



Journal Homepage: [-www.journalijar.com](http://www.journalijar.com)

INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI:10.21474/IJAR01/19981
DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/19981>



RESEARCH ARTICLE

VALEUR DIAGNOSTIC DU « QUANTIFERON-TB GOLD PLUS » DANS LA TUBERCULOSE ACTIVE ET RECOMMANDATIONS DE SEUIL DE POSITIVITÉ CHEZ LA POPULATION MAROCAINE

Hicham Naji Amrani^{1,2}, Ayoub Chaar³, Reda Belghol¹, Mohammed Amine HDA¹, Youssef Bougrini¹ and Aziz Ouarsrani^{1,2}

1. Service de Pneumo-Phtisiologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail. Meknes, Maroc.
2. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université sidi Mohammed Benabdellah, Fes. Maroc.
3. Service d'unité de Soins Intensifs, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina, Rabat, Maroc.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 25 September 2024
Final Accepted: 27 October 2024
Published: November 2024

Key words:-

Tuberculose active, Test de libération de l'Interféron Gamma, Quantiferon Plus

Abstract

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse à transmission interhumaine liée au bacille de Koch (BK) qui constitue toujours un problème de santé publique majeur dans le monde et au MAROC. Le Quantiféron-TB Gold plus (QTF-plus) comme test de la libération d'Interféron Gamma (IFN γ) comporte deux valeurs TB1 et TB2 qui permettrait en plus de l'orientation vers le diagnostic de tuberculose, de différencier entre TB latente et active. Ce travail a pour objectif d'évaluer la valeur diagnostic du dosage de QTF-Plus en matière de Tuberculose active (TBA), et sa capacité à différencier tuberculose active et latente. Une étude transversale a été réalisée dans ce cadre, s'étalant sur 2 ans, chez Quarante-sept (47) patients hospitalisés suspects de tuberculose évolutive recrutés (29 hommes / 18 femmes), l'âge moyen est de 43,2 ans. Les patients ont été explorés sur les plans clinique, radiologique, biologique bactériologique avec réalisation du QTF-Plus. Une TBA probable a été diagnostiquée chez 32 patients (68,1%), alors que 15 malades (31,9 %) ne présentent pas de TM. Le QTF-Plus est positif dans 74,5 % des cas, négatif dans 25,5%. La Sensibilité (Se) du QTF-Plus dans notre série est de 96,88 %, sa spécificité (Sp) est de 73,33 %, la VPP est à 88,57 % et la VPN à 91,67 %. Selon le résultat de notre série qui reste limité, et suite au calcul des différents seuils de positivité des valeurs du QTF-Plus on peut conclure que :- Chez un malade suspect de présenter une TB active, sur des arguments cliniques et radiologiques, la valeur la plus élevée de TB1 et TB2 inférieure à 0.11 UI/mL permettrait d'éliminer une tuberculose. (La Se s'élève à 100% et la VPN à 100%) - Alors qu'une réponse TCD8 estimée par la valeur de TB2-TB1 supérieur à 0.5UI/mL associée à une valeur la plus élevée de TB1 et TB2 supérieure à 2,3 UI/mL permettrait de consolider le diagnostic de TB évolutive.

Copy Right, IJAR, 2024., All rights reserved.

Corresponding Author:- Hicham Naji Amrani

Address:- Hôpital Militaire Moulay Ismaïl, Meknès. Maroc.

Introduction:-

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse à transmission interhumaine liée au bacille de Koch (BK) qui présente toujours, un problème majeur de santé publique dans le monde et surtout dans les pays en voie de développement. [1]

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

De nouvelles techniques ont été développées dans ces dix dernières années dans l'intérêt d'améliorer l'approche diagnostique de la tuberculose et de combattre les limitations rencontrées dans les anciens tests notamment l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) qui présente une faible spécificité à cause de la vaccination des patients par *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) ou l'infection par mycobactérie non-*Tuberculosis*.

Parmi ces examens existent de nouveaux tests sanguins immunologiques, prénommés Les tests de libération de l'interféron-gamma (IGRA) dont le principe est la détection d'une réponse immunitaire des lymphocytes T aux antigènes spécifiques du *Mycobacterium tuberculosis* par sécrétion de l'interféron-gamma ($\text{INF-}\gamma$) qui apporte une aide au diagnostic de la tuberculose dans sa forme latente ou active. Parmi ces tests IGRA : le Quantiferon-TB Gold (QTF) qui mesure la concentration de $\text{INF-}\gamma$ via un dosage immuno-enzymatique en employant trois tubes antigéniques. [2]

En 2015, Le Quantiferon-TB Gold plus (QTF-plus) a été introduit comme étant une nouvelle génération du test de QTF-GIT en ajoutant un quatrième tube antigénique (TB2) stimulant à la fois CD4^+ et CD8^+ des lymphocytes T chez les patients porteurs de TB cela permettrait donc en plus de l'orientation vers le diagnostic de TB avec plus de sensibilité et spécificité, de différencier entre TB latente et active, mais également de suivre la réponse thérapeutique [3]

Objectifs De L'étude:-

Ce travail a pour objectif :

