LCR** : liquide céphalo-rachidien.

**LES** : lupus érythémateux disséminé.

**LM** : lipomannanes.

**LTBI** : infection tuberculose latente.

**MB** : maladie de Behçet.

**MC** : maladie de Crohn.

**MICI** : maladie inflammatoire chroniques de l'intestin.

**MNT** : mycobactéries non tuberculeuses.

**MT** : maladie de Takayasu.

**MTB** :mycobacteriumtuberculeusis.

**MTBC** :mycobacterium non cultivable.

**NK** :Natural killer.

**NO** : monoxyde d'azote.

**OMS** : organisation mondiale de la santé.

**PIM** : phosphatidyl inositol manoside.

**PMN** :Polymorphonuclearleukocyte.

**QTF-TB** :Quanteferontuberculose.

**SNC** : système nerveux central.

**SPA** : spondylarthrite ankylosante.

**SUMT** : Service universitaire de médecine du travail.

**TB** :tuberculose.

**TBE** :tuberculoseextra pulmonaire.

**TCT** : test cutané a la tuberculine.

**Th** : lymphocytes T helper.

**TNF** : facteur de nécrose tumorale.

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

## Listes des figures

<b>Figure 01</b> : Robert Koch.....	03
<b>Figure 02</b> : Des gouttelettes de toux ou de l'éternuement.....	05
<b>Figure 03</b> : Développement de la tuberculose.....	05
<b>Figure 04</b> : incidence du taux de tuberculose estimé en 2017.....	05
<b>Figure 05</b> : Mycobacteriumtuberculosis.....	06
<b>Figure 06</b> : schéma simplifiée la réponse immunitaire anti tuberculeuse.....	11
<b>Figure 07</b> : structure et constituants cellulaires de granulome tuberculeux.....	11
<b>Figure 08</b> : Rôle du TNF $\alpha$ dans la formation du granulome et induction de l'apoptose.....	12
<b>Figure 09</b> : Représentation schématique de multiples rôles de la réponse immunitaire de TNF $\alpha$ à l'infection par le MTB.....	13
<b>Figure 10</b> : Inhibition de l'action du TNF.....	14
<b>Figure 11</b> : Les zones les plus touchées par la tuberculose extra pulmonaire.....	15
<b>Figure 12</b> : Elisa sandwich.....	21
<b>Figure 13</b> :Test in vitro de libération de INF gamma de Mycobacterium.....	22
<b>Figure 14</b> : Tubes de prélèvement sanguin QFT-Plus.....	26
<b>Figure 15</b> : Préparation de la courbe de standard.....	27
<b>Figure 16</b> : Configuration d'échantillons recommandée.....	27
<b>Figure 17</b> : Logiciel d'analyse QuantiFERON TB Gold plus.....	28
<b>Figure 18</b> : Comparaison des données.....	28
<b>Figure 19</b> : Courbe standard.....	29
<b>Figure 20</b> : Répartition des patients selon le sexe.....	31
<b>Figure 21</b> : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	32
<b>Figure 22</b> : Répartition des patients selon le résultat du test QTF TB Gold Plus.....	32
<b>Figure 23</b> : Répartition selon l'objectif du test.....	33

<b>Figure 24</b> : Les pathologies du groupe 1.....	33
<b>Figure 25</b> : Répartition des patients selon la suivis de la biothérapie.....	34
<b>Figure 26</b> : Répartition des résultats pour les patients pour le diagnostic de tuberculose latente.. .....	34
<b>Figure 27</b> : Répartition des patients selon les symptômes.....	35
<b>Figure 28</b> : Répartition des patients selon les manifestations cliniques.....	35

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01</b> : Classification des Mycobactériums.....	08
<b>Tableau 02</b> : Comparaison entre L'intradermo- réaction et le test quantifierons TB gold.....	18
<b>Tableau 03</b> : Caractéristique épidémiologique de la population.....	23
<b>Tableau 04</b> : Interprétation des résultats de QFT-Plus.....	30

# *Introduction*

La tuberculose est une maladie infectieuse causée par des organismes complexes *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*), qui atteint le plus souvent les poumons (tuberculose pulmonaire) mais qui peut atteindre d'autres organes (tuberculose extra-pulmonaire). Elle se transmet de personne à personne par voie aérienne, à partir des formes respiratoires de la maladie. C'est une maladie habituellement prolongée durant plusieurs mois. Avant les traitements modernes elle a entraîné la mort de très nombreuses personnes.

La particularité de cette maladie c'est qu'elle existe sous deux formes très différentes : l'Infection Tuberculeuse Latente (ITL) et la tuberculose-maladie. L'infection tuberculeuse latente, le bacille tuberculeux, une fois dans l'organisme peut rester à l'état « dormant » et ne provoque pas de maladie tout en restant vivant. C'est ce qu'on désigne par infection tuberculeuse latente, qui est le résultat d'un équilibre entre le système immunitaire de la personne infectée et les bactéries. La personne infectée n'est pas malade, ne présente aucun symptôme et n'est pas contagieuse, mais d'une certaine façon, elle héberge les mycobactéries. Cette infection peut durer des années ou des décennies. Après ce temps d'infection latente inapparente, 10% environ des personnes infectées développeront une tuberculose maladie plus ou moins rapidement durant leur vie, selon leur âge et leur état immunitaire.

L'objectif principal du diagnostic est d'envisager un traitement médical pour prévenir la tuberculose. le test cutané à la tuberculine était la seule méthode disponible pour diagnostiquer. La sensibilité cutanée à la tuberculine se développe 2 à 10 semaines après l'infection. Le QuantiFERON TB gold est un test pour les réponses immunitaires à médiation cellulaire (CMI) aux antigènes peptidiques qui simulent les protéines mycobactériennes, ces protéines, ESAT-6, CFP-10 et TB7.7(p4), sont absentes de toutes les souches de BCG et de la plupart des mycobactéries non tuberculeuses, à l'exception de *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. marinum*, ce qui le rend ce test plus précis que l'IDR.

Le QuantiFERON TB gold est aussi utilisé pour la détection du tuberculose latente chez des patients qui vont subir une biothérapie, ces patients atteints des maladies auto-immunes tels que maladie de Crohn, Spondylarthrite ankylosante etc.. Les personnes infectées par des organismes complexes *M. tuberculosis* ont généralement des lymphocytes dans le sang qui reconnaissent ces antigènes et d'autres antigènes mycobactérie, ce processus de reconnaissance implique la génération et la sécrétion de la cytokine, IFN- $\gamma$ . La détection et la quantification subséquente de l'IFN- $\gamma$  constituent la base de ce test ( Anderson, P et al ).

L'intérêt de notre étude est d'évaluer l'intérêt du test QuantiFERON-TB Gold plus dans le diagnostic de la tuberculose latente (dans le cadre d'une biothérapie) et de la tuberculose extra-pulmonaire.

***Chapitre I :***  
***Etude Bibliographique***

## I. Généralité

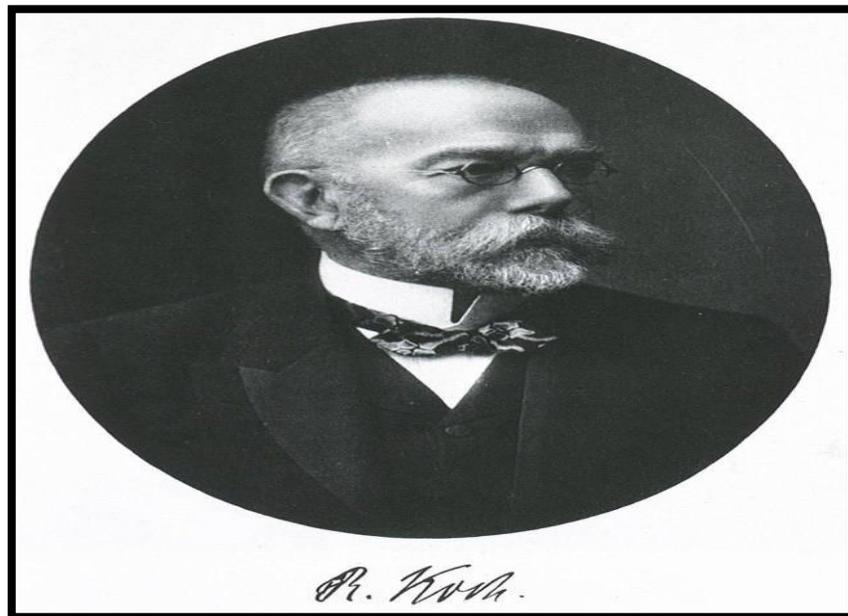
### I.1. Histoire de la tuberculose

La tuberculose est une maladie bactérienne due à plusieurs mycobactéries dont la principale est le *Mycobacterium tuberculosis*. Ces bactéries sont également appelées Bacille de Koch (BK) en référence à Robert Koch qui mit en évidence le bacille en 1882.

Il s'agit d'une maladie très ancienne. Des stigmates ont été retrouvés sur des squelettes datant de l'époque néolithique (entre 5000 et 3000 avant J.C.), ainsi que sur des momies égyptiennes (vers 1000 avant J.C.). Il est cependant impossible d'évaluer l'incidence de cette maladie avant le XVIIIème siècle faute de documents écrits.

En Europe, le pic de l'épidémie se situe entre 1780 et 1850. A Paris, la mortalité était entre 1818 et 1819 de l'ordre de 360 pour 100 000 habitants.

La maladie est devenue à déclaration obligatoire en 1964 permettant d'établir des statistiques plus précises. La maladie décroît rapidement depuis 1972 en France ( **Lacht , C , 2016** ).



**Figure 01** : Robert Koch [The Encyclopaedia Britannica,2023]

**En 1865** : le médecin Jean-Antoine Villemin démontra expérimentalement le caractère contagieux de la TB (**Villemin , 1868** )

**En 1882** : le microbiologiste allemand Heinrich Hermann Robert Koch a mis en évidence le lien existant entre la TB humaine et l'agent pathogène *Mycobacterium tuberculosis* aussi dénommé BK (**Berche, et al.,2007** )

**En 1921** : Calmette et Guérin développent un vaccin, le Bacille de Calmette et Guérin (**Camille LOCHT , 2022** )

**Entre 1924 et 1926** : les premiers essais cliniques multicentriques d'efficacité réalisés en France sur plus de 5 000 enfants ont montré efficacité 93 % contre la TB mortelle chez le jeune enfant et qui est aujourd'hui encore utilisé pour prévenir la TB (**Calmette, et al.,1926** ).

**En 1943** : La deuxième grande avancée dans la lutte contre la TB a été la découverte du premier antibiotique, la streptomycine découverte par Selman Abraham Waksman (**Hinshaw, el al .,1946**)

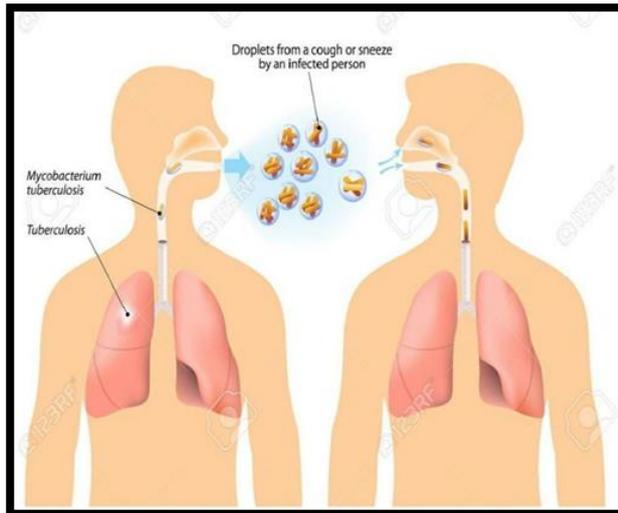
**En1993** : l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) déclare la TB une urgence mondiale ( comité régional de l'Afrique )

**En 1998** : la détermination de la séquence complète de *M.tuberculosis* qui a permis l'ouverture d'un nouveau chapitre dans les travaux, amorcés déjà depuis plusieurs années (**Delerome, 2012** )

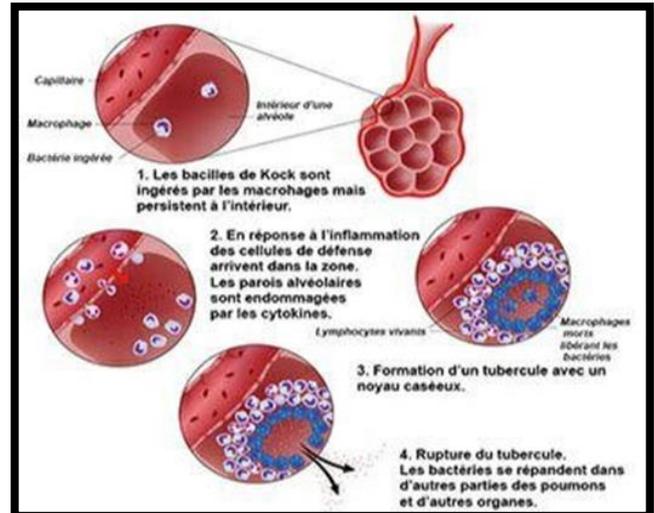
Aujourd'hui, la TB peut être efficacement traitée, pourvu que le patient observe le régime complet du traitement et ne rencontre pas de germe résistant.

## **I .2. Définition**

La tuberculose « TB » est une maladie infectieuse due à une mycobactérie, *Mycobacterium tuberculosis*, (bacille de Koch (BK), qui atteint le plus souvent les poumons (tuberculose pulmonaire) mais qui peut atteindre d'autres organes (tuberculose extra-pulmonaire). Elle ne se transmet de personne à personne par voie aérienne, qu'à partir des formes respiratoires de la maladie. C'est une maladie habituellement prolongée durant plusieurs mois. Avant les traitements modernes elle a entraîné la mort de très nombreuses personnes. Son traitement actuel, s'il est rigoureusement suivi, est très efficace (**Mjid , el al ., 2015** )



**Figure 02 :** Des gouttelettes de toux ou de l'éternuement



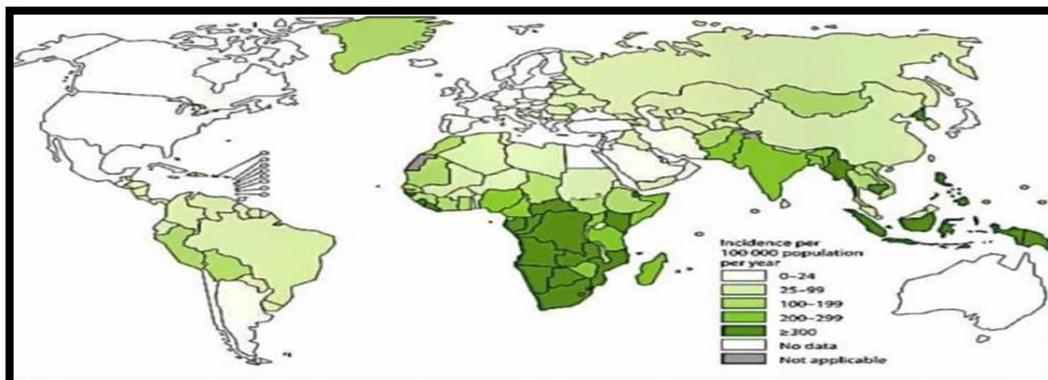
**Figure 03 :** Développement de la tuberculose

### I.3. Épidémiologie

#### I.3.1 Description et épidémiologie

En 2017, 10 millions de nouveaux cas estimés de tuberculose à travers le monde (10.4 millions en 2016). Sur les 10 millions, 5.8 millions sont des hommes, 3.2 des femmes, 1.0 des enfants. 90 % sont des adultes de plus de 15 ans, 9 % sont des personnes séropositives au VIH. Huit pays représentent les 2/3 de la charge totale : l'Inde, la Chine, l'Indonésie, les Philippines, le Pakistan, le Nigeria, le Bangladesh et l'Afrique du Sud. 1.6 million de personnes sont décédées en 2017 (1.7 million en 2016), dont 1.3 million sont des personnes séronégatives au VIH et 300 000 co-infectées par le VIH.

