



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Félicie COSTANTINO

le 17 septembre 2010

DIAGNOSTIC DE TUBERCULOSE LATENTE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE CANDIDATS A UNE BIOTHERAPIE : FACTEURS INFLUENÇANT LE RESULTAT D'UN TEST DE LIBERATION D'INTERFERON GAMMA (T-SPOT.TB®).

Examineurs de la thèse :

Président : Madame le Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE

Juges :

- Monsieur le Professeur Gilbert FAURE
- Monsieur le Professeur Maxime BREBAN
- Madame le Docteur Anne-Christine RAT

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUUEL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON – Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD – Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANTHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

**A notre Maître et Président de thèse,
Madame le Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE,
Professeur de Rhumatologie,**

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de juger notre travail.

Nous vous remercions vivement pour la confiance que vous nous avez témoignée en acceptant de diriger notre thèse.

Nous avons apprécié votre enseignement clinique et scientifique tout au long de notre formation.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

**A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Gilbert FAURE,
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques,
Professeur d'Immunologie,**

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de notre thèse.
Nous avons apprécié la collaboration de votre service dans la réalisation de ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre reconnaissance.

**A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Maxime BREBAN,
Professeur de Rhumatologie,**

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de notre thèse.

Nous avons apprécié votre accueil au sein de votre laboratoire et de votre service et nous vous remercions de nous avoir permis de faire nos premiers pas dans la recherche.

Veillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre reconnaissance.

A notre Juge,

Madame le Docteur Anne-Christine RAT,

Docteur en Rhumatologie,

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de notre thèse.

Nous avons apprécié votre investissement et votre disponibilité dans la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Damien LOEUILLE

Nous vous remercions pour votre enseignement tout au long de ces années.

Recevez ici le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur Patrice PERE,

Nous vous remercions pour votre disponibilité et pour tout ce que vous nous avez enseigné au cours de ces années.

Recevez ici le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude.

A mes maîtres d'internat,

Monsieur le Professeur POUREL

Monsieur le Professeur MAY

Monsieur le Professeur LE PARC

Monsieur le Docteur PLATINI

Monsieur le Docteur AUBURTIN

A mes aînés qui ont participé à ma formation,

Monsieur le Docteur DINTINGER

Madame le Docteur HOENEN-CLAVERT

Monsieur le Docteur SOMMIER

Monsieur le Docteur SAULIERE

Madame le Docteur GILL

Madame le Docteur SCHUMACHER

Madame le Docteur BEGUINOT

A ma famille,

A mes amis,

A tous ceux avec qui j'ai travaillé au sein du service de Rhumatologie.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Sommaire

Introduction	17
PARTIE 1 – GÉNÉRALITÉS	18
I. Tuberculose	19
I.1. Aspects micro-biologiques	19
I.2. Histoire naturelle	19
I.3. Epidémiologie	20
I.3.a. Dans le monde.....	20
I.3.b. En France.....	21
I.3.c. Facteurs de risque.....	21
I.4. Présentation clinique	22
I.4.a. Primo-infection tuberculeuse (PIT).....	22
I.4.b. Tuberculose active.....	22
I.5. Traitement de la tuberculose maladie	23
I.6. Vaccination	23
II. Diagnostic et traitement de la tuberculose latente	25
II.1. Intradermo-réaction à la tuberculine (IDR).....	25
II.1.a. Bases immunologiques	25
II.1.b. Réalisation.....	25
II.1.c. Contre-indications et effets secondaires	25
II.1.d. Performances dans le diagnostic d'infection tuberculeuse latente	26
II.1.e. Interprétation du test	27
II.2. Radiographie pulmonaire.....	29
II.3. Tests de libération d'interféron gamma	29
II.3.a. Principe	29
II.3.b. Tests commercialisés	29
II.3.b.1.QuantiFERON-TB®	29
II.3.b.2.T-SPOT.TB®	30
II.3.c. Performances dans le diagnostic de tuberculose latente.	30
II.3.d. Reproductibilité.....	31
II.3.e. Conclusion : comparaison IGRA/IDR.....	31