- D'évaluer la valeur diagnostique du dosage de QTF-Plus chez une série de marocains suspects de tuberculose évolutive par étude de sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN). Déterminer un seuil de positivité du QTF-plus dans cette série dans le but d'augmenter la spécificité et la sensibilité du test.
- Préciser la réponse estimée des lymphocytes T CD8^+ et sa corrélation avec la tuberculose active (TBA) permettant sa distinction de l'infection tuberculeuse latente (ITL)

Matériels Et Methodes:-

Etude transversale avec recrutement de patients hospitalisés aux différents services hospitaliers de L'Hôpital Militaire Moulay Ismail (HMMI) de Meknès, sur une période de 34 mois allant de Mars 2017 à Décembre 2019, pris en charge en collaboration avec le service de pneumo-phtisiologie de la même structure chez qui on suspecte une tuberculose évolutive sur des données cliniques, biologiques et radiologiques mais en absence de confirmation bactériologique qui ont bénéficié du dosage sérique du QTF-plus.

Le test QTF-plus, de quatrième génération, correspond à la technique ELISA de dosage de $\text{INF-}\gamma$ dans un échantillon de sang total. QTF-Plus est un test qui mesure les réponses immunitaires à médiation cellulaire (CMI) aux antigènes peptidiques simulant les protéines mycobactériennes. Ces protéines, ESAT-6 et CFP-10, 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*. [4]

Un résultat positif a été définie dans l'un des situations suivantes : une différence dans $\text{INF-}\gamma$ des niveaux compris entre l'un des tubes de *M. tuberculosis*-antigène spécifique (TB1, TB2) et le tube témoin négatif (Tnul) égal ou sup à 0,35 UI/mL => (TB1-Tnul > 0,35 UI/mL) ou (TB2- Tnul > 0,35 UI/mL)

Les prélèvements de liquides biologiques, de pus ou des fragments biopsiques effectués sur les sites de suspicion de tuberculose sont acheminés au laboratoire de bactériologie de HMMI. Un examen direct par coloration à L'Auramine et Ziehl-Nielsen est effectué avec culture sur milieu solide de Lowenstein-Jensen incubé pendant 2 mois.

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

- TB probable : présence d'un faisceau d'arguments cliniques, radiologique, biologiques, anatomopathologiques et du résultat du QTF-Plus en faveur de la tuberculose avec bonne évolution sous traitement antibacillaire
- Pas de TB : confirmation d'un diagnostic autre que la tuberculose (néoplasie, maladie inflammatoire chronique, autre infection) ou absence d'arguments d'orientation vers la tuberculose.

Nous avons utilisé les logiciels SPSS 16.0 et Excel 2007 pour :

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

Resultats:-

47 patients ont été recrutés, avec un âge moyen de 43.2 ans, le sexe masculin représentait 61.7%. Les données cliniques et biologiques sont représenté dans le **Tableau 1**

32 patients (68.1%) ont été diagnostiqués comme tuberculose active probable en se basant sur un ensemble d'arguments anamnétiques, cliniques, biologiques, histologique et radiologique avec amélioration sous traitement anti bacillaire.

L'atteinte la plus enregistrée dans notre série est la TB pulmonaire à microscopie négative (50%). Le restant des localisations sont : pleural (25%), multifocale (15.62%), ganglionnaire (12.5%), péritonéale (12.5%), intestinale (6.25%), ophtalmique (6.25%), urologique (3,12%), anale (3.12%).

Le test de QTF-Plus est positif chez 35 malades (74.4%) et négatif chez 12(25.5%), aucun résultat indéterminé n'a été enregistré. La valeur moyenne du QTF-Plus est de 4.4 UI/ml pour TB1-Nul et 4.7 UI/ml pour TB2-Nul dans le groupe tuberculose active et de 0.76 UI/ml pour TB1-Nul ainsi que 0.59 UI/ml chez les malades n'ayant pas de tuberculose. **Tableau 2**

Tableau 1:- Données démographiques cliniques et biologiques.

	Moy +/- ET [min-max]	N(%)
Age moyen	43.2 +/- 17.5 [18-76]	
Homme	-----	29(61.7%)
Femme	-----	18(38.3%)
ATCD TB	-----	3(6.4%)
Contage TB	-----	2(4.3%)
Tabac	-----	15(31.9%)
Alcool	-----	1(2.1%)
Diabète	-----	2(4.3%)
Insuffisance rénale	-----	2(4.3%)
Immunosuppression	-----	1(2.1%)
Corticothérapie	-----	3(6.4%)
Fièvre	-----	22(46.8%)
Asthénie	-----	23(48.9%)
Amaigrissement	-----	19(40.4%)
Sueurs	-----	13(27.7%)
Toux	-----	26(55.3%)
Expectoration	-----	9(19.1%)
Dyspnée	-----	14(29.8%)
Hémoptysie	-----	11(23.4%)
Douleur thoracique	-----	14(29.8%)
Signes Extra Respi.	-----	12(25.5%)
GB	8190.5 +/- 3088.4	
PNN	5069.9 +/- 2783.3	
Lymphocyte	2232.7 +/- 1036.1	
VS	25.6 +/- 25.7	
CRP	25.1 +/- 67.4	
Na+	140 +/- 2.1	

Tableau 2:- Valeur moyenne du QTF selon le diagnostic final.