Le nombre des nouveaux cas varie avec les revenus de la population : 10/100 000 dans la plupart des pays à haut revenu, 150 à 400/100 000 dans la plupart des pays à haute endémicité, et jusqu'à 500/100 000 dans quelques pays du Sud, comme le Mozambique, les Philippines, l'Afrique du Sud (Aubry, *et al* 2018)



**Figure 04 :** l'incidence de la tuberculose estimée en 2017 [OMS, 2017]

### I.3.2. La tuberculose en Afrique

En 2016, deux millions et demi de personnes ont contracté la tuberculose dans la région africaine, ce qui représente un quart des nouveaux cas de tuberculose dans le monde. Plus de 25 % des décès dus à la tuberculose surviennent dans la région africaine, parmi eux 40 % étaient dus à une co-infection par le VIH. 10 millions de personnes ont été sauvées dans la région africaine entre 2000 et 2014 grâce au diagnostic et au traitement de la tuberculose ( **Boulahbal, Chault, 2004** )

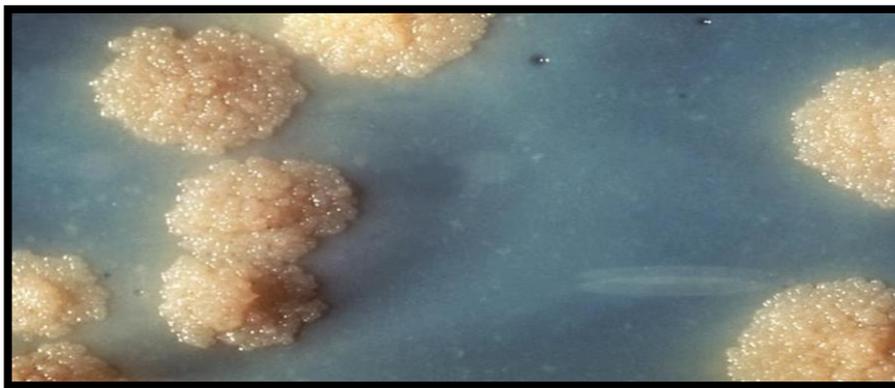
### 1.3.3 La tuberculose en Algérie

Avant l'indépendance, l'incidence de la tuberculose tournait autour de 300 cas pour 100 000 habitants. Juste après 1962 et jusqu'à la fin des années 80, il y a eu une réduction considérable du risque annuel de l'infection et de la morbidité liée à la maladie. À partir de 1990, l'incidence de la tuberculose avait augmenté à cause de nombreux problèmes socio-économiques. A partir de l'année 2000, la relance des activités du programme antituberculeux a permis de constater une régression de l'incidence des cas de tuberculose pulmonaire contagieuse qui décline au-dessous du seuil de 17 cas pour 100 000 habitants en 2016, malheureusement avec une nette évolution de la forme extra-pulmonaire ( **Alihalassa.,2018** )

### I.4. *Mycobactérium tuberculosis*

*Mycobactérium tuberculosis* appelé aussi bacille de Koch ou BK, s'agit d'une Bactérie aérobie stricte à croissance lente et un bacille acido-alcool-résistant (BAAR).

Responsable de l'infection tuberculose par la libération des constituants antigéniques qui suscitent une réaction immunitaire induisant un état d'hypersensibilité (Expérience du service de pneumologie de l'hôpital Militaire Avicenne).



**Figure 05 :** *Mycobacterium tuberculosis* [Public Health Image Library, 2018]

Le *Mycobacterium tuberculosis* sont des parasites obligatoires appartient à la classe des actinobactéries, à l'ordre des Actinomycétales, à la famille des Mycobacteriace et au genre *Mycobacterium*, comprend plus de 100 espèces on peut le trouver dans l'environnement ou dans les échantillons clinique. Le genre *Mycobacterium* comprend le complexe:

« *Mycobacterium tuberculosis* »: les mycobactéries non cultivables (MTBC), et les mycobactéries atypiques ou encore appelées « Mycobactéries Non Tuberculeuses » (MNT) constitués de 7 sous-espèces : *M.tuberculosis* et *M.africanum* dont le réservoir naturel est préférentiellement humain, *Mycobacterium bovis*, *M.microti*, *M.pinnipedii*, *M.caprae* et *M.canetti* dont le réservoir naturel est animal.

Les mycobactéries du MTBC sont des pathogènes spécifiques, génétiquement très liées elles sont naturellement sensibles aux antituberculeux ( **Goulding, el al .,2000** )

### I.4.1. Classification des *Mycobacterium*

Mycobacterium		
Le complexe mycobacterium tuberculosis	Mycobactéries atypique ( non tuberculosis )	Mycobactéries non cultivable
<p>Mycobacterium tuberculosis est la bactérie responsable de la tuberculose , qui est une maladie pulmonaire chronique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>M . tuberculosis</i></li> <li>➤ <i>M . bovis</i></li> <li>➤ <i>M . africanum</i></li> <li>➤ <i>M . bovis BCG</i></li> <li>➤ <i>M . canetti</i></li> <li>➤ <i>M . caprae</i></li> <li>➤ <i>M . microti</i></li> <li>➤ <i>M . pinnipedi</i></li> </ul>	<p>Sont un groupe de bactérie qui ne cause pas la tuberculose ( non pathogène ) , elles se trouvent dans l'environnement ( essentiellement dans les eaux et la terre ) et chez certains animaux ( volailles ... ) , mais certains espèces se comportent en opportunistes ou de baisse de l'immunité , être responsable de l'infection qui stimule la tuberculose .</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>M . kanassi</i></li> <li>➤ <i>M . marinum</i></li> <li>➤ <i>M . gordonae</i></li> <li>➤ <i>M . scrofulaceum</i></li> <li>➤ <i>M . avium</i></li> <li>➤ <i>M . xenopi</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>M . leprae</i></li> </ul>

**Tableau 01 :** Classification des *Mycobactériums*

## **I.5. Immunopathologie :**

### **I.5.1. Immunopathologie de l'infection par BK**

Après inhalation du BK par voie respiratoire, les germes échappent au système muco-épithélial cilié de l'arbre bronchique pour atteindre l'alvéole pulmonaire. A ce niveau, les bacilles sont phagocytés par les macrophages alvéolaires matures et seront le plus souvent détruits.

Cependant, des bacilles arrivent à échapper à cette destruction et se multiplient à l'intérieur des macrophages, dont les formes virulentes sont capables de survivre et de croître dans les macrophages jusqu'à la mort de ces cellules.

Une réaction inflammatoire locale s'installe et aboutit à la formation d'un granulome ( **Ramakrishnan., 2012** ) La formation du granulome est liée à la difficulté d'élimination de *M. tuberculosis* qui persiste à l'intérieur des macrophages dans les phagosomes et bloque la fusion phago-lysosomale et l'acidification des phagosomes ( **Saunders ., BM Britton, 2007** )

La résistance des mycobactéries au système immunitaire est expliquée par la richesse en lipides, ce qui expliquerait sa résistance aux stress chimiques, hydriques et à de nombreux antibiotiques généralement hydrophobes qui ne peuvent de ce fait atteindre leurs sites d'action.

Les phospholipides sont constitués de phosphatidylinositol, phosphatidyl inositol manoside (PIM), phosphatidylétanolamine et lipomannanes ( LM ) et de lipoarabinomannane ( LAM ) ( **Denis, Perronne., 2004** ), ces composés modulent la réponse immunitaire par leurs propriétés anti-inflammatoires.

Le pouvoir pathogène de BK dépend essentiellement de la qualité de la réponse immunitaire cellulaire de l'hôte.

Une cascade d'événements qui aboutit soit à un contrôle efficace de l'infection par l'élimination des bactéries, soit persiste à l'état quiescent : c'est la tuberculose latente, soit à une progression vers la tuberculose maladie.

### **I.5.2. La réponse immunitaire innée et Adaptative**

#### **L'immunité innée :**

Dans laquelle les BK vont subir une phagocytose par les macrophages.

Les mycobactéries qui ne sont pas éliminés entrent en contact avec les cellules dendritiques.

Elles migrent vers les nodules lymphatiques où elles vont stimuler les cellules T naïves permettant leur maturation en Th1 grâce à la sécrétion des cytokines IL-12, IL-18 et IL-23.

Les CD activées par l'IFN- $\gamma$ , sont capables de contrôler la réplication des BK contrairement aux macrophages.

Au niveau du site d'infection, les NKs sont capables d'activer les cellules phagocytaires aussi elles ont la capacité de lyser directement les pathogènes ou encore les monocytes et les Macrophages infectés.

D'autres types cellulaires peuvent intervenir comme les cellules épithéliales, ces cellules sont capables de sécréter des polypeptides anti-mycobactériens comme les défensines et des agents bactéricides puissants tels que le monoxyde d'azote (NO), aussi peuvent induire une réponse inflammatoire non spécifique par la synthèse de l'IL-8.

Les mastocytes peuvent aussi sécréter des médiateurs tels que l'histamine et la  $\beta$ -hexosamidase et des cytokines pro inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ .

Ces médiateurs et cytokines sont impliqués à la fois dans l'induction d'une réponse inflammatoire, l'activation des neutrophiles et le maintien de l'intégrité du granulome.

### **L'immunité adaptative**

Dans laquelle les cellules dendritiques sont conduits aux ganglions régionaux où les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et T CD8<sup>+</sup> qui vont être activés par la présentation des antigènes aux ces lymphocytes par les cellules dendritiques qui sont les cellules présentatrice professionnelles d'antigènes.

Ces cellules T CD4 et T CD8 après leurs stimulations exercent leur effet protecteur par une production massive de cytokines, essentiellement l'interféron gamma (IFN $\gamma$ ), nécessaire à l'activation des macrophages et de TNF $\alpha$  qui est impliquée surtout dans la formation et le maintien du granulome qui tend à circonscrire la lésion.

Les cellules T CD8<sup>+</sup> joue un rôle dans la lyse dépendante de perforine/granulosine ou l'apoptose des CD<sup>+</sup> et macrophages infectées.

Les T CD8<sup>+</sup> peuvent jouer un rôle dans la régulation de la balance entre les cellules T 'helper' Th1 et Th2 par la sécrétion de l'IFN- $\gamma$  et d'IL-4.

Les cellules Th1 induites par l'IL-12, produite par les CD<sup>+</sup> et les macrophages activés, les Th1 secrètent l'IL-2 et l'IFN- $\gamma$  assurant une action protectrice contre les mycobactéries tuberculeuses.

Une action inhibitrice sur la réponse Immune (action négative) est exercée par les Th2 qui secrètent les interleukines IL-4, IL-5 et IL-10 .

Les cellules T  $\gamma/\delta$  jouent un rôle dans la réponse immune précoce contre la tuberculose ainsi qu'un rôle important dans l'immunité protectrice chez les sujets ayant une infection latente, ces cellules présentent une cytotoxicité importante contre les monocytes chargés d'antigènes mycobactériens et secrètent des cytokines impliquées dans la formation du granulome calcifiés contenant des bacilles en état de dormance chez 90% d'individus infectés. Cet état de latence pourrait être interrompu par réactivation suite à une immunodépression (baisse de la surveillance immune) ou par une infection au Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ( **Haoues., Essafi, 2012** )

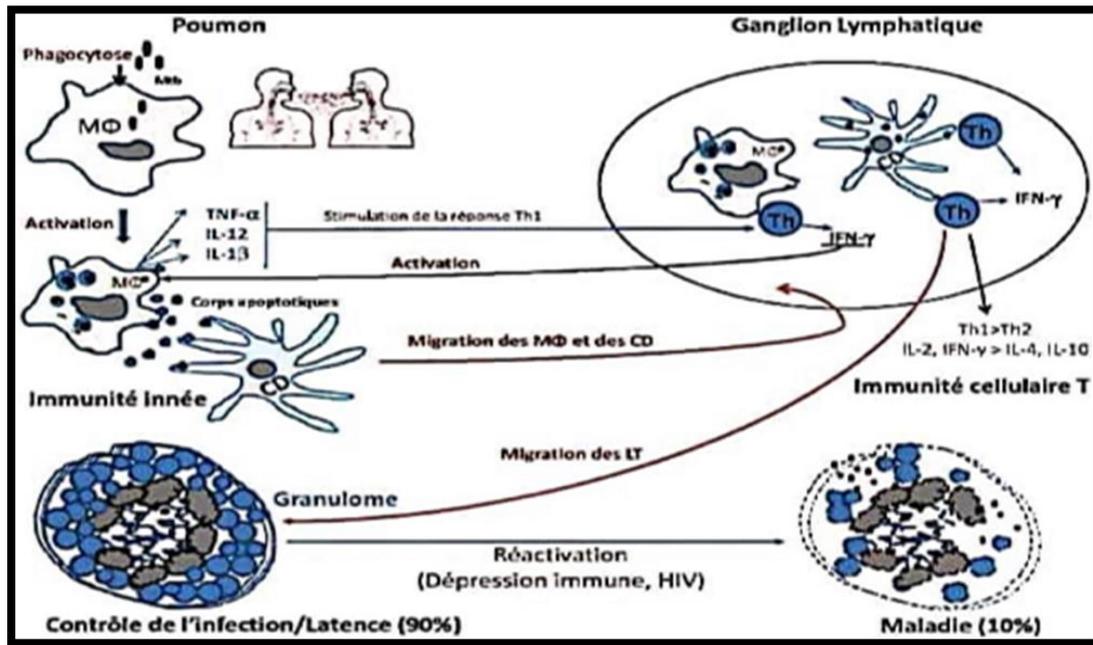


Figure 06 : schéma simplifié de la réponse immunitaire anti tuberculeuse (Haous et Essafi, 2012)

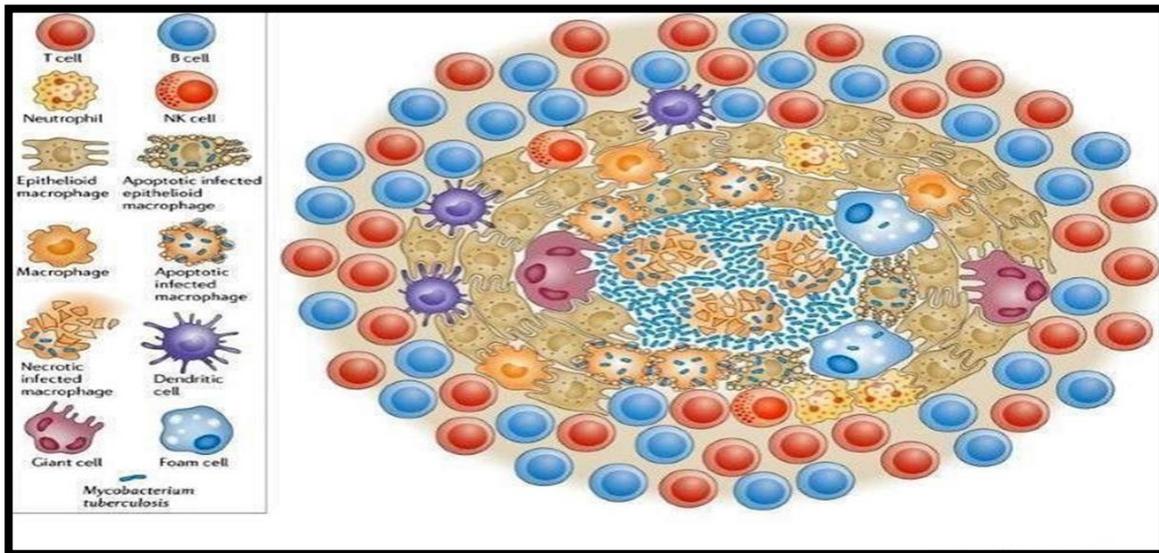


Figure 07 : structure et constituants cellulaires de granulome tuberculeux (Ramakrishnan ,2012)

### I.5.3. Rôle crucial du TNF dans le contrôle de l'infection par *Mycobacterium*

L'infection primaire commence lorsque les bacilles m'envahissent les alvéoles pulmonaires dans les poumons et se répliquent dans les macrophages alvéolaires . Le site principal de l'infection s'appelle le focus de Ghon , cette infection suivis de la recrutement des cellules inflammatoires tel que : les PMN , les macrophages , les lymphocytes T et B qui peuvent être réglementé via des cytokines TNF et INF , après l'infection des lymphocytes TCD 4 , Th , et cytotoxique se sensibilisent par la présence des cellules dendritiques qui d'éclanche la réponse immunitaire Adaptative .