II.4. Schéma diagnostique recommandé	32
II.4.a. En France	32
II.4.b. Dans les autres pays	32
II.5. Traitement de la tuberculose latente	33
III. Tuberculose et anti-TNF alpha	34
III.1. Physiopathologie de la tuberculose	34
III.1.a. En conditions normales.....	34
III.1.b. Rôle du TNF alpha dans la physiopathologie de la tuberculose	34
III.1.b.1. Voie de signalisation du TNF alpha et agents anti-TNF alpha	34
III.1.b.2. Rôle du TNF alpha dans l'immunité anti-mycobactérienne	36
III.1.b.3. Conséquences du blocage du TNF alpha dans la tuberculose	36
III.2. Données épidémiologiques	37
III.2.a. Risque de tuberculose lié au rhumatisme inflammatoire chronique	37
III.2.a.1. Polyarthrite rhumatoïde	37
III.2.a.2. Spondylarthrite	37
III.2.b. Risque de tuberculose lié aux traitements conventionnels du rhumatisme	37
III.2.b.1. Glucocorticoïdes.....	37
III.2.b.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens	38
III.2.b.3. DMARDs conventionnels	38
III.2.c. Risque de tuberculose lié au traitement anti-TNF alpha	38
III.2.c.1. Incidence	38
III.2.c.2. Caractéristiques des cas de tuberculose sous anti-TNF alpha	38
III.2.c.3. Différences de risque entre les anti-TNF alpha	39
III.3. Recherche de tuberculose latente avant biothérapie	40
III.3.a. Recommandations internationales.....	40
III.3.b. Recommandations françaises	41
III.3.c. Efficacité des recommandations mises en place	42
PARTIE 2 – ÉTUDE PERSONNELLE	43
I. Introduction	44
II. Objectifs	44
III. Patients et méthodes	45
III.1. Patients	45
III.1.a. Critères d'inclusion	45

III.1.b. Données recueillies à l'inclusion	45
III.1.b.1.Données cliniques	45
III.1.b.2.Données paracliniques	46
III.2. Recherche conventionnelle de tuberculose latente	46
III.2.a. Facteurs de risque de tuberculose latente.....	46
III.2.b. Radiographie pulmonaire	46
III.2.c. Intra-dermo-réaction à la tuberculine	47
III.3. Test de libération d'interféron gamma : T-SPOT.TB®	47
III.3.a. Réalisation du test	47
III.3.b. Contrôle qualité.....	47
III.3.c. Interprétation du résultat	48
III.4. Analyses statistiques.....	48
IV. Résultats	49
IV.1. Caractéristiques de la population.....	49
IV.2. Recherche conventionnelle de tuberculose latente.....	50
IV.2.a. Résultats	50
IV.2.b. Facteurs influençant le résultat de l'IDR.....	51
IV.2.c. Recommandations AFSSAPS.....	51
IV.3. Résultats et facteurs influençant le T-SPOT.TB®	53
IV.4. Comparaison entre IDR et T-SPOT.TB®	56
V. Discussion	58
V.1. Caractéristiques de la population.....	58
V.2. Recherche conventionnelle de tuberculose latente.....	58
V.2.a. Facteurs de risque de tuberculose et vaccination par le BCG.....	58
V.2.b. Résultats de l'IDR	58
V.2.b.1.Généralités	58
V.2.b.2.Influence de la maladie sur l'IDR	59
V.2.b.3.Influence des facteurs de risque de tuberculose latente sur l'IDR	60
V.3. Test de libération d'interféron gamma : T-SPOT.TB®	60
V.4. Comparaison entre les méthodes de recherche de tuberculose latente	62
V.5. Atouts et limites de l'étude.....	63
Conclusion.....	66
Bibliographie.....	67

Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse causée par *Mycobacterium tuberculosis*. Le contact avec la bactérie entraîne dans la majorité des cas une infection latente asymptomatique. Il existe toutefois un risque de réactivation secondaire essentiellement en cas d'immunodépression mais ce risque peut être efficacement prévenu par un traitement préventif antibiotique.

Ces quinze dernières années, la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques tels que la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite a été révolutionnée par l'utilisation des biothérapies et notamment des anti-TNF alpha. Cependant, si ces traitements sont souvent efficaces, ils exposent à des effets secondaires infectieux et tout particulièrement à un risque de réactivation de tuberculose latente. Il est donc nécessaire de rechercher, et au besoin de traiter une infection tuberculeuse latente avant de débiter un traitement anti-TNF alpha.