Valeur moyenne +/- ET (UI/ml)	Total des patients N=47	TB active probable N=32	Pas de TB N=15
TB1-Nul	3.2 +/- 3.9	4.4 +/- 3.9	0.76 +/- 2.2
TB2-Nul	3.3 +/- 3.9	4.7 +/- 3.9	0.59 +/- 1.4
Sup (TB1/TB2) a	3.5 +/- 3.9	4.8 +/- 3.9	0.84 +/- 2.2
TB2-TB1 b	0.14 +/- 0.74	0.28 +/- 0.68	-0.16 +/- 0.78

a : La valeur la plus élevée entre TB1/TB2

b : Résultat de la différence entre TB2-TB1

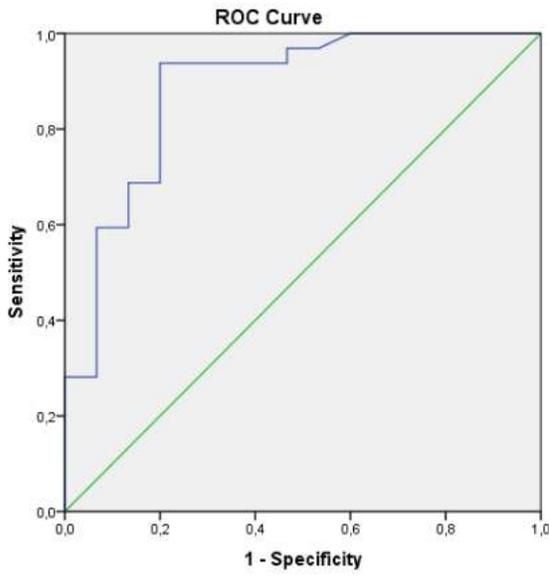
Les valeurs diagnostic du QTF-plus ont été évalués par réalisation des courbes de ROC des différentes valeurs du QTF-plus (TB1, TB2, Sup TB1 TB2, TB2-TB1) ce qui a permis de préciser le seuil de positivité optimal pour une sensibilité et spécificité maximale. **Tableau 3, figure 1, ffigure 2, figure 3, figure 4**

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

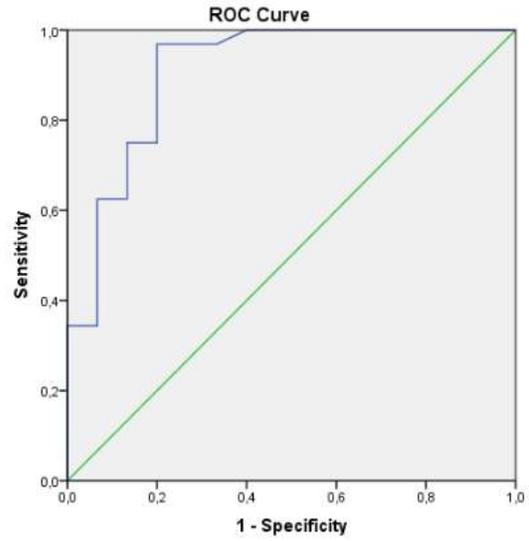
Test Dc	Seuil positivité optimal	Aire sous la courbe	Sensibilité (Se)	Spécificité (Sp)
TB1	0.31 UI/ml	88.4%	93.8%	80%
TB2	0.54 UI/ml	90.9%	96.9%	80%
Sup TB1 TB2 a	0.54UI/ml	90.4%	96.9%	80%
TB2-TB1 b	0.8 UI/ml	62%	53.1%	73.3%

a : La valeur la plus élevée entre TB1/TB2

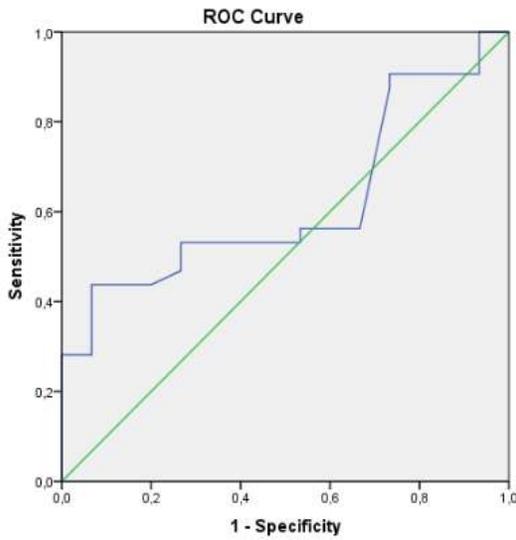
b : Résultat de la différence entre TB2-TB1



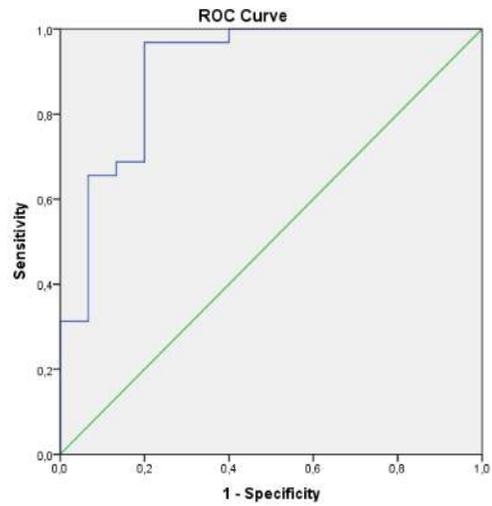
Aire sous la courbe= 88,4%
Figure 1:- Courbe de ROC TB1



Aire sous la courbe= 90,9 %
Figure 2:- Courbe de ROC TB2.