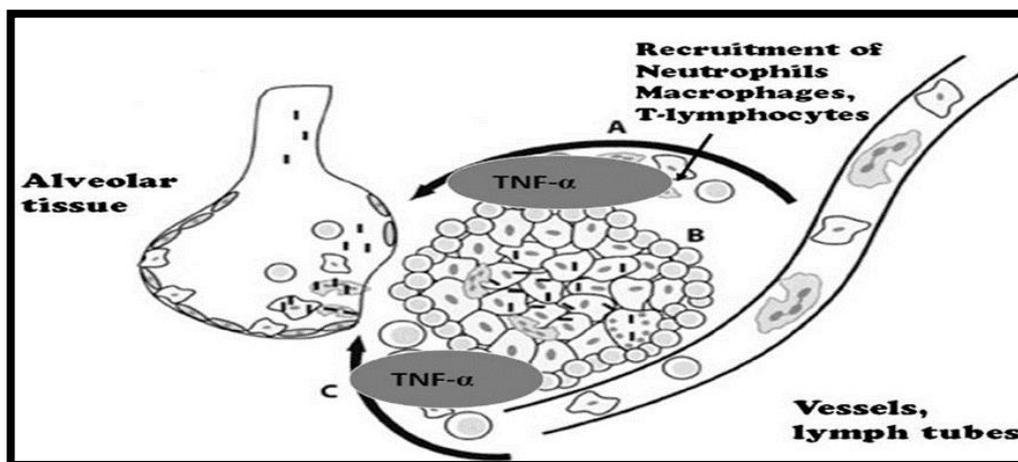
- Stimulation de la production de TNF alpha par des composants mycobactéries : les dérivés protéiques de le bacille est un stimulateur fort pour l'induction de TNF chez les monocytes ( Valone, et al , 1988 )
- Rôle de TNF  $\alpha$  dans la production des chimiokines et la formation de granulome : l'arrivée de MTB d'éclanche la production non seulement les cytokines ( IL 1 , IL 6 , TNF ) mais aussi des chimiokines .

Ces chimiokines génèrent des gradients chimiotactiques qui induisent la migration des cellules dans les vaisseaux sanguins ( Gersztan, et al.,1999 ) vers les autres sites anatomiques.

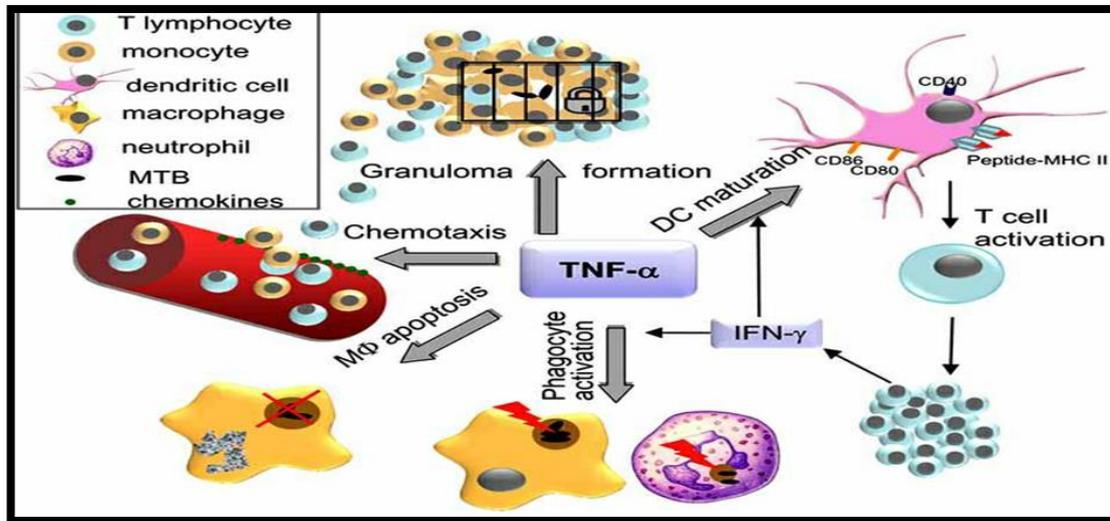
L'expression élevée des chimiokines tel que CCL 2 , CCL 5 , CCL 8 , recrutent des cellules CXCR 3 responsable de de la production de INF .

L'expression élevée de TNF, INF ainsi que les chimiokines suggère que le recrutement des cellules est nécessaire pour la maintenance de granulome TB ( Fuller, et al 2003 )

- TNF comme un cytokine d'endommagement tissulaire : un excès des cytokines pro-inflammatoire TNF peut-être impliquée dans les dommages tissulaires donnant lieu à un dysfonctionnement d'organe ( Toossi, 2000), en autre le TNF est cytotoxique aux cellules épithéliales lors de la réponse d'un hôte à une infection MTB .



**Figure 08 :** Rôle du TNF $\alpha$  dans la formation du granulome et induction de l'apoptose (Yasui, 2014)



**Figure 09 :** Représentation schématique de multiples rôles de la réponse immunitaire de TNF $\alpha$  à l'infection par le MTB ( *Mootooet al., 2009* ).

#### I.5.4. Rôle de l'anti TNF $\alpha$ dans l'altération du système immunitaire :

Le rôle central du TNF  $\alpha$  est dans la formation du granulome, qui est inhibée par le blocage de la cytokine.

Il est donc logique de voir apparaître un risque accru de tuberculose lors de leur inhibition.

La défense contre les infections opportunistes (tels que la tuberculose) est médiée par les lymphocytes TH1.

Au cours de l'inflammation chronique y aura un défaut de production d'IFN gamma, la cytokine caractéristique des lymphocytes TH1, et l'inhibition du TNF réduit encore le rôle protecteur sur ces lymphocytes TH1 suivi d'un déficit immunitaire.

Grâce au traitement par anti-TNF l'activité de maladie s'améliore et le déficit des TH1 régresse (Bdioui, 2013)

- **Les agents anti-TNF $\alpha$**

Ils représentent la principale classe des biothérapies. Ils existent essentiellement sous deux formes.

Les anticorps (AC) monoclonaux qui bloquent le TNF $\alpha$  membranaire, ils sont soit d'AC chimériques (exemple, l'infliximab) ou d'AC humanisés (exemple, l'adalimumab).

Le deuxième type est un récepteur soluble (etanercept) qui bloque uniquement le TNF $\alpha$  soluble mais aussi la lymphotoxine.

Le couplage de l'anti-TNF $\alpha$  au TNF $\alpha$  membranaire est susceptible d'induire une apoptose des monocytes/macrophages et lymphocytes T activés, conduisant ainsi à un risque de réactivation de TBL.

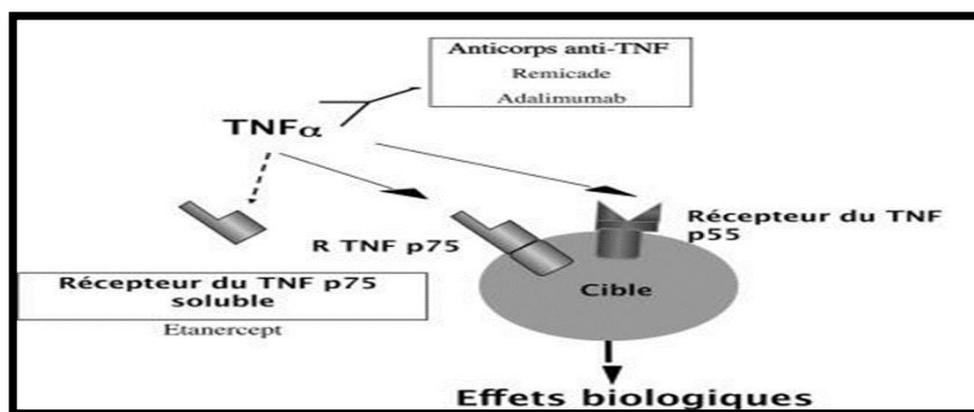
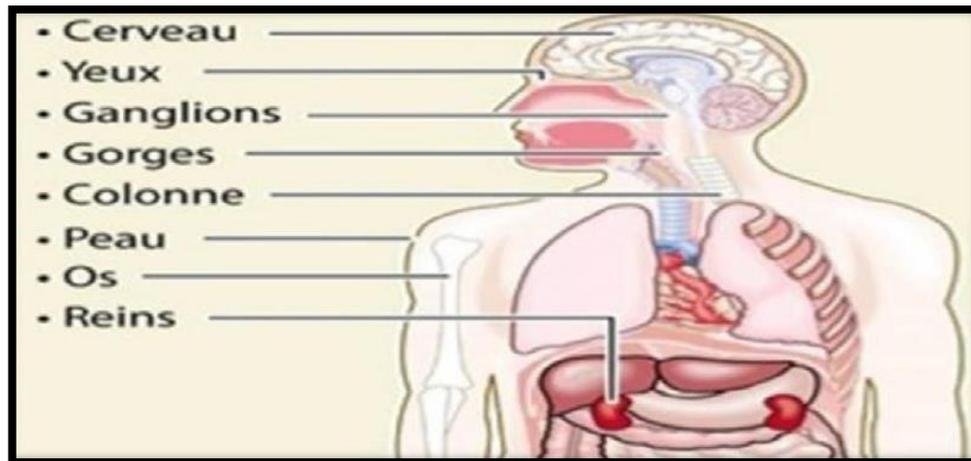


Figure 10 : Inhibition de l'action du TNF (Miossec ,2018)

## I.6. La tuberculose extra pulmonaire

### I.6.1. Définition

La TBE est une infection non contagieuse, elle peut toucher n'importe quel organe en dehors des poumons (la plèvre, les ganglions lymphatiques, la colonne vertébrale, les os, les articulations, l'appareil uro-génital, le système nerveux central, et l'appareil digestif.....) (Mazza, *et al* 2012)



**Figure 11** : Les zones les plus touchées par la tuberculose extra pulmonaire (santecool, 2017).

### I.6.2. Les formes de tuberculose extra pulmonaire

#### a. Tuberculose ganglionnaire

Elle représente entre les 30 et 60% de l'ensemble des TBE et est à l'origine d'une tuméfaction douloureuse d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques. Localisée aux chaînes cervicales antérieures ou postérieures, beaucoup plus observée chez les enfants ( Hamzaoui, *et al* ,2014 )

#### b. Tuberculose de la colonne vertébrale (Maladie de Pott)

L'atteinte ostéo articulaire est le plus souvent d'origine hématogène. Elle touche d'abord l'os spongieux, hautement vascularisé, puis s'étend vers le disque intervertébral, et la vertèbre adjacente . Caractérisé par la présence des douleurs rachidiennes associées à des symptômes généraux (fièvre, asthénie, perte de poids) ( Strouhal,1987 )

### **c. Tuberculose des os et des articulations**

Représente 10 à 15% des localisations extra pulmonaires, elle résulte le plus souvent de la dissémination hémotogène du BK atteignant les zones osseuses, la localisation ostéoarticulaire la plus fréquente, suivi par les ostéos arthrites et les ostéomyélites ( **Rafiqi, et al.,2014** )

### **d. Tuberculose de l'appareil uro-génitale**

Elle représente environ 5,3% des TBE , elle peut toucher les reins , les uretères, la vessie, la prostate, les canaux déférents, l'épididyme et les testicules chez l'homme, comme elle touche principalement la salpingite chez la femme. Par voie hémotogène, à partir d'un foyer pulmonaire au niveau de la jonction cortico médullaire et forment des granulomes, L'infection se développe habituellement au niveau d'un seul rein et se propage par voie canalaire pour atteindre le bassin et l'uretère , la vessie, Les hommes sont 2 fois plus atteints que les femmes ( **Benchekroun, et al.,2003** )

### **e. Tuberculose du système nerveux central**

Tuberculose du SNC représente environ 1% des cas de TBE elle est le résultat soit d'un ensemencement méningé et de la prolifération du bacille tuberculeux soit d'une rupture d'un vieux foyer tuberculeux. Avec une mortalité rapportée dans les pays en voie de développement ( **Mazza ,et al.,2012** )

### **f. La méningite tuberculeuse**

La méningite tuberculeuse est une affection caractérisée par une inflammation aigüe des méninges de l'encéphale (cérébrale), de la moelle épinière (spinale) ou des méninges du complexe encéphale (cérébral- spinale).

Suite de la rupture d'un granulome tuberculeux méningé d'origine hémotogène dans l'espace sous-arachnoïdien, les symptômes associés sont : fièvre, fatigue, myalgies , le diagnostic de certitude repose sur la base de la présence de bacilles tuberculeux dans le LCR ( **Cisse, 2007** )

### **g. Les tuberculomes intracrâniens**

Les tuberculomes intra crâniens sont des masses granulo mateuses avasculaires avec un centre nécrotique mesurent entre 2 et 8 cm, entourées de tissus cérébral normal avec un œdème péri lésionnel. Les tuberculomes intracrâniens se manifestent par la fièvre, des céphalées, des vomissements, des déficits neurologiques focaux et un œdème papillaire. Les scanners et l'IRM sont utiles au diagnostic, et la biopsie stéréotaxique permet d'établir le diagnostic définitif. ( **Moufid , et al ., 2012** )

## **h. La tuberculose abdominale**

Représentant environ 10% des TBE, atteint principalement le cœur et l'iléon terminal et un peu du colon et le rectum caractérisé par des lésions rectale qui se présentent sous forme d'abcès ou de fistule ( **Hablani.et al ., 2005** )

### **I.6.3. Epidémiologie de la tuberculose extra pulmonaire**

Le TBE représentent une proportion croissante de tous les cas de tuberculose atteignant 20 à 40% selon les rapports publiés Les atteintes les plus fréquentes sont ganglionnaires, pleurales ou ostéoarticulaires Les tuberculoses digestives, urogénitales ou méningées ne sont pas rares ( **Bouchentouf.,2012** )

## **I.7. Les test IGRA et test intradermique**

### **I.7.1. L'intradermo réaction IDR**

L'intradermoréaction a la tuberculine est un examen cutané. Il explore la réaction d'hypersensibilité retardée induite par les antigènes *Mycobacterium tuberculosis*.