Aire sous la courbe = 62 %
Figure 3:- Courbe de ROC SUP TB2 TB1.



Aire sous la courbe=90,4 %
Figure 4:- Courbe de ROC TB2-TB1.

- On remarque que la valeur de TB2 constitue le test le plus pertinent avec un aire sous la courbe de 90.9%, une Se à 96.9% et une Sp à 80%
- Le seuil de positivité de TB1 est proche de celui du fabricant (0.31 UI/mL vs 0.35UI/mL) alors que le seuil optimal de TB2 s'avère plus élevé (0.54UI/mL)
- Sur la courbe Roc de Sup TB1 TB2, en considérant une valeur seuil de positivité à 0.11 UI/ml, la sensibilité du test s'élève à 100% => tous les patients dont la valeur la plus élevé de TB1 et TB2 est inférieur a 0.11 UI/ml n'ont pas de tuberculose.
- Sur la courbe Roc de TB2-TB1, en considérant une valeur seuil de positivité à 0.485 UI/ml, la spécificité du test s'élève a 100%, anisi, tous les patients ayant un taux TB2-TB1 supérieur à 0.485 UI/ml sont des tuberculeux.
- Dans notre série de malades marocains, la sensibilité du QTF-Plus dans le diagnostic de la tuberculose active est de 96,88%, sa spécificité est de 73,33%, sa VPP est de 88,57% et sa VPN est de 91,67%.
- On remarque une concordance entre la Se, Sp VPP et VPN du TB2 et du Sup TB1 TB2 avec les valeurs du QTF-Plus
- En variant le seuil de positivité on remarque :
 - En considérant un seuil de positivité de sup TB1 TB2 à 0.11UI/mL on obtient une Se à 100% et une VPN à 100% également.
 - En considérant un seuil de positivité de TB2-TB1 à 0.5UI/mL, on obtient une Sp à 100% et une VPP à 100% également.
- Ainsi chez un malade suspect de présenter une TB active, sur des arguments cliniques et radiologiques, une valeur de sup TB1 TB2 inférieur à 0.11UI/mL permettrait d'éliminer une tuberculose
- Alors qu'une valeur de TB2-TB1 supérieur à 0.5UI/mL permettrait de consolider le diagnostic. **Tableau 4**

Tableau 4:- La performance diagnostique du QTF (Sensibilité, Spécificité, VPP et VPN).

test dc	Se		Sp		VPP		VPN	
	Valeur	IC95% c						
Qtf-Plus	96.88%	83.7-99.9%	73.33%	44.9-92.21%	88.57%	76.96-94.73%	91.67%	60.94-98.73%
TB1	93.75%	79.19-99.23%	80%	51.91-95.67%	90.91%	78.36-96.51%	85.71%	60.5-95.92%
TB2	96.88%	83.78-99.92%	73.33%	44.90-92.21%	88.57%	76.96-94.73%	91.67%	60.94-98.73%
Sup TB1 TB2 a	96.88%	83.78-99.92%	73.33%	44.90-92.21%	88.57%	76.96-94.73%	91.67%	60.94-98.73%
SupTB1TB2>0.11 UI/ml	100%	89.11-100%	60%	32.29-83.66%	84.21%	74.16-90.84%	100%	-----
TB2-TB1 b >0.5UI/ml	28.12%	13.75-46.75%	100%	78.2-100%	100%	-----	39.47%	34.43-44.75%

a : La valeur la plus élevé entre TB1/TB2

b : Résultat de la différence entre TB2-TB1

c: Intervalle de confiance à 95%

Discussion:-

La réponse T CD8 au cours de la tuberculose active :

Le rôle des lymphocytes T CD4 sécrétant l'IFN- γ est, depuis longtemps, établi comme étant une composante essentielle de la réponse immunitaire protectrice contre M. tuberculose [5,6,7,8,9,10]

Cependant, l'importance d'autres populations de lymphocytes T dans l'immunité protectrice contre la tuberculose s'est dévoilé plus récemment, mais restant toujours controversé. Il y a de plus en plus de preuves, suite a des études sur souris infectées et études humaines, qui proposent l'existence d'un rôle majeur des lymphocytes T CD8 + spécifiques dans le contrôle de l'infection par Mtb. Les cellules T CD8+ spécifiques à Ag peuvent sécréter des cytokines, notamment l'IFN- γ , qui activent les mécanismes mycobactéricides des macrophages [11,12,13,14]

Suite à ces découvertes récentes, La société Qiagen a développé une nouvelle génération du test QFT, QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus), avec de nouvelles formulations de peptides ESAT-6 / CFP-10 contenus dans deux tubes, le tube 1 (TB1) et le tube 2 (TB2). TB1 contient des cocktails de peptides synthétiques relativement

longs pour stimuler principalement les lymphocytes T CD4 +, tandis que le TB2 contient également de courtes cocktails de peptides pour stimuler les lymphocytes T CD4 + et CD8 + [39]. Deux études ce sont intéressé à objectiver la réponse des LT CD4 et LT CD8 en contact avec les antigènes des TB1 TB2

La première faite par Petruccioli et collègues, en 2016, qui rapporte principalement que TB1 a provoqué une réponse des lymphocytes T CD4 tandis que TB2 a induit des réponses CD4 et CD8. [40]

Une deuxième étude réalisée par Allen et collègues, en 2018, ses principaux résultats sont :[15]

- l'identification des clones de lymphocytes T CD4 et CD8 spécifiques qui reconnaissent différentes régions couvrant la longueur de la protéine CFP 10 dans Mtb à tester directement dans des tubes QFT-Plus TB1 et TB2, suivis d'une détection d'interféron-gamma par l'ELISA QFT-Plus.
- Ces clones ont montré des réponses spécifiques aux différents tubes QFT- Plus, le clone des cellules T CD4 a montré des réponses dose-dépendantes aux tubes TB1 et TB2, tandis que les clones des cellules T CD8 ont montré des réponses spécifiques et ciblées au tube QFT-Plus TB2 par rapport aux tubes QFT-Plus TB1 utilisant le QFT-Plus ELISA.
- Ce test a fournit une preuve directe de la spécificité de la réponse médiée par les cellules T CD8 dans les tubes QFT Plus TB2.

Une infection latente à MTB se caractérise par la réponse immunitaire cellulaire spécifique de Mtb en l'absence de symptômes cliniques.

Les Réponses des lymphocytes T CD8 + spécifiques de Mtb contre ESAT-6 ou CFP-10 ont été détectés principalement chez les patients atteints de tuberculose active par rapport aux sujets ITL, Cette hypothèse est appuyée par une étude récente réalisé chez des enfants montrant que les lymphocytes T CD8 + spécifiques du MTB détecté chez une tuberculose active, mais pas chez des enfants en bonne santé exposés aux Mtb, malgré le fait que des fréquences similaires les réponses des lymphocytes T CD4 + étaient présentes dans les deux groupes.[16,17]

Des différences phénotypiques et fonctionnelles majeures ont été observées entre les sujets TB et ITL. Les lymphocytes T CD8 + spécifiques de MTB étaient principalement composés de TEMRA (CD45RA + CCR7 -), co-exprimant 2B4 et CD160 dans ITL et de TEM (CD45RA - CCR7 -), exprimant 2B4 mais dépourvu de PD-1 et CD160 chez les patients tuberculeux. Le profil des cytokines n'était pas significativement différent dans les deux groupes. La prolifération des lymphocytes T CD8 + spécifiques au Mtb était également plus importante chez les patients atteints de TB extra pulmonaire que de TB pulmonaire. [16]

Performance diagnostique du QTF au cours de la TB active :

Si la place des IGRAs, plus spécifiquement le QTF, dans la détection de la TB latente est définie actuellement, son interet au cours de la TB active reste à démontrer [18]

Dans notre série on a évalué les performances du Qtf-Plus chez des patients hospitalisés suspect de tuberculose. On a conclu à une Se de 96.88% et une Sp de 73,33% ce qui garde une place importante dans le diagnostic de la tuberculose maladie.

- L'analyse de la littérature trouve une multitude de travaux qui se lance dans cette évaluation avec de différentes méthodologies de collecte de patients et de localisation tuberculeuse visée. On a retrouvé une Se allant de 85% à 98,9% et une Sp variant de 84,2 % à 100 %. Les données des études analysées sont représentées dans le **Tableau 5**

Tableau 5:- Se et Sp du QTF-Plus dans la TB active rapportés par la littérature.

Auteur	Date	Titre	Pays	N	Se	Sp
D. J. Horn[58]	2018	Multicenterstudy of QuantiFERON W -TB Gold Plus in patients with active tuberculosis	USA- JAPAN	164	93,02%	---
Hoffmann[59]	2016	Equalsensitivity of the new generationQuantiFERON-TB Gold plus in direct comparisonwith the previous test version QuantiFERON-TB Gold IT	Germany	458	89.5%	84.2%
Takasaki [60]	2017	Sensitivity and specificity of	Japan	216	98,9%	98,1%

		QuantiFERON-TB Gold Plus compared with QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB on active tuberculosis in Japan				
Siegle[61]	2018	Specificity of QuantiFERON-TB Plus : a new generation Interferon-gamma release assay	USA	262	---	98,1%
Petruccioli[62]	2018	Analytical evaluation of QuantiFERON-Plus and QuantiFERON- Gold In-tube assays in subjects with or without tuberculosis	Italie	179	90%	100%
Petruccioli[63]	2017	First characterization of the CD4 and CD8 T-cell responses to QuantiFERON-TB Plus	Italie	57	85%	100%
Lina Yi [64]	2016	Evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus for Detection of Mycobacterium tuberculosis infection in Japan	Japon	374	96,2%	96,7%
L. Telisinghe[65]	2017	The sensitivity of the QuantiFERON-TB Gold Plus assay in Zambian adults with active tuberculosis	Zambie	108	83% VIH+ 85% VIH 80%	---

Deux méta-analyses récentes réalisées, publiées en 2019, ont permis une décortication de la plus parts des travaux évaluant les deux dernières générations du test QTF en matière de tuberculose maladie.