Il consiste en une injection intradermique de 0,1 ml de la solution de tuberculine au niveau de la face intérieure de l'avant-bras

La lecture se fait à partir de 72h puis se diffère au 5ème jour avec la mesure de la zone d'infection.

Les indications de réalisation d'un test tuberculinique sont :

- L'enquête autour d'un cas de tuberculose
- Le dépistage ou surveillance des personnes fréquemment exposées à la tuberculose

### **I.7.2. QuantiFERON TB Gold**

C'est une nouvelle technique permettant le diagnostic l'infection tuberculeuse par la bactérie responsable de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) qui se traduit par la synthèse des cytokines notamment d'interféron gamma (IFN  $\gamma$ ). Le test QuantiFERON consiste à évaluer la force de la réponse immunitaire de l'organisme contre La TB en mesurant dans le sang la production de molécule de défense (INF gamma) pas les leucocytes exposés à des antigènes de tuberculose, les résultats de ce est sont exprimés en unité / millimètre de Sang ( U / ml), et une valeur supérieure à (0. 34 UI / ml) est compatible avec une infection de tuberculoses ( **Tantaoui , el al ., 2020** )

### I.7.3. Comparaison entre L'intradermo- réaction et le test quantiféron TB gold

L'intra – dermo réaction IDR	Le test quantiféron TB gold
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test cutanée ( injection dans le derme)</li> <li>• Très simple</li> <li>• Stimule 2 populations de lymphocytes à la fois , les lymphocytes T effecteurs et les lymphocytes T mémoires .</li> <li>• Manque de spécificité et de sensibilité .</li> <li>• Economique .</li> <li>• Pas d'infrastructure nécessaires .</li> <li>• Réponse immunitaire à médiation cellulaire .</li> <li>• Insuffisant pour confirmer le diagnostic de tuberculose .</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test réaliser sur le sang total .</li> <li>• Nécessite une équipement professionnel.</li> <li>• Plus spécifique que IDR .</li> <li>• Coûts .</li> <li>• Infrastructure de laboratoire nécessaire .</li> <li>• Stimule que les lymphocytes T effecteurs.</li> <li>• Utile pour détecter une infection tuberculose latente .</li> </ul>

**Tableau 02 :** Comparaison entre L'intradermo- réaction et le test quantiféron TB gold

## 2. Biothérapie et maladies inflammatoires :

### 2.1. La biothérapie

Les biothérapies visent à produire des médicaments et des stratégies thérapeutiques qui se fondent sur le vivant, à partir de la biologie. Elles reposent ainsi sur l'utilisation de molécules conçues à partir d'organismes vivants (levures, ferments, microbes, gènes, cellules, tissus...) ou de substances prélevées sur des organismes vivants (hormones, anticorps, interleukines...). ( **Dauvergne, Carenity , 2021** )

### 2.2. Les maladies auto-immunes nécessitant une biothérapie

#### a. Maladie de Crohn

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). D'origine mal connue et multifactorielle, elle atteint différentes parties du tube digestif et se caractérise par des phases de poussées et de rémissions. Un arsenal thérapeutique conséquent permet, en général d'améliorer le confort de vie.

Les traitements diffèrent selon l'atteinte et la sévérité de la maladie mais aussi en fonction du but recherché : induire ou maintenir une rémission.

Dans la forme légère à modérée sans complication majeure de forme iléale ou iléo colique, le budésônide ou ses dérivés aminosalicylés sont utilisés en première intention afin d'induire une rémission. Si aucune réponse thérapeutique n'est visible au bout de quatre à huit semaines, une

corticothérapie systémique dosée à 1 mg/kg. [A. Morel La maladie de Crohn, épidémiologie, traitements actuels et en développement dont l'anticorps anti-intégrine ( **Reyt , 2018** )

#### **b. La maladie de Behçet**

La maladie de Behçet est une vascularite inflammatoire multi systémique caractérisée par une inflammation des vaisseaux sanguins touchant principalement le système veineux et rarement le système artériel, dont l'étiologie est indéterminée.

La MB est ubiquitaire mais plus fréquemment retrouvée dans les régions de la route de la soie. Elle touche les femmes aussi bien que les hommes, ces derniers ont souvent des formes plus sévères.

Les cytokines pro-inflammatoires et les lymphocytes T ont un rôle important dans la physiopathologie de la MB. Ainsi, Les approches immuno- modulatrices comme l'inhibition des voies de signalisation du TNF  $\alpha$ , de l'IL-1 ou de l'IL6, ou la déplétion en lymphocytes T sont des options thérapeutiques intéressantes dans la MB ( **Reyt , 2018** )

#### **c. La maladie de Takayasu**

La maladie de Takayasu (MT) est une vascularite des gros vaisseaux, c'est une atteinte inflammatoire qui affecte l'aorte et ses branches principales et peut être responsable des ténoses, d'occlusions ou d'anévrismes artériels.

La physiopathologie de cette maladie est complexe, impliquant plusieurs cytokines pro-inflammatoires dont le TNF alpha leCD20.

Le traitement de cette maladie repose sur le traitement de la part inflammatoire et dans certains cas sur la revascularisation par angioplastie ou chirurgie ( **Saadoun , et al ., 2012** )

Les biothérapies les plus efficaces (anti-TNF, anti-CD 20 et Tocilizumab).

#### **d. Spondylarthrite ankylosante**

La Spondylarthrite Ankylosante ou pelvi spondylite rhumatismale est un rhumatisme inflammatoire chronique appartenant au groupe des spondylarthropathies. C'est une maladie touchant le sujet jeune et préférentiellement le sexe masculin. Elle est très invalidante, évolue par poussées, et se manifeste par une inflammation du rachis et des enthèses, suivie par une croissance osseuse excessive.

Sa physiopathologie, encore méconnue, ferait intervenir des facteurs génétiques, comme le HLA-B27 dont le rôle n'a pas été élucidé, et des facteurs environnementaux. L'arrivée de nouveaux critères permettra une prise en charge plus précoce.

Les AINS sont employés en première intention pour traiter la douleur, mais en cas d'intolérance ou de contre-indication, un traitement de fond sera ensuite utilisé.

La biothérapie ne sera instaurée, que lorsque les traitements conventionnels s'avèreront inefficaces ( **El Maghraoui., 2004** )

### e. Le lupus érythémateux disséminé

Le lupus érythémateux disséminé (LES) est une pathologie auto-immune non spécifique d'organe, chronique. Sa physiopathologie est complexe, faisant intervenir un ensemble de facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine sont utilisés dans les formes légères de lupus érythémateux disséminé, notamment lors des atteintes articulaires mineures. Leurs effets secondaires sont principalement digestifs, hépatiques, rénaux et cutanés. Profil épidémiologique clinique biologique et thérapeutique du lupus érythémateux systémique ( **Buxeraud , 2016** )

La corticothérapie est indiquée dans les poussées graves, elle est débutée par la perfusion d'un gramme de Méthylprednisolone (Solumédrol®) par voie veineuse en 90 minutes après vérification de la kaliémie et de l'ECG. Ces « bolus » sont délivrés pendant trois jours consécutifs, puis relayés par une corticothérapie orale.

La prednisone (Cortancyl®) est le corticoïde de référence. La posologie est de 1 mg/kg par jour dans les formes graves (glomérulonéphrite proliférative diffuse, thrombopénie, anémie hémolytique) et de 0,5 mg/kg par jour dans les sérites ( **Tanaka , 2006** )

### f. La polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie Auto-immune et inflammatoire chronique.

L'acteur principal est les lymphocytes B et les lymphocytes T et les cytokines TNFalpha, IL1,IL6,INF gamma qui ont un rôle d'amplificateur de la réaction inflammatoire dans la polyarthrite rhumatoïde.

Les cytokines ciblées par la biothérapie sont:Anti-TNF:infiximab ,adalimumabet et anercept. Anti-IL1: L'Anakinra (Kinetret®) est un antagoniste recombinant humain du récepteur de l'IL1, qui a prouvé son efficacité dans la PR.

Anti-IL6 : Tocilizumab qui neutralise l'effet de l'IL6 en bloquant son récepteur membranaire .

Chez les patients traités par les immunosuppresseurs telles que les anti- TNF- $\alpha$  fait redouter l'existence d'une tuberculose, la mise en évidence d'une réaction granulomateuse oriente vers une tuberculose ( **Testa, et al, 2014** ) .

### G .La sarcoïdose :

est une granulomatose systémique d'étiologie inconnue caractérisée par la formation de granulomes immunitaires au niveau des organes atteints. Elle se caractérise sur le plan anatomopathologique par un granulome épithélioïde gigantocellulaire sans nécrose caséuse.

Les organes les plus fréquemment touchés sont le système lymphatique médiastinal, les poumons, la peau et les yeux.

Le traitement est bien codifié dans la mesure où l'uvéïte de la sarcoïdose est le plus souvent corticosensible. En cas d'uvéïte corticodépendante, l'immunosuppresseur de première intention reste le

méthotrexate. Le recours aux anti-tumor necrosis factor- alpha est une alternative intéressante chez des patients dont la sarcoïdose oculaire est réfractaire aux immunosuppresseurs conventionnels. (Valeyre et al, 2005)

### 2.3. La technique ELISA

L'ELISA (enzyme linked immuno sorbent assay), également appelée EIA (enzyme immunoassay) est une technique de détection immuno-enzymatique qui repose sur la reconnaissance par un anticorps d'un antigène préalablement adsorbé sur un support plastique, elle est largement utilisée en raison de leur sensibilité souvent supérieure à celle des autres techniques (Terrier, Mouthom., 2016 )

- **ELISA sandwich**

Dans cette méthode l'anticorps est d'abord attaché au base de la plaque. Ensuite l'échantillon du test (antigène) est inséré dans le puits de la plaque, puis l'anticorps secondaire lié à l'enzyme est inséré dans les puits sur l'assiette.

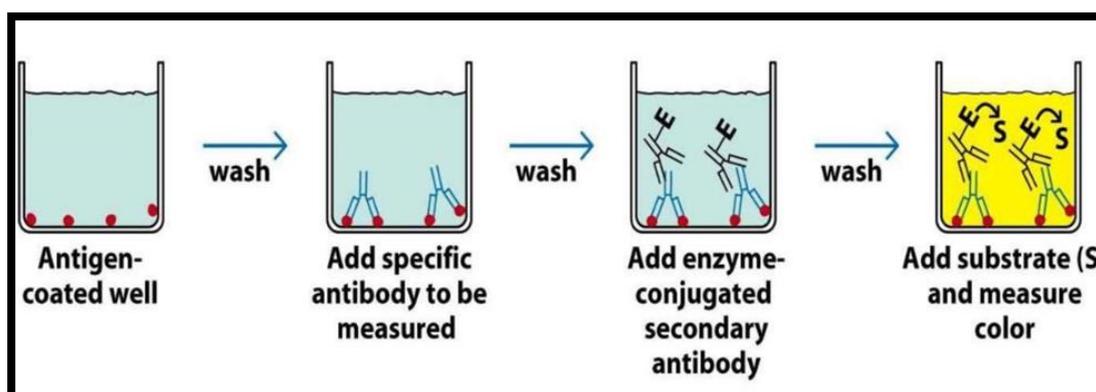


Figure 12 : Elisa sandwich (kuby immunology, 2007)

### 2.4. Mesure de la production d'interféron gamma par technique ELISA

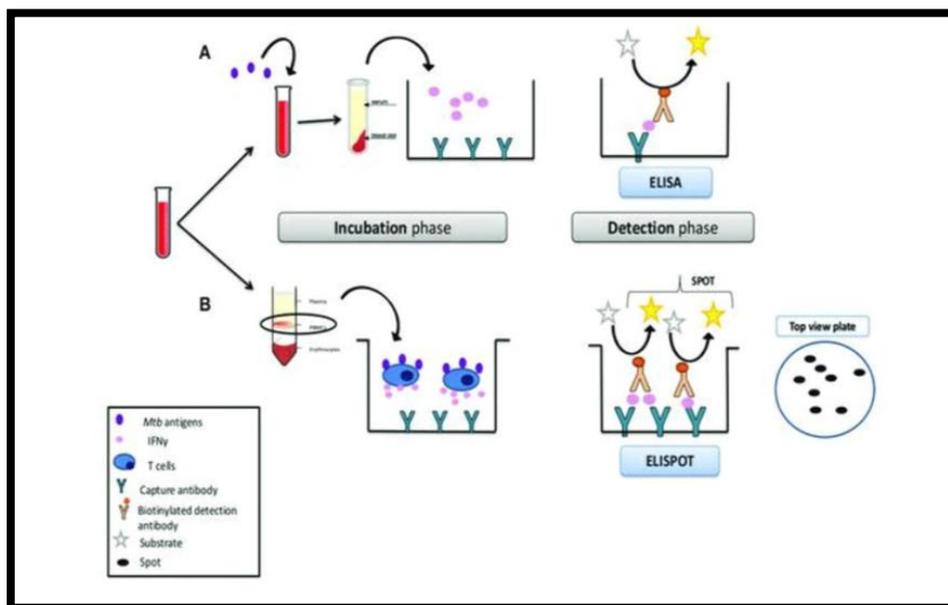
La technique immuno enzymatique de type ELISA est réalisée sur sang total, où la quantité d'IFN gamma produite par les lymphocytes T mis en contact avec les substrats antigéniques est mesurée dans les surnageants après incubation de sang ( Bumbacae, et al 2012 )

Le test Quantiferon®-TB Gold in-tube (QFT-GIT) utilise des substrats antigéniques pour stimuler les lymphocytes T et des peptides des antigènes ESAT-6, CFP-10 et TB7 , dans trois tubes chacun desquels est prélevé 1 ml de sang total.

- un tube « contrôle négatif » : réalisé sans aucun stimulus et équivalent à la mesure de bruit de fond.
- un tube « contrôle positif » : réalisé avec une substance mitogène, la phytohémagglutinine, qui stimule les lymphocytes T et montre ainsi que le système immunitaire fonctionne.

•un tube « antigène TB » dont les parois internes sont recouvertes de substrats antigéniques ( **Mack, et al ., 2009** )

Les résultats obtenus est soit positif (infection tuberculeuse probable), soit négatif (infection tuberculeuse improbable), soit indéterminé en fonction des valeurs données par les échantillons contrôles en UI/mL , un sujet est considéré comme étant infecté par *M. tuberculosis* si la quantité d'IFN gamma produite en réponse aux antigènes de *M. tuberculosis* est  $> 35$  UI/mL ( **Starke , 2014** )



**Figure 13 :** Test in vitro de libération de INF gamma de *Mycobacter*

***Chapitre II :***  
***Matériel et Méthode***

## II. Matériel et méthode :

### II.1. Objectif de l'étude :

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'intérêt du test QuantiFERON-TB Gold plus dans le diagnostic de la tuberculose latente (dans le cadre d'une biothérapie) et de la tuberculose extra-pulmonaire.