La première étude méta-analytique mené par Giovanni Sotgiu et al. Elle regroupe un ensemble de 15 autres études sur différents groupe d'échantillons, leurs taille variait selon les catégories testées: de 27 à 164 patients dans le groupe TB active, de 29 à 1031 dans le groupe ITL, et de 10 à 212 dans le groupe donneurs sains.[19]

Ses principaux résultats étaient comme suite :

- La Se moyenne calculée de QFT-Plus-TB1 pour la tuberculose active était de 91% (IC à 95% = 0,79-0,98).
- La Se moyenne calculée de QFT-Plus-TB2 pour la tuberculose active était de 95 % (IC 95% = 0,88-0,99).
- L'inclusion de peptides au TB2 a augmenté la sensibilité du test QTF sans affecter la spécificité du test.

Lors de la deuxième étude menée par Babak Pourakbari et al, regroupant 11 articles ont été retenus selon les critères d'inclusion, 2724 personnes ont été recrutées au total. L'âge médian des cas inclus était de 41 ans (35-53 ans). [20]

Sa conclusion regroupe les points suivants :

- la Se moyenne du test Qtf-Plus est 94% (IC 95% = 89%-97%),
- la Sp moyenne du test Qtf-Plus est 96% (IC 95% = 94%-98%)
- Le test QFT-Plus a démontré une sensibilité plus élevée que QFT-GIT chez les personnes âgées. La sensibilité de QFT-GIT diminue avec l'âge, en particulier chez les participants plus âgés (≥ 75 ans)

Qtf-Plus peut-il différencier TB active et IT Latente ?

Dans l'étude de Meng-rui et collègues [21], qui s'est concentré sur la réponse des lymphocytes T CD8 seule mesuré par le QTF-Plus et leur intérêt apporté.

Il s'agit d'une étude prospective, recrutant un ensemble de 336 participants de deux centres en Taiwan (118 contacts non infectés, 105 ITL, 113 TB actives) chez qui le test Qtf-plus et Qtf-GIT ont été réalisés. Ses principaux résultats sont :

- Le taux de concordance entre QFT-GIT et QFT-Plus est élevé (89,3%)
- Les réponses quantitatives TB1 et TB2 n'étaient pas différentes entre TB active et ITL.
- Suite au calcul TB2-TB1, les réponses quantitatives à CD8 étaient plus élevées dans la TB active que dans la ITL (TB active vs ITL: $0,47 \pm 1,53$ UI / ml vs $-0,05 \pm 1,47$ UI / ml) ($p=0,011$).
- Chez les patients tuberculeux actifs, la réponse CD8 était plus élevée chez les patients confirmés par culture ($0,63 \pm 1,74$ UI / ml) que chez les patients confirmés par l'histologie ($0,07 \pm 0,67$ UI / ml) et les contacts ITL ($-0,05 \pm 1,47$ UI / ml) ($p=0,004$).

Une autre étude menée par Bercellini et collègues chez 119 sujets contact de TB active, calculant la différence entre les deux tubes d'antigène utilisée comme estimation indirecte de l'activation des LT CD8 + spécifique, le résultat principal ressorti est que les valeurs positif de la différence (TB2-TB1>0,6UI/ml) étaient significativement associées à un contact rapproché au cas index. [22]

Babak Pourakbari et collègues on conclut aussi dans leur méta-analyse qu'une libération plus élevée d'IFN- γ dans TB2 par rapport à TB1 dans le diagnostic de La tuberculose a été décrite dans la majorité des études incluses. Et qu'une baisse progressive de la libération d'IFN- γ dans TB2 pourrait servir d'outil évaluant l'efficacité du traitement antituberculeux. [20]

Petruccioli et collègues ont démontré également que la réponse CD4 spécifique à TB2 a été détectée à la fois pour la TB active et l'ITL, tandis que la réponse CD8 spécifique à TB2 était principalement associée à la TB active (p = 0,01). [23]

Recommandations internationales pour l'utilisation du Qtf dans le diagnostic de la tuberculose maladie :

La Société de pneumologie en langue française (SPLF) [24] :

- En raison de leur spécificité insuffisante, les tests IGRAs ne peuvent être utilisés pour le diagnostic de TB pulmonaire ou extra pulmonaire de l'adulte
- Les tests IGRAs pourraient être utilisés pour éliminer une TB maladie à condition qu'ils s'intègrent dans une démarche diagnostique où la probabilité de TB est initialement faible.

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi par la Direction générale de la santé afin d'élaborer des recommandations pratiques d'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma (tests IGRA). Dans son avis, le HCSP : [25]

- Dans le diagnostic des ITL, 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-a.

D'autres indications sont mentionnées par la haute autorité de santé (HAS) qui considère que les tests IGRA constituent une modalité diagnostique dans les indications suivantes proposées par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés CNAMTS : [18]

- Chez les « enfants migrants de moins de 15 ans », sous réserve de l'ajout des deux mentions suivantes : ajouter la provenance des sujets migrants : « enfant migrants de moins de 15 ans en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse », et préciser que cette utilisation doit faire l'objet d'une discussion clinico-biologique préalable chez les enfants de moins de cinq ans, compte tenu des données limitées à ce jour disponibles concernant l'utilisation des tests IGRA chez ces enfants
- Chez les patients infectés par le VIH pour le dépistage de l'ITL inclus dans le bilan initial de leur infection ;
- Avec possibilité de renouveler un test IGRA afin de contrôler un résultat indéterminé ou négatif obtenu par un premier test IGRA ;
- Pour l'aide au diagnostic de tuberculose maladie en cas de forme extra- pulmonaire de TB et de diagnostic difficile chez l'enfant.