### II .2. Description de la population étudiée :

L'étude rétrospective et prospective à visée comparative sur une période de 06 ans de Mars 2018 à Juin 2023. Elle concerne les dossiers de 135 patients faisant le test de QuantiFERON TB gold pris en charge par le laboratoire central de biologie médicale de l'EPH de ROUIBA, Alger (unité d'immunologie).

en prenant soin de relever plusieurs critères : l'âge, et le sexe du patient, le service, des symptômes cliniques, et le résultat de test.

Notre population est divisée en deux groupes. Le premier groupe est pour un diagnostic de tuberculose latente (biothérapie) et le deuxième groupe est pour une suspicion d'une tuberculose extra pulmonaire.

Les données recueillies ont été analysées selon ces critères, et les graphiques ont été élaborés par le tableur Microsoft Excel 2017.

### Caractéristiques épidémiologiques de la population d'étude :

Les caractéristiques générales des patients sont résumées dans le tableau suivant :

Caractéristiques	Patients
Tranche d'âge	02-89 ans
Age moyen	45,5 ans
Nombre de femmes (%)	44 %
Nombre d'hommes (%)	56 %
Sexe-ratio	H/F= 1,33

**Tableau 3 :** Caractéristiques épidémiologiques de la population.

**II.3. Matériels et réactifs****II.3.1. Matériel utilisé :**

- Epicrâniennes.
- Coton pour la désinfection.
- Gants et garrot en plastique.
- Alcool chirurgical.
- Sparadrap.
- Pipettes réglables.
- Tubes héparines.
- Tubes de prélèvement sanguin QTF-Plus.
- Kit QTF-Plus ELISA.

**II.3.2. Appareillage :**

- Incubateur réglé à 37°C +/- 1°C.
- Centrifugeuse.
- Réfrigérateur.
- Laveur de microplaque.
- Lecteur de microplaque ELISA équipé d'un filtre de 450 nm.
- Logiciel QuantiFERON TB Gold Plus (Analysais Software Ver 2.7).

**II.3.3. Réactifs et solution :**

- Kit 2 plaques ELISA
- Bandelettes pour microplaques (12 x 8 puits) enduites d'anticorps monoclonaux IFN-g murins anti-humains
- Flacon standard IFN-g, lyophilisé
- Flacon diluant vert
- Concentré de conjugué 100x, lyophilisé
- Concentré de tampon de lavage 20x
- Solution de substrat enzymatique
- Solution d'arrêt d'enzyme
- Eau distillée

## II.4 Méthodologie :

### Les prélèvements sanguins :

1) **Les 135 prélèvements** ; sur tube Héparine 5ml ; ont été effectués au sein de notre laboratoire de biologie médicale de l'EPH de Rouïba durant la période allant du mois de janvier 2018 au mois de septembre 2023.

\*\* Remplir le tube de prélèvement de sang contenant de l'héparine de lithium avec un volume de 5 ml. (Tube à température ambiante).

\*\* Mélanger doucement afin de dissoudre l'héparine.

\*\* Déposer un volume de 1 ml dans chacun des 4 tubes QFT-Plus (centre de l'étiquette noire sur le tube).

2) **Agitation des tubes** : agiter les tubes en les secouant 10 fois et s'assurer que toute la paroi des tubes est tapissée de sang.

### 3) **Incubation** :

#### **a// Sur le site de prélèvement** :

\*\* Incuber les tubes (debout) à 37°C pour une durée de 16h à 24h

\*\* Envoyer les tubes au laboratoire dans une température comprise entre 4°C et 17°C.

\*\* Marquer les tubes comme incubés.

Conservation :

Les tubes QTF sont centrifugés, plasmas récupérés dans des tubes numérotés et étiquetés puis conservés dans un réfrigérateur pour être utilisés ultérieurement.

#### **II.4.1. Prélèvement sanguin**

Le test est réalisé sur un simple prélèvement veineux à l'aide d'une aiguille de calibre suffisant pour assurer un bon débit.

La quantité de sang prélevée (5 ml) est mise dans 2 tubes héparinés et sont mélangés doucement afin de dissoudre l'héparine.

La quantité du sang est réduite à (1ml) et mise par la suite dans 4 tubes (ne pas dépasser l'étiquette noire sur le tube), en respectant le l'ordre des couleurs (gris, vert, jaune, violet).

Les 4 tubes contenant les 3 peptides ESAT6, CFP-10, TB7.7

- Antigène TB1 conçu pour stimuler les lymphocytes CD4 = tube vert.
- Antigène TB2 conçu pour stimuler les lymphocytes CD4 et CD8 = tube jaune.
- Témoin positif avec mitogène = tube violet.
- Témoin négatif (Nil) = tube gris.



**Figure 14** : Tubes de prélèvement sanguin QFT-Plus.

Les 4 tubes sont agités par retournement une dizaine de fois (afin de mettre en contact les antigènes présents dans la paroi des tubes avec le sang) et incubés à 37°C pendant 16h à 24h puis centrifugés pendant 15 minutes à 2000 tours.

En cas de future utilisation, les 4 tubes sont conservés au frais à 25 C.

Après centrifugation, le surnageant obtenu est pipeté à l'aide d'une pipette et placé dans des puits de plaque Élixa.

#### **II.4.2. Mode opératoire :**

- Reconstituer l'IFN $\gamma$  standard (8 UI/ml) avec de l'eau déionisée /distillée dans un volume marqué sur la bouteille.
- Préparer la gamme standard (4 tubes notés S1, S2, S3 et S4).
- Ajouter 150 ul du diluent vert dans chaque tube.
- Ajouter 150 ul du standard dans le tube S1.
- Transférer 50 ul du tube S1 vers S2 et 50 ul du tube S2 vers S3.
- Reconstituer le concentré de conjugué 100x lyophilisé avec 300 ml d'eau déionisée /distillée
- Prendre un tube vide et préparer le conjugué concentré prêt à l'emploi dans le diluent vert

- Ajouter à chaque puits 50 µl de la solution conjuguée prête à l'emploi diluée 1/100.
- Ajouter 50 µl de standard ou de plasmas au niveau des puits correspondants.

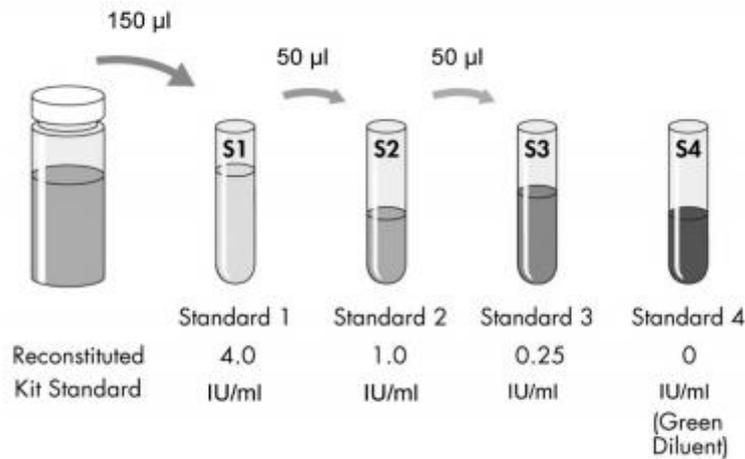


Figure 15 : Préparation de la courbe de standard.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1 N	3 N	5 N	7 N	9 N	S1	S1	13 N	15 N	17 N	19 N	21 N
B	1 TB1	3 TB1	5 TB1	7 TB1	9 TB1	S2	S2	13 TB1	15 TB1	17 TB1	19 TB1	21 TB1
C	1 TB2	3 TB2	5 TB2	7 TB2	9 TB2	S3	S3	13 TB2	15 TB2	17 TB2	19 TB2	21 TB2
D	1 M	3 M	5 M	7 M	9 M	S4	S4	13 M	15 M	17 M	19 M	21 M
E	2 N	4 N	6 N	8 N	10 N	11 N	12 N	14 N	16 N	18 N	20 N	22 N
F	2 TB2	4 TB1	6 TB1	8 TB1	10 TB1	11 TB1	12 TB1	14 TB1	16 TB1	18 TB1	20 TB1	22 TB1
G	2 TB2	4 TB2	6 TB2	8 TB2	10 TB2	11 TB2	12 TB2	14 TB2	16 TB2	18 TB2	20 TB2	22 TB2
H	2 M	4 M	6 M	8 M	10 M	11 M	12 M	14 M	16 M	18 M	20 M	22 M

Figure 16 : Configuration d'échantillons recommandée (22 tests par microplaque).

S1 (standard 1), S2 (standard 2), S3 (standard 3), S4 (standard 4)

1 N (échantillon 1. Plasma de valeur zéro), 1 TB1 (échantillon 1. Plasma TB1),

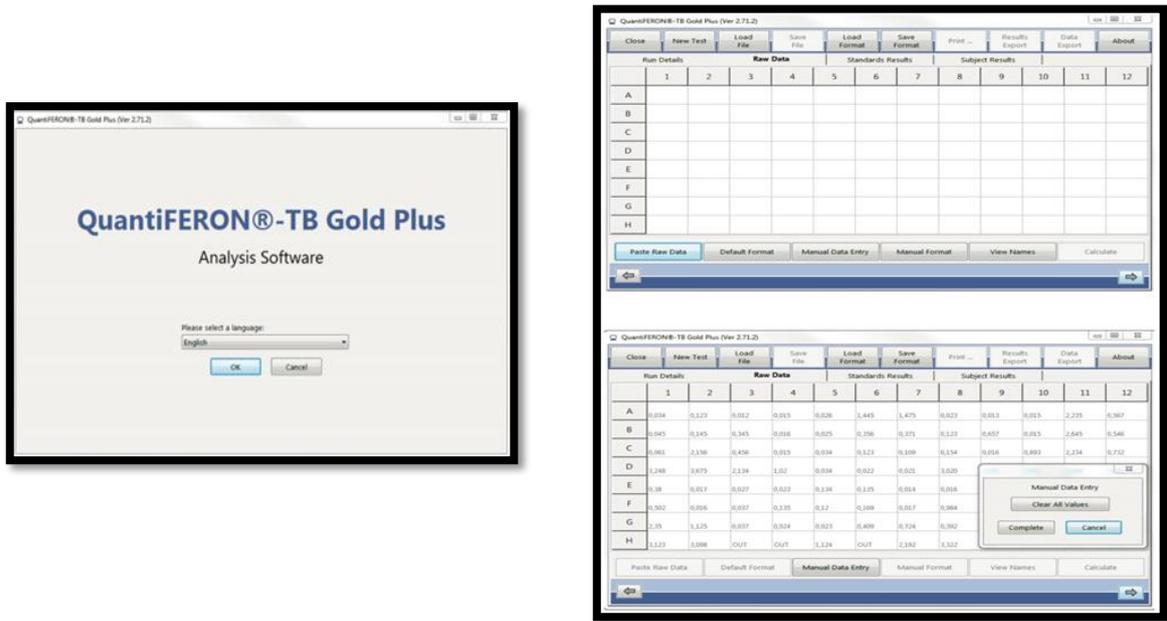
1 TB2 (échantillon 1. Plasma TB2), 1 M (échantillon 1. Plasma mitogène)

- Couvrir la plaque puis agiter pendant 1 min sur un agitateur de microplaque et incuber 2 h à température ambiante à l'obscurité.
- Diluer la solution de lavage au 1/20 dans de l'eau déionisée /distillée.
- Faire 6 lavages (400 µl par puit par lavage).
- Ajouter 100 µl substrat de l'enzyme par puit.
- Couvrir et agiter la plaque sur un agitateur de microplaque.

- Incuber 30 min à température ambiante.
- Ajouter 50 µl solution stop par puits.
- Mesurer la densité optique (DO) de chaque puits à l'aide d'un lecteur de microplaque équipé d'un filtre 450 nm et d'un filtre de référence de 620 nm à 650 nm. Les valeurs DO sont utilisées pour calculer les résultats.

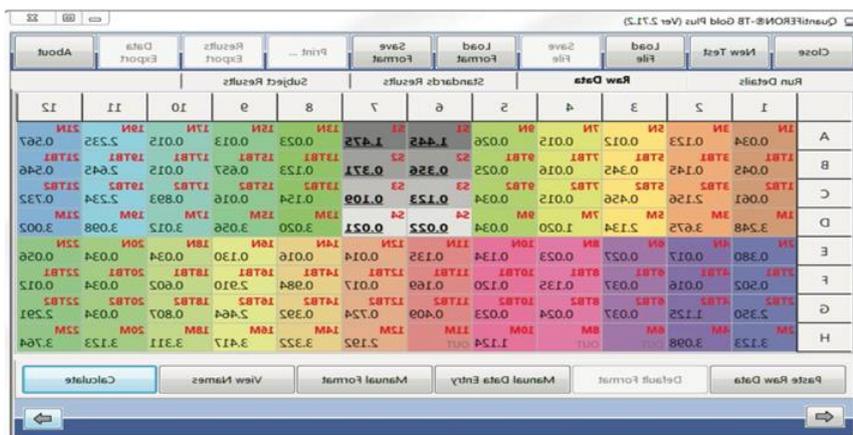
**II.4.3. Lecture des résultats**

- Entrer les valeurs DO dans le logiciel.



**Figure 17 :** Logiciel d'analyse QuantiFERON TB Gold plus

- Comparer les échantillons des patients avec les normes du logiciel



**Figure 18 :** Comparaison des données

- Établir la courbe standard avant d'interpréter les résultats des échantillons.

La courbe standard est utilisée pour calculer une valeur (IU/ml d'IFN- $\gamma$ ) pour les échantillons de chaque patient. Le logiciel multiplie la valeur de l'échantillon de plasma calculé à partir de la courbe standard par le facteur de dilution attribué à l'étape de mise en forme de l'échantillon ; sur la base de ces valeurs, le résultat (concentration d'IFN- $\gamma$ ) pour chaque patient est rapporté.

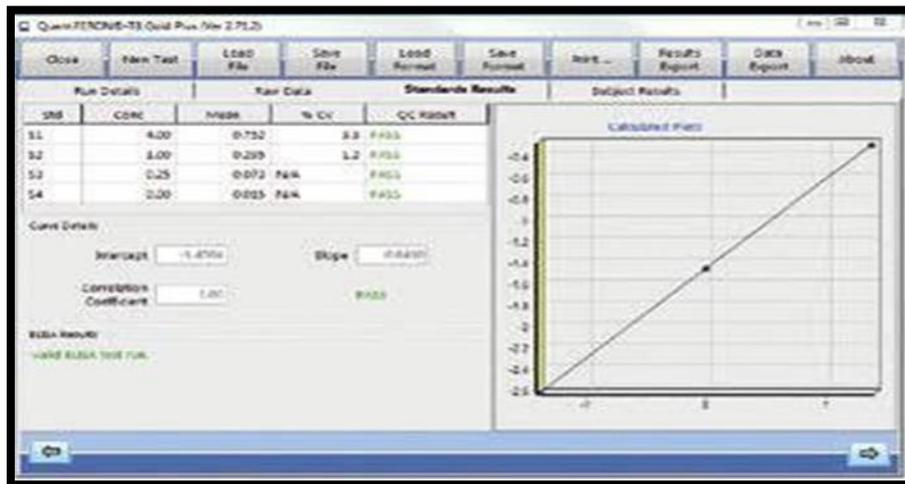


Figure 19 : Courbe standard

- Affichage des résultats puis établir le rapport final.

Subject ID	Nil	TB1	TB2	Mitogen	TB1-Nil	TB2-Nil	Mitogen-Nil	Result
ID 7	0.03	0.03	0.03	2.83	0.00	0.00	2.80	NEGATIVE
ID 8	0.04	0.31	0.05	> 10#	0.27	0.01	> 10#	NEGATIVE
ID 9	0.05	0.05	0.07	0.07	0.00	0.02	0.02	INDETERMINATE
ID 10	0.31	0.27	0.04	3.14	-0.04	-0.27	2.83	NEGATIVE
ID 11	0.31	0.39	1.04	> 10#	0.08	0.73	> 10#	POSITIVE
ID 12	0.03	0.03	1.94	6.53	0.00	1.91	6.50	POSITIVE
ID 13	0.04	0.28	0.36	9.27	0.24	0.32	9.23	NEGATIVE
ID 14	0.03	2.72	0.99	> 10#	2.69	0.96	> 10#	POSITIVE
ID 15	0.02	1.75	0.03	9.40	1.73	0.01	9.38	POSITIVE
ID 16	0.30	8.91	7.42	> 10#	8.61	7.12	> 10#	POSITIVE
ID 17	0.03	0.03	2.44	9.25	0.00	2.41	9.22	POSITIVE
ID 18	0.07	1.59	2.19	> 10#	1.52	2.12	> 10#	POSITIVE
ID 19	6.67	8.02	6.67	9.54	1.35	0.00	2.87	NEGATIVE

**QuantIFERON® -TB Gold Plus Results**  
 Run Date: Monday 25 August 2014  
 Operator:  
 Run Number: Assay 1  
 Kit Batch Number: XXXXXXXXX

Valid ELISA test run.

Subject ID	Nil	TB1	TB2	Mitogen	TB1-Nil	TB2-Nil	Mitogen-Nil	Result
ID 1	0.32	0.03	0.49	> 10#	-0.29	0.17	> 10#	NEGATIVE
ID 2	0.04	0.00	0.13	> 10#	0.00	0.08	> 10#	NEGATIVE
ID 3	0.03	0.02	0.04	> 10#	-0.05	0.01	> 10#	NEGATIVE
ID 4	0.03	0.03	0.03	> 10#	0.00	0.00	> 10#	NEGATIVE
ID 5	0.21	0.03	0.02	> 10#	-0.18	-0.19	> 10#	NEGATIVE
ID 6	0.05	0.10	0.15	> 10#	0.11	0.03	> 10#	NEGATIVE
ID 7	0.04	7.69	7.14	> 10#	7.40	7.10	> 10#	POSITIVE
ID 8	0.08	0.07	0.09	> 10#	-0.01	0.01	> 10#	NEGATIVE
ID 9	0.11	0.04	0.03	> 10#	-0.17	-0.18	> 10#	NEGATIVE

Valeur zéro (UI/ml)	TB1 moins valeur zéro (UI/ml)	TB2 moins valeur zéro (UI/ml)	Mitogène moins valeur zéro (UI/ml)*	Résultat de QFT-Plus	Rapport/interprétation
≤ 8,0	≥ 0,35 et ≥ 25 % de la valeur zéro	Tous	Tous	Positif <sup>†</sup>	Infection à <i>M. tuberculosis</i> probable
	Tous	≥ 0,35 et ≥ 25 % de la valeur zéro			
	< 0,35 OU ≥ 0,35 et < 25% de la valeur zéro		≥ 0,5	Négatif	Infection à <i>M. tuberculosis</i> improbable
			< 0,5	Indéterminé <sup>‡</sup>	Impossible de déterminer la probabilité d'une infection par <i>M. tuberculosis</i>
> 8,0 <sup>§</sup>	Tous				

**Tableau 04 :** Interprétation des résultats de QFT-Plus.

***Chapitre III :***  
***Résultats et discussions***

### III. Résultats et discussions

#### III.1. Résultats

##### Analyse descriptive de la population :

Nous décrivons les différentes caractéristiques des 135 patients inclus dans l'étude.

##### III.1.1. Selon le sexe

Notre population est composée de 76 hommes, soit 56% de la population étudiée, et 59 femmes, soit 44%, avec un sexe ratio de 1,33%.

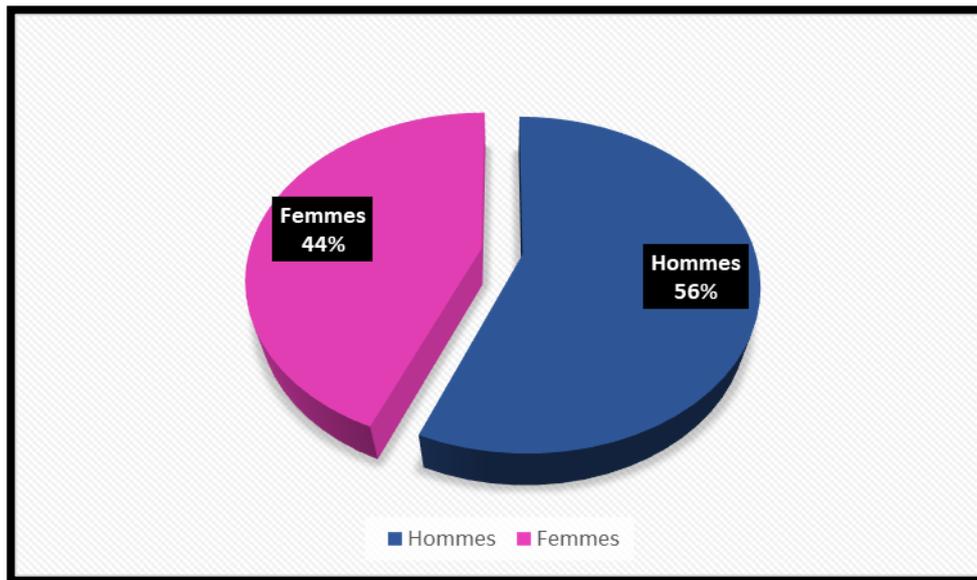
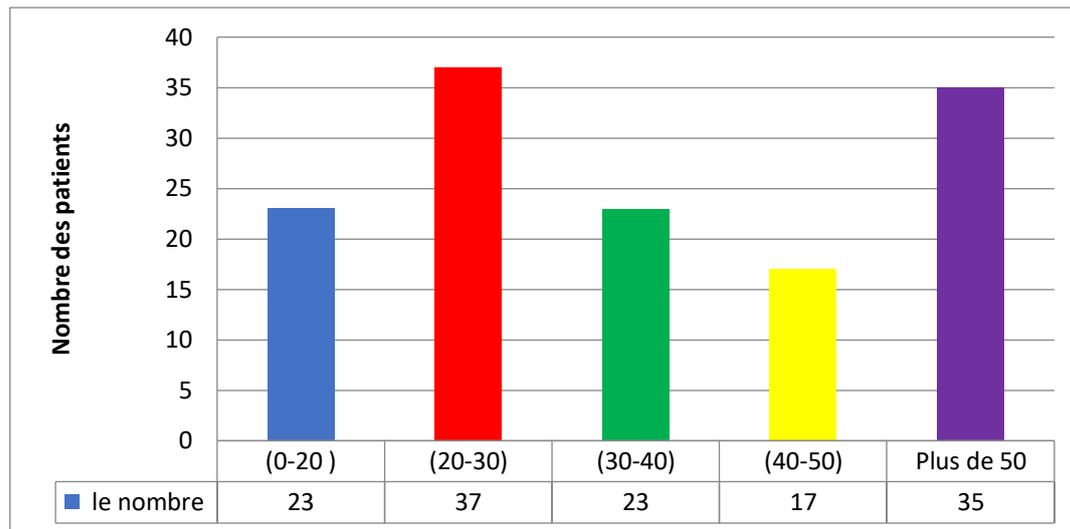


Figure 20 : Répartition des patients selon le sexe

##### III.1.2. Selon la tranche d'âge :

Les extrêmes d'âge de notre série allant de 02 à 89 ans avec une moyenne d'âge de 45,5 ans, la majorité des cas appartiennent à la classe d'âge [20-30[.



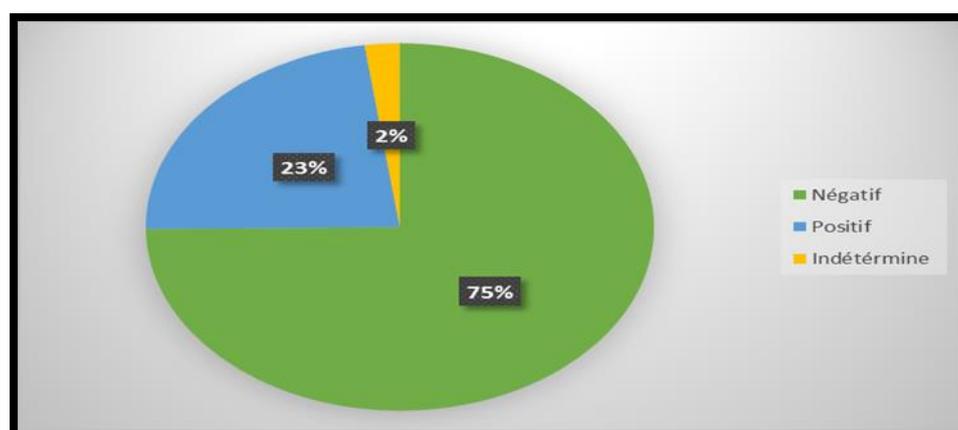
**Figure 21** : Répartition des patients selon la tranche d'âge

### III.1.3. Résultats du test QTF TB Gold Plus :

Dans le cas de notre étude, la majorité des patients soit 75.81% ont obtenus un résultat négatif, écartant le diagnostic d'une tuberculose extra-pulmonaire et ITL. Ils sont majoritairement âgés de moins de 60 ans tant dis que 13 d'entre eux ont plus de 60 ans.

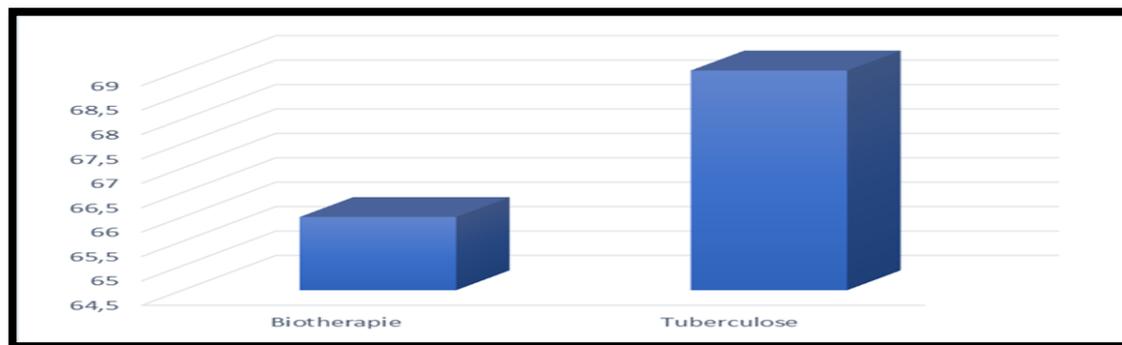
Cependant un faible pourcentage de patients soit (22.96%) (n=3) ont été testé positifs à une potentielle ITL ou tuberculose extra-pulmonaire. 19 patients d'entre eux sont des hommes, 12 femmes et une bonne partie d'entre eux (n=22) sont âgés de moins de 60 ans.

Nous avons noté également qu'une minorité de patients soit (2.22%) ont obtenu un résultat indéterminé au test QTF TB gold Plus.



**Figure 22** : Répartition des patients selon le résultat du test QTF TB Gold Plus

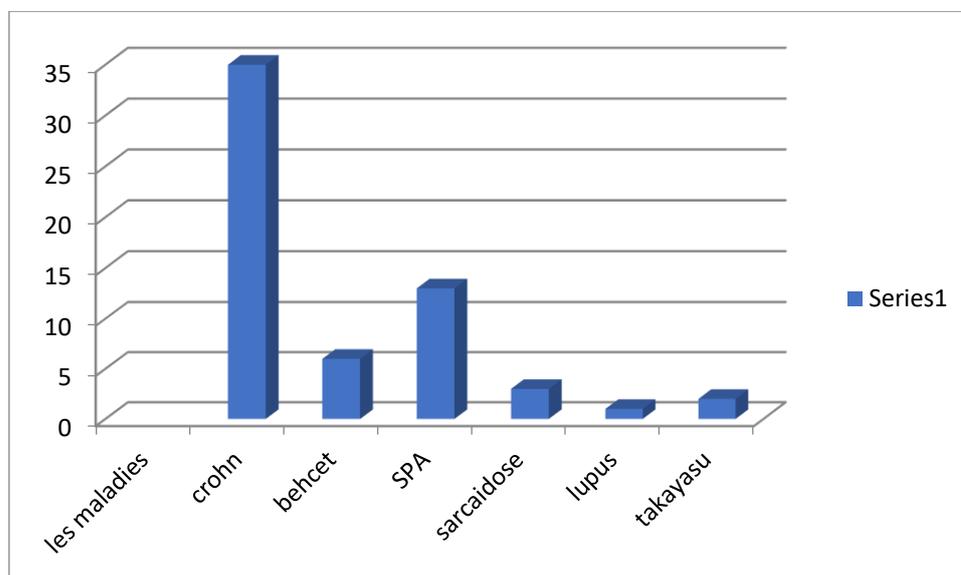
**Nous avons divisé notre population d'étude en deux groupes selon le motif du dépistage :**  
69 d'entre eux pour une suspicion d'une tuberculose extrapulmonaire.