Le « canadien tuberculosis committee » [26] quant à lui a rénové ses recommandations en 2014 pour conclure :

- Les tests IGRAs ne doivent être utilisés pour le diagnostic de TB active chez l'adulte
- IGRAs associés à IDR à tuberculine peuvent être utilisés pour l'aide au diagnostic de TB active chez l'enfant <18ans.

A noter que toutes ces recommandations se sont basées sur des études utilisant le QTF gold In Tube et pas le Qtf-Plus pour tirer leurs conclusions.

Proposition de recommandation pour l'utilisation du QTF-Plus dans le diagnostic de la tuberculose maladie au Maroc

Le guide national de la lutte anti tuberculeux précise que les IGRAs gardent leur place comme argument en faveur de tuberculose probable chez l'enfant et l'adulte en l'absence de confirmation bactériologique [27]

D'après les résultats de notre série qui reste limitée à 47 patients marocains, on peut proposer des recommandations d'utilisation pratique du QTF-Plus dans l'aide au diagnostic positif de TM : ainsi le taux de QTF-Plus présenterait un argument fort parmi d'autres pour décider du traitement antibacillaire, en présence de signes cliniques, biologiques et radiologiques en faveur de TB active :

- **Sup TB1 TB2 < 0,11 UI/ml**: tuberculose peu probable mais il faut évaluer le terrain et la présentation clinique et morphologique avec surveillance médicale.
- **Sup TB1 TB2 entre 0,54-2,3 UI/ml** : réaction positive, tuberculose probable, un traitement antibacillaire est recommandé.
- **Sup TB1 TB2 > 2,3 UI/ml** : réaction fortement positive, tuberculose très probable, un traitement antibacillaire est fortement recommandé.
- **Sup TB1 TB2 > 2,3 UI/ml et TB2-TB1 > 0,5 UI/ml** : diagnostic de la tuberculose maladie est presque certain, le traitement antibacillaire est à démarrer.
- **TB2-TB1 ≥ 0.5 UI/ml** : serait un argument fort en faveur d'une tuberculose évolutive ou un contage tuberculeux récent et rapproché

Par ailleurs on propose d'élargir cette étude à d'autres centres hospitaliers avec recrutement maximal de malades afin d'élaborer des recommandations plus précises et spécifiques à la population marocaine.

Conclusion:-

Au terme de notre étude transverse et de la revue de littérature, la place du QTF-Plus dans le diagnostic de la TB évolutive commence à s'éclaircir mais reste controversée. Ce qui est sûr c'est que les IGRAs ne peuvent à l'heure actuelle confirmer ou éliminer de façon formelle une TB évolutive. Le nouveau QTF-Plus a par contre prouvé sa place parmi les moyens indirects du diagnostic positif en s'appuyant sur d'autres arguments de présomption ainsi que d'utiliser la différence entre les deux tubes d'antigène TB1 et TB2 comme estimation indirecte de la réponse TCD8, suggérant une tuberculose évolutive ou un contage tuberculeux récent.

En définitif, certains avantages et inconvénients ont été relevés concernant l'intérêt du QTF-Plus dans le diagnostic de la TB maladie:

- **Avantage:**
 - Non influencés par le statut vaccinal (BCG)
 - Leur sensibilité est supérieure à celle de l>IDR, et elle peut être améliorée par l'association des examens bactériologiques.
 - Garde une place importante dans le diagnostic de la TB évolutive, surtout extra pulmonaire, avec une meilleure Se et Sp
 - Permettrait, par l'appréciation de la réponse spécifique des Lymphocytes TCD8, d'orienter le clinicien vers une TB évolutive ou un contage récent.
- **Inconvénients:**
 - Leur spécificité reste limitée mais peut être améliorée par la variation du seuil de positivité après des études prospectives propres à chaque pays avec étude statistique minutieuse.
 - Ne peuvent pas distinguer de façon formelle ITL et TM et doivent être interprétés avec prudence dans les pays d'endémie tuberculeuse.

Liens D'intérêt:

Les auteurs ne déclarent aucuns liens d'intérêt en rapport avec la réalisation de ce travail.