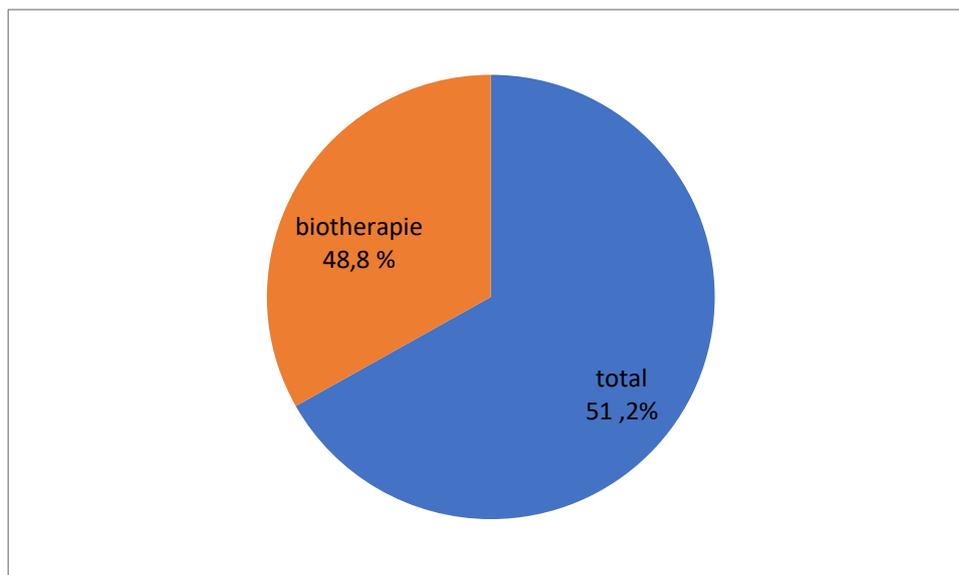
**Figure 23 :** Répartition selon l'objectif du test

**Groupe 1 : Dépistage d'une ITL pour une éventuelle Biothérapie :**

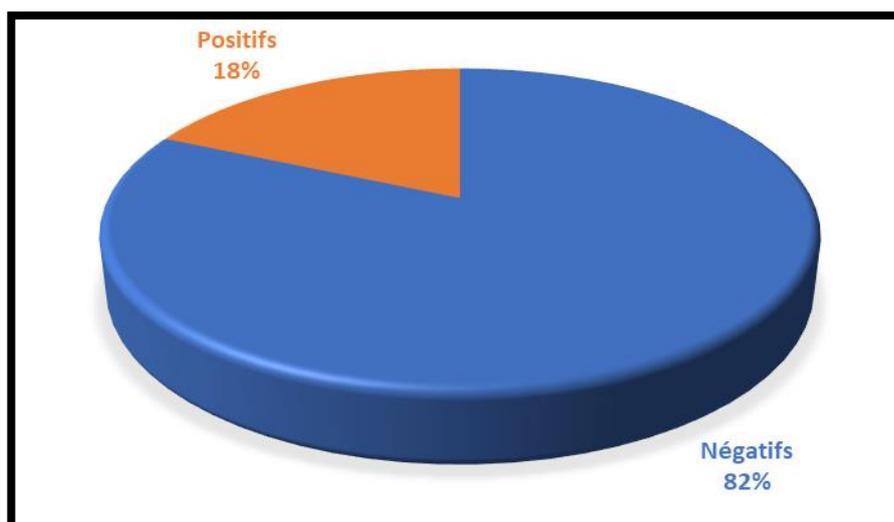
La maladie de crohn est la pathologie la plus fréquente dans ce groupe avec un pourcentage de 25,92% dont la majorité d'entre deux ont été testé négatifs au test QTF, suivis de la spondylarthrite ankylosante avec un taux de 9,62%.



**Figure 24 :** Les pathologies du groupe 1.



**Figure 25 :** Répartition des patients selon la suivis de la biothérapie



**Figure 26 :** Répartition des résultats pour les patients pour le diagnostic de tuberculose latente.

**Groupe 2 : Dépistage d'une Tuberculose extra-pulmonaire :**

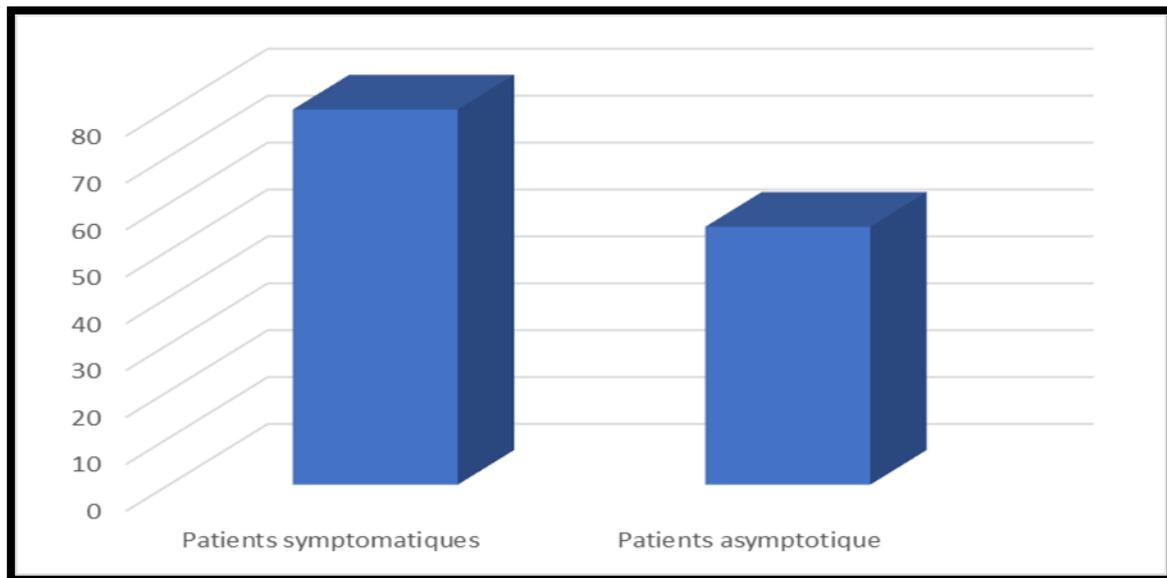
69 de nos patients soit 51.11% ont réalisé le test QTF TB gold non pas pour le dépistage d'une ITL mais pour le diagnostic d'une tuberculose extra-pulmonaire « maladie ». Ces derniers ne présentent aucune maladie chronique.

Durant notre étude nous avons remarqué qu'en addition a certaines maladies chroniques, la majorité des patients suspectés de tuberculose extra pulmonaire présentaient des symptômes cliniques, et une

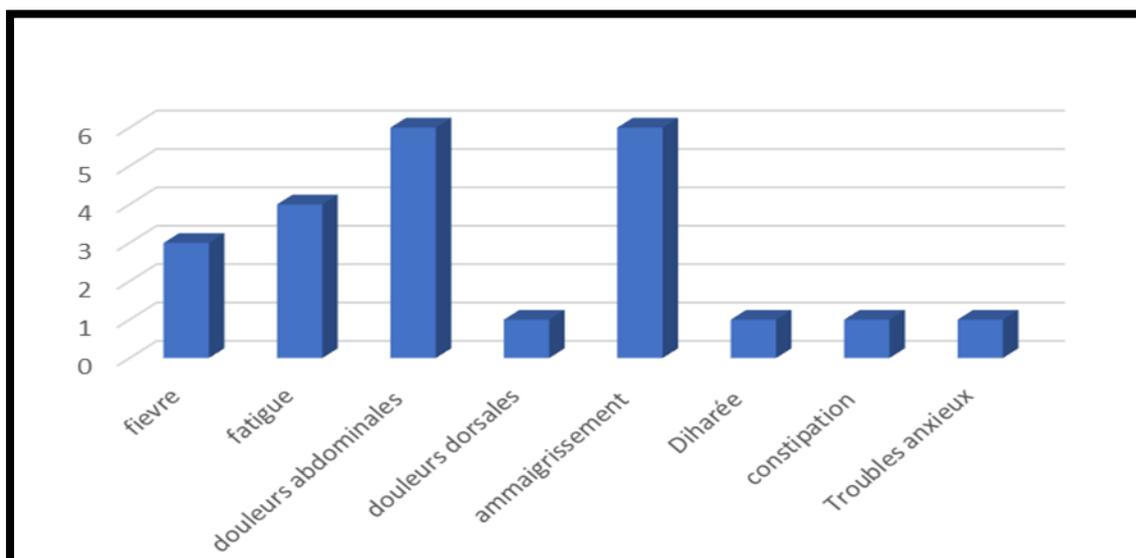
bonne partie d'entre eux ont répondu positifs au test QuantiFERON TB gold, principalement ceux avec des essoufflements et de la toux.

Les signes cliniques cardinaux répertoriés dans ce groupe étaient ; les douleurs abdominales (27%), l'amaigrissement (27%), la fatigue (18%) et la fièvre (14%).

Des signes cliniques moins fréquents ont été signalés dont les manifestations digestives type diarrhée et constipations (05%) ainsi que les douleurs dorsales (04%).



**Figure 27 :** Répartition des patients selon les symptômes



**Figure 28 :** Répartition des patients selon les manifestations cliniques.

**Cas clinique :** Un enfant âgé de 7 ans, suivi au service de ..... Pour la prise en charge d'une uvéite suite à une baisse brutale de l'acuité visuelle, les médecins ont suspecté la tuberculose extra-pulmonaire (oculaire) « Uvéite tuberculeuse » et ont demandé la réalisation du test Quanti FERON TB Gold plus qui est revenu positif, l'enfant a été mis sous traitement antituberculeux et l'évolution été favorable.

### III.2. Discussion

Dans cette étude rétrospective prospective nous avons étudié la distribution de tuberculose extra-pulmonaire en fonction du test quantifierons TB gold demandée pour les patients sur une période de 06 ans de 2018 au 2023 sur un échantillon de 135 sujets.

Le dépistage de la TB a été réalisé à l'aide du test QTF TB Gold Plus chez 135 patients entre 2018 et 2023. Il a permis le diagnostic d'ITL dans 18% (.../66) des cas, celui de tuberculose extra-pulmonaire dans .....% (...../69) des cas, et a établi un dépistage négatif pour 75%(...../135) des cas.

Durant notre étude, nous avons remarqué une large prédominance masculine avec un pourcentage de 56% d'hommes comparé à 44% de femmes. Nos résultats sont conformes aux études préalables, disant que les hommes sont les plus touchés par la TBE que les femmes. Citant à titre d'exemple les études de Christian Kakisingi Ngama et *al*, 2014, où la prédominance masculine a été observée avec un pourcentage de 58,78% contre 41,25% de femmes.

La tranche d'âge dominante lors de notre étude est celle des trentenaires avec un taux de 29%. Nos résultats sont en adéquation avec les recherches de Gaspard Tékpá et *al*, publiées dans Pub Med en 2019, citant que la moyenne d'âge d'un total de 220 patients était de 35,69 ans avec des extrêmes de 16 et 75 ans.

Concernant nos résultats, la majorité de nos patients ont un résultat négatif au test QTF TB gold (75%), (23%) de résultats positifs et 2% de résultats indéterminés. Tout comme le montre l'étude rétrospective longitudinale de Constance Bralier, 2013 menée sur une durée de 5 ans, le test était négatif chez 195 patients sur un total de 263 (74,%) , positif chez 50 autres (19%) et indéterminé chez 18 (6,8%)

Durant notre étude nous avons également noté que la majorité des patients effectuant le test QTF TB gold pour biothérapie anti TNF étaient atteints de la maladie de Crohn. Comme le montre les études de David S Rampton, 2005, la tuberculose extra-pulmonaire est l'une des complications les plus graves de l'utilisation de l'infliximab et cette dernière peut survenir dans les trois premiers mois du traitement et peut dans certains cas être fatale, comme le cas d'une patiente de 39 ans présentant une maladie de Crohn sévère traitée par infliximab et ayant une TBE disséminée citée dans les études de R. Bouchentouf et *al*, 2014.

Les patients atteints d'une spondylarthrite ankylosante et effectuant le test QTF TB gold occupent la deuxième place après la maladie de Cohn avec un pourcentage de 9,62%.

Comme le soulignent les études de chu Oiciang et *al*, 2020, utilisant des modèles de cox afin de déterminer les facteurs de risque de tuberculose sur 2984 patients atteints de SPA provenant de 11 centres de rhumatologie, que l'incidence de la tuberculose était plus élevée chez ces patients-là, et que le traitement par glucocorticoïdes au-delà de 6 mois et le traitement par infliximab augmente le risque de TBE.

Nous avons également souligné l'aspect clinique de nos patients, avec un pourcentage élevé d'amaigrissement et de douleurs abdominales mais aussi de fièvre, sueur nocturne, fatigue, toux, constipation et diarrhée. Nous nous référons une seconde fois aux études de Tékpá et *al*, 2019 qui compte plus de 91% d'amaigrissement, 40% de douleurs abdominales, 7,81% de patients avec un toux chronique, 10% diarrhée et 3% de constipation.

Dans notre étude la population est divisée en deux groupes :

- le premier est pour le diagnostic du tubercule latente avant de commencer la biothérapie dans les cas des pathologies tels que Crohn ,SPA ..etc .

La biothérapie est à la base des immunosuppresseurs tels que l'anti-TNF $\alpha$ , notons que le TNF  $\alpha$  joue un rôle très important dans l'immunité anti-tuberculose (dans le maintien de granulome) ,ça veut dire que la prise des anti-TNF a un effet négatif sur la tuberculose latente et dans ce cas il capable de transformer la tuberculose latente en tuberculose maladie .

Nous avons obtenu des résultats négatifs 82%, ce qui signifie l'absence d'une tuberculose latente alors dans ce cas les patients vont commencer directement la biothérapie, 18% Des résultats positifs alors dans ce cas les patients vont d'abord commencer un traitement de tuberculose latente pendant 3 mois ou 6 mois et après vont passer au biothérapie.

- le deuxième groupe est dans le cas d'une suspicion d'une tuberculose extrapulmonaire a cause des plusieurs symptômes tels que les douleurs abdominales, diarrhée c'est un suspicion de présence d'une tuberculose digestive.

# *Conclusion*

La biothérapie est l'un des traitements les plus efficaces utilisé pour traiter les maladies auto-immunes. Cependant, toutes infections latentes peuvent venir entraver le processus de cette dernière.

L'étude rétrospective effectuée sur 135 patients réalisant le test quantifierons, colligés au service d'immunologie nous a montré que le test Quantifierons tb gold reste la méthode de référence pour la détection de tuberculose latente.

Nos résultats d'étude sur la tuberculose extra pulmonaires ont similaires à ceux de la littérature.

Il est maintenant évidant que la maladie prédomine beaucoup plus les hommes que les femmes et que les trentenaires ont un risque plus accru de développer une tuberculose latente.

Cette étude nécessite d'être poursuivie dans le but de mieux cerner l'organe le plus exposé a la tuberculose extra pulmonaire et cela en effectuant une étude statistique complète.

# *Références Bibliographiques*

**A**

- Alihalassa,S.,2018. Comprendre l'épidémiologie de la tuberculose en Algérie . Revues des maladies respiratoire 35,234-235 .
- Andersen,P., Munk,ME., Pollock ,JM.,Doherty,TM.,2000. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet 356,1099-104.
- Antoine Villemin,J.,1868. Études sur la tuberculose: preuves rationnelles et expérimentales de sa spécificité et de son inoculabilité.640 pages.
- Aubry,P.,Gaüzère,B., 2018.Tuberculose Actualités 2018. Institut de Médecine Tropicale.

**B**

- Bdioui,F.,2013.Anti-TNF $\alpha$  et tuberculose.Hegel 3, 106-115.
- Benchekroun,A.,el Alj ,HA., Essayegh ,H., Zannoud ,M., Nouini, Y., Marzouk, M., Faik, M.,2003.Vaginoplasty with sigmoid graft: report of 3 cases. Ann Urol 37,296-8.
- Berche,P.,2007. Une histoire de microbes .Montrouge , John Libbey Eurotext,300 pages.
- Boulahbal,F., Chaulet,P.,2004.La tuberculose en Afrique  
Épidémiologie et mesures de lutte.Med Trop 64 ,224-228.
- Bumbacea,D., Arend ,SM., Eyuboglu ,F., Fishman ,JA., Goletti ,D., Ison ,MG., Jones ,CE., Kampmann, B., Kotton, CN., Lange ,C., Ljungman, P., Milburn, H., Morris ,MI., Muller, E., Muñoz, P., Nellore ,A., Rieder ,HL., Sester,U.,Theodoropoulos ,N., Wagner ,D., Sester, M.,2012.The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. Eur Respir J 40,990-1013.