References:-

- [1] Global tuberculosis report 2023, World health organisation 2023
- [2] L. Slim-Saidi, E. Mehiri-Zeghal, A. Ghariani, F. Tritar. Nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose. Revue de Pneumologie Clinique Volume 71, Issues 2-3, April-June 2015, Pages 110-121

- [3] Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Codecasa L, Cugnata F, et al. First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance. *Eur Respir J* 2016;47:1587e90.
- [4] <http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/10/QFT-Plus-ELISA-IFU-L1095849-R02.pdf>
- [5] Barnes, P. F., S. Lu, J. S. Abrams, E. Wang, M. Yamamura, and R. L. Modlin. Cytokine production at the site of disease in human tuberculosis. *Infect. Immun.* 1993. 61:3482.
- [6] Barnes, P. F., J. S. Abrams, S. Lu, P. A. Sieling, T. H. Rea, and R. L. Modlin. Patterns of cytokine production by *Mycobacterium tuberculosis*-reactive human T-cell clones. *Infect. Immun.* 1993. 61:197
- [7] Boom, W. H., R. S. Wallis, and K. A. Chervenak. Human *Mycobacterium tuberculosis*-reactive CD4⁺ T-cell clones: heterogeneity in antigen recognition, cytokine production, and cytotoxicity for mononuclear phagocytes. *Infect. Immun.* 1991. 59:2737.
- [8] Orme, I. M., A. D. Roberts, J. P. Griffen, and J. S. Abrams. Cytokine secretion by CD4⁺ T lymphocytes acquired in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J. Immunol.* 1993. 151:518.
- [9] Andersen, P., A. B. Andersen, A. L. Sorensen, and S. Nagai. Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J. Immunol.* 1995. 154:3359.
- [10] Ravn, P., H. Boesen, B. K. Pedersen, and P. Andersen. Human T cell responses induced by vaccination with *Mycobacterium bovis* BCG. *J. Immunol.* 1997. 158:1949.
- [11] Brighenti, S. and Andersson, J., Induction and regulation of CD8⁺ cytolytic T cells in human tuberculosis and HIV infection. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. 396: 50–57.
- [12] Lalvani, A., Brookes, R., Wilkinson, R. J., Malin, A. S., Pathan, A. A., Andersen, P, Dockrell, H. et al., Human cytolytic and interferon gamma-secreting CD8⁺ T lymphocytes specific for *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998. 95: 270–275.
- [13] Chen, C. Y., Huang, D., Wang, R. C., Shen, L., Zeng, G., Yao, S., Shen, Y. et al., A critical role for CD8⁺ T cells in a nonhuman primate model of tuberculosis. *PLoS Pathog.* 2009. 5: e1000392.
- [14] Kaufmann, S. H. E. Immunity to intracellular bacteria. *Annu. Rev. Immunol.* 1993. 11:129.
- [15] Nadia PC. Allena, Gwendolyn Swarbrickb, Meghan Canslerb, Megan Nullb, Hiam Salima ; Characterization of specific CD4 and CD8 T-cell responses in QuantiFERON TB Gold-Plus TB1 and TB2 tubes. *Tuberculosis* 113. 2018. 239- 241
- [16] Virginie Rozot, Selena Vigano, Jessica Mazza-Stalder, Elita Idrizi, etc ; *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD8⁺ T cells are functionally and phenotypically different between latent infection and active disease ; *Eur. J. Immunol.* 2013. 43: 1568–1577 ; 10.1002/eji.201243262
- [17] Lancioni, C., Nyendak, M., Kiguli, S., Zalwango, S., Mori, T., Mayanja-Kizza, H., Balyejusa, S. et al., CD8⁺ T cells provide an immunologic signature of tuberculosis in young children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. 185: 206–212
- [18] Saluzzo F, Mantegani P, Poletti de Chaurand V, Cirillo DM. QIAreac QuantiFERON-TB for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J.* 2022 Mar 24;59(3):2102563.
- [19] Giovanni Sotgiu, Laura Saderi, Elisa Petruccioli , Stefano Aliberti ,Andrea Piana, Linda Petrone, Delia Goletti, QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Infection* (2019)
- [20] Babak Pourakbari a , Setareh Mamishi a,b , Sepideh Benvari c , Shima Mahmoud ; Comparison of the QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In- Tube interferon- γ release assays: A systematic review and meta-analysis ; *Advances in Medical Sciences* 64 (2019) 437–443
- [21] Meng-Rui Lee, Chia-Hao Chang, Lih-Yu Chang, Yu-Chung Chuang, Hsin-Yun Sun, Jann-Tay Wang, Jann-Yuan Wang ; CD8 response measured by QuantiFERON-TB Gold Plus and tuberculosis disease status ; *Journal of Infection* 78 (2019) 299–304
- [22] Lucia Barcellini, Emanuele Borroni, James Brown, Enrico Brunetti et al ; First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening ; *ERJ Express*. Published on July 7, 2016
- [23] Petruccioli E, et al., First characterization of the CD4 and CD8 T-cell responses to QuantiFERON-TB Plus, *J Infect* 2016
- [24] F.-X. Blanca, S. Diroua, J. Morina, N. Vezirib ; Valeurs des tests IGRA pour le diagnostic de la tuberculose maladie. *Revue des maladies respiratoire.* 2018. 35, 894-899
- [25] Faber J. le diagnostic de l'infection tuberculose latente par les tests de detection de la production d'interferon gamma (interferon-gamma release assays ou IGRAs). Conseil superieur d'hygiene Section des Maladies Transmissibles. 2011 www.sante.public.lu/fr/recommandations/conseil-maladies_infectieuse/tuberculose/2011-diagnostic-infection-tuberculeuse/2011-tuberculose-tests-detection.pdf
- [26] Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7^{ème} édition, update 2014

[27] Programme National de Lutte Antituberculeuse ; Prise en charge de la tuberculose chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte : Algorithmes et procédures opérationnelles standards. 2020. Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies, ministère de la santé. Royaume du MAROC.