**C**

- Calmette ,A .,Guérin, C., Nègre, L .,Boquet,A.,1926. Prémunition des nouveau-nés contre la tuberculose par le vaccin BCG ( 1921 à 1926 ) . Ann Inst Pasteur 40 ,89-133 .
- Camille LOCHT , La Société Française de Microbiologie , 2022.
- CISSE , BHIGJEE , PADAYACHEE , 2007.
- Comité régional de l'Afrique , 66. ( 2016 ) . Cadre pour la mise en œuvre de la « < stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose » dans la Région africaine au cours de la période 2016-2020 .
- Cook-Moreau,J.,Mehring,M.,Buxeraud ,J.,Juvin,S., 2016.L'essentiel sur les vaccins.Actualités Pharmaceutiques 55,16-22.

**D**

- Dauvergne,C., Carenity , 2021.
- Delerome,V , Ecole Doctorale des Sciences Chimiques , Aix - Marseille , 2012.
- Denis,F.Perronne,C.,2004. Mycobacterium tuberculosis et mycobactéries atypiques . Elsevier, 298.
- Denis,F.Perronne,C.,2004. Mycobacterium tuberculosis et mycobactéries atypiques . Elsevier, 298.

**F**

- Fuller,CL.,Flynn,JL.,Reinhart,TA .,2003.In situ study of abundant expression of proinflammatory chemokines and cytokines in pulmonary granulomas that develop in cynomolgus macaques experimentally infected with Mycobacterium tuberculosis.Infect Immun 71,7023-34.

**G**

- Gerszten,RE.,Garcia-Zepeda, EA.,Lim, YC., Yoshida, M., Ding, HA., Gimbrone ,MA Jr., Luster ,AD., Luscinskas, FW., Rosenzweig, A.,1999. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions.Nature 398,718-23.

- Goulding,JN.,Stanle,J., Saunders,N., Arnold,C.,2000 .Genome-Sequence-Based Fluorescent Amplified-Fragment Length Polymorphism Analysis of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 38,1121-1126.

## H

- Hablani,N.,Mhiri,MS,Graies,KT., Gharbi, HJ., Journal de radiologie , 2005.
- Hamzaoui,G.,Amro,L.,Sajiai,H.,Sarhane,H.,Moumen,N.,Ennezari,A.,Alaoui Yazidi, A.,2014.Tuberculose ganglionnaire: aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques, à propos de 357 cas.Pan Afr Med J 19, 157.
- Haoues,M.Essafi,M.,2012.Le macrophage:chef d'orchestre de l'immunité anti-tuberculose. Archs Inst Pasteur Tunis 89,3-21.
- Houben,EN .,Nguyen ,L.,Pieters,J.,2006.Interaction of pathogenic mycobacteria with the host immune system.Curr Opin Microbiol 9,76-85.

## L

- Lacht , C.,2016.La tuberculose, une histoire toujours d'actualité. med sci 32,535-536.

## M

- Mack ,U., Migliori ,GB., Sester, M., Rieder ,HL., Ehlers ,S., Goletti, D., Bossink ,A., Magdorf, K., Hölscher, C., Kampmann, B., Arend,SM., Detjen ,A., Bothamley, G., Zellweger ,JP., Milburn ,H., Diel ,R., Ravn ,P., Cobelens ,F., Cardona, PJ., Kan, B., Solovic, I., Duarte ,R., Cirillo, DMC.,Lange,TBNET.,2009.LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J 33,956-73.
- Majid,J.,Cherif,J.,Ben Salah,N.,Toujani,S.,Ouahchi,Y.,Zakhama,H.,Louzir,B.,Mehiri-Ben Rhouma,N.,Beji,M.,2015. Épidémiologie de la tuberculose.Revue de Pneumologie Clinique 71,67-72.
- Mazza-Stalder,J.,Nicod,L., Janssens,JP.,2012. Extrapulmonary tuberculosis.Revue des Maladies Respiratoires 29, 566-578.
- Moufid,F., Oulali ,N.,El Fatemi ,N., Gana,R.,Maaqili,R., Bellakhdar,F.,2012.,Pan African Medical Journal 56, ISSN 1937-8688.

## R

- Rafiqi,K.,Gbané-Koné,M .,Koné,S.,Ouali,B.,Jean -Mermoz Djaha, K.,Akoli,EO., Nseng Nseng,I.,Eti,E., Daboiko, JC., Touré,SA., Kouakou, NM.,2014.La tuberculose des os du pied: à propos de deux cas.Médecine et Chirurgie du Pied 30, 62-66.
- Ramakrishnan,L.,2012. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis.Nat Rev Immunol 12 , 352-66.
- Reyt,V.,2018.La maladie de Crohn . Actualités Pharmaceutiques 57,13-15.

## S

- Saadoun,D., Lambert ,M., Mirault ,T., Resche-Rigon ,M., Koskas ,F., Cluzel ,P., Mignot, C., Schoindre ,Y., Chiche, L., Hatron, PY., Emmerich ,J., Cacoub ,P.,2012. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. Circulation 125,813-9.
- Saunders ,BM.,Britton,WJ.,2007.Life and death in the granuloma .Immunol Cell Biol 85, 103-111 .
- Starke JR.,Committee On Infectious Diseases.,2014. Interferon- $\gamma$  release assays for diagnosis of

tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics* 134,1763-73.

•Strouhal,E- *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie*, 1987.

## T

•Tanaka ,Y.,2006.Anti-CD20 and other novel biotherapies for systemic lupus erythematosus.*APLAR Journal of Rheumatology* 9, 413-418.

•Tantaoui,H , Nassar,K, Janani ,S.,2021.Modification de la décision du traitement anti-ostéoporotique après réalisation de la VFA.*Revue de rhumatisme* 88,308.

•Terrier,B., Mouthom ,L.,2006. les auto anticorps en pratique clinique , revue des maladies respiratoires 23,743-745.

•Testas,K .,Slimani ,S.,Djehader,L., 2014.Biothérapie et polyarthrite rhumatoide . *Batna J Med Sci* 1, 34-37.

•Toossi,Z.,2000.The inflammatory response in Mycobacterium tuberculosis infection.*Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*48,513-9.

## V

•Valeyre, D.,Nunes, H., Duperron, F., Soler, P., Kambouchner ,M.,Brauner, M., 2005.*Sarcoidosis.EMC-Pneu* 3,147-164.

•Valone ,SE.,Rich ,EA.,Wallis ,RS., Ellner ,JJ.,1988. Expression of tumor necrosis factor in vitro by human mononuclear phagocytes stimulated with whole Mycobacterium bovis BCG and mycobacterial antigens. *Infect Immun* 56,3313-5.

# *Les Annexes*

## Annexe 1 : Matériel



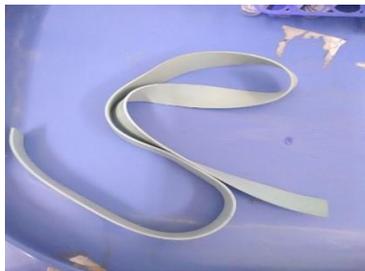
Gel Hydroalcoolique



Coton



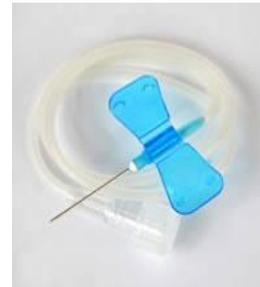
Plaquette



Garrot en plastique



Kit test QTF TB gold



Epicrânienne



Sparadraps



Gants



Pipette

## Annexe 2 : Appareillage



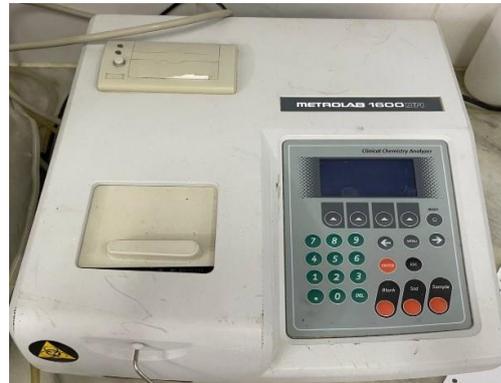
Centrifugeuse



Réfrigérateur



Incubateur



Élisa Reader

### Annexe 3 : Réactifs et solution



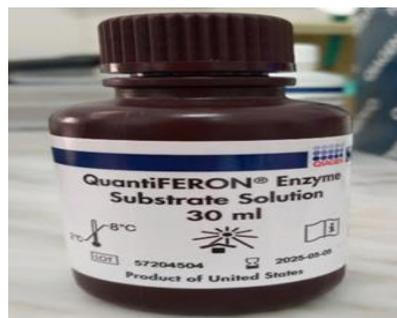
Flacon de standard interféron



Tampon de lavage gamma lyophilisée



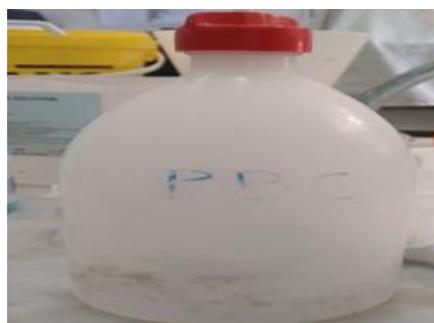
Diluant vert



Solution de substrat enzymatique



Solution d'arrêt enzymatique



Eau distillée

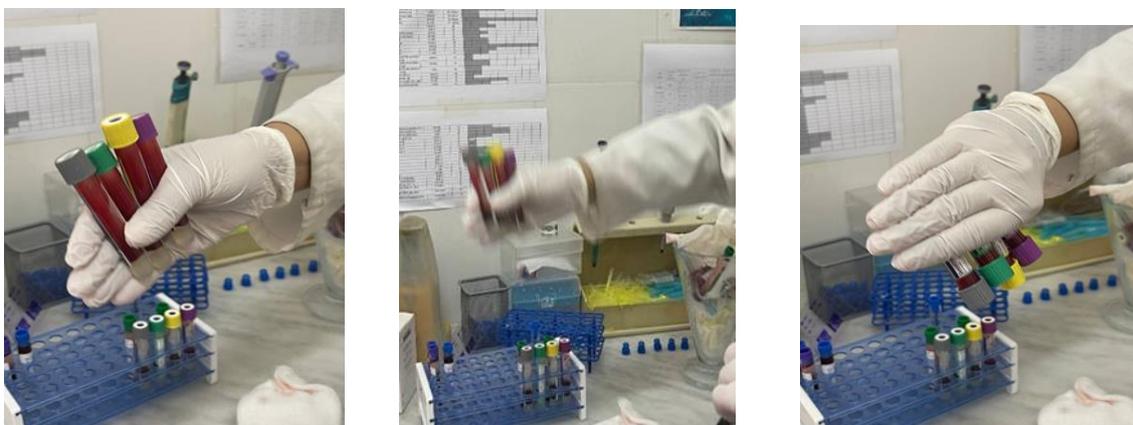
#### Annexe 4 : Etapes de réalisation du test QTF TB gold



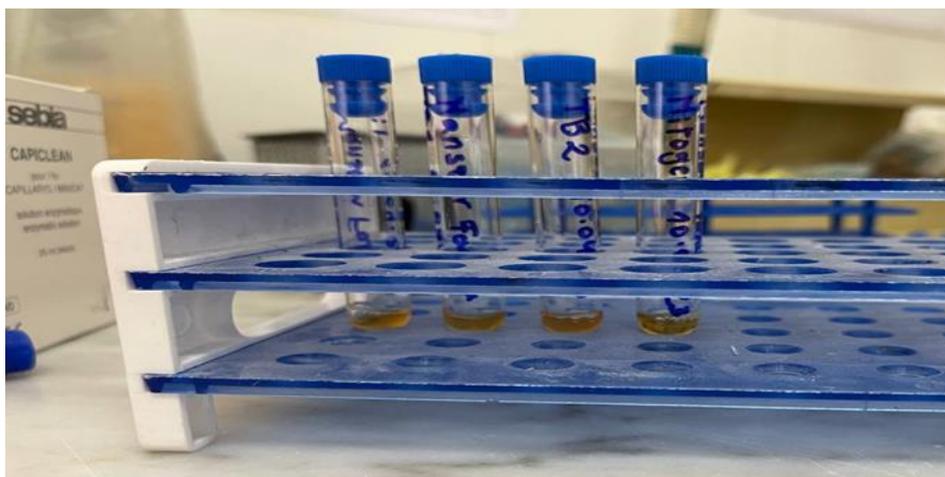
**Figure 01** : prélèvement de 1ml de sang total



**Figure 02** : les quatres tubes du test QTF TB gold



**Figure 03** : agitation des tubes du test



**Figure 05** : surnageant obtenu

## الملخص :

يبقى مرض السل إلى يومنا هذا من الأمراض المعدية والخطيرة في العالم ،تسببه بكتيريا تسمى *Mycobacterium tuberculosis* او كما تدعى أيضا bacille de koch ينتقل بشكل أساسي عن طريق الجو ليصيب الرئتان وكذلك أعضاء اخرى في الجسم . هناك عدة وسائل لتشخيص هذا المرض من بينها LIDR وهي تقنية بسيطة غير مكلفة ولكنها غير كافية لتشخيص المرض مما يتطلب استعمال اختبار QuantiFERON TB Gold مما سيسمح هذا الأخير بقياس كمية IFN gamma المحررة في الدم من طرف خلايا الجسم الدفاعية وبالتالي تشخيص الإصابة بمرض السل الكامن وتحديد العلاج البيولوجي اللازم لكل حالة من المرضى .

الكلمات المفتاحية :مرض السل ،بكتيريا الميكوبلاكتيريوم , اختبار QuantiFERONS TB Gold

العلاج البيولوجي ، IFN gamma

## Résumé :

La tuberculose reste à ce jour une maladie microbienne contagieuse et mortelle dans le monde due à une bactérie *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de koch, transmet principalement par voie aérienne. Infecte les poumons et aussi d'autres Organes de l'organisme.

il existe plusieurs moyens de diagnostic de cette maladie , parmi elle on trouve LIDR qui est une technique simple et rapide non couteux mais elle est insuffisante de faire le diagnostic de la tuberculose latente ce qui nécessite de réaliser le test QuantiFERON TB GOLD qui permis la mesure de la quantité de IFN gamma libérer dans le sang pour la détection de la tuberculose latente et aussi de préciser la Biothérapie nécessaire pour chaque cas des patients .

Les mots clés : la tuberculose , *Mycobacterium Tuberculosis* , Le test QuantiFERON TB GOLD , IFN gamma La biothérapie .

## Abstract :

Tuberculosis remains a fatal microbial disease, which is due to a bacterium *Mycobacterium tuberculosis*, is known as Koch's bacillus. It is mainly transmitted through respiratory tracts. It does not only infect the lungs, but other Orangs as well.

There are several diagnosis techniques to this disease, namely the IDR, which is a simple, quick, and non-expansive technique. However, it is insufficient to make the diagnosis of latent tuberculosis. The conduction of the QuantiFERON TB GOLD test is required. The latter will allow the measurement of the IFN gamma quantity released in the blood for the detection of latent tuberculosis, and to specify the necessary Biotherapy for each patient's case.

Key words : Tuberculosis , *Mycobacterium tuberculosis* , QuantiFERON TB Gold test , IFN gamma , Biotherapy .