La recherche de tuberculose latente se heurte toutefois à d'importantes difficultés diagnostiques. En effet, en l'absence d'outil diagnostique de référence (ou gold standard), le diagnostic repose le plus souvent sur l'intra-dermo-réaction à la tuberculine. Ce test pose pourtant de nombreux problèmes de spécificité particulièrement chez les patients vaccinés par le BCG, et de sensibilité chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique dont l'immunité est altérée. Une alternative diagnostique serait l'utilisation de tests sanguins de libération d'interféron gamma parmi lesquels le T-SPOT.TB®. Il existe cependant peu de données quant à leur utilisation chez des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique.

Notre étude a tenté de déterminer les facteurs influençant les résultats du T-SPOT.TB® dans une population de 590 patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique et candidats à une biothérapie. Les résultats du T-SPOT.TB® ont également été comparés à ceux de l'IDR afin de tenter de dégager une stratégie optimale de recherche de tuberculose latente avant de débiter un traitement anti-TNF alpha.

PARTIE 1 – GÉNÉRALITÉS

I. Tuberculose

I.1. Aspects micro-biologiques [1]

L'agent pathogène de la tuberculose est *Mycobacterium tuberculosis*, de la famille des *Mycobacteriaceae* et de l'ordre des actinomycètes. Cette famille comprend un seul genre, *Mycobacterium*, divisé en deux groupes : le complexe tuberculosis et les mycobactéries atypiques. Outre *M.tuberculosis*, le complexe tuberculosis comprend *M.africanum*, *M.bovis*, *M.microti*, *M.pinnipedii*, *M.canettii* et *M.caprae*. Il faut ajouter à ce groupe le bacille de Calmette et Guérin (BCG), souche de virulence atténuée dérivée de *M.bovis* utilisée pour la vaccination.

M.tuberculosis se présente sous la forme de bacilles fins de 2 à 5 µm de longueur et de 0,3 à 0,5 µm de diamètre. L'enveloppe mycobactérienne est constituée de trois couches concentriques : la membrane plasmique, la paroi cellulaire et la capsule [2]. La richesse en lipides de cette enveloppe empêche les colorants usuels de pénétrer à l'intérieur de la bactérie et la visualisation de *M.tuberculosis* nécessite une coloration spécifique par la technique de Ziehl-Neelsen. Le milieu de culture doit également être spécifique du fait de la lenteur de la croissance de la bactérie.

Le génome de la souche de référence de *M.tuberculosis* H37rv est composé de 4 411 529 paires de bases codant pour 3959 gènes [3]. Les différences génétiques entre les espèces du complexe tuberculosis sont infimes [4]. Il existe cependant des régions de différence (RD) parmi lesquelles RD1. Cette région est présente dans toutes les souches virulentes du complexe tuberculosis et absente du bacille de Calmette et Guérin et de la plupart des mycobactéries non tuberculeuses, à l'exception de *M.kansasii*, *M.marinum* et *M.szulgai* [5,6]. Elle comprend entre autres deux gènes (Rv3874 et Rv3875) codant pour deux protéines (ESAT-6 et CFP-10) impliquées dans la virulence de la bactérie [7,8].

I.2. Histoire naturelle [9]

La transmission de la tuberculose est quasi-exclusivement inter-humaine. Elle s'effectue par voie aérienne via des micro-gouttelettes émises par le sujet infecté lors de la toux, la parole ou les éternuements.

La première phase de l'infection, nommée primo-infection tuberculeuse (PIT), fait suite au dépôt alvéolaire de bacilles tuberculeux qui, après multiplication, constituent le chancre d'inoculation (ou foyer primaire). Les bacilles se disséminent alors par voie ganglionnaire puis

sanguine et constituent des foyers secondaires. Dans 90% des cas, l'infection est contenue et reste asymptomatique : on parle d'infection tuberculeuse latente (ITL).

Dans les suites immédiates (5% des cas) ou à distance (5% des cas) de la PIT peut se développer une tuberculose active avec apparition de signes cliniques (figure 1). Sans traitement, la tuberculose maladie évolue vers la mort (50% des cas), vers une guérison spontanée (25%) ou vers une chronicisation (25%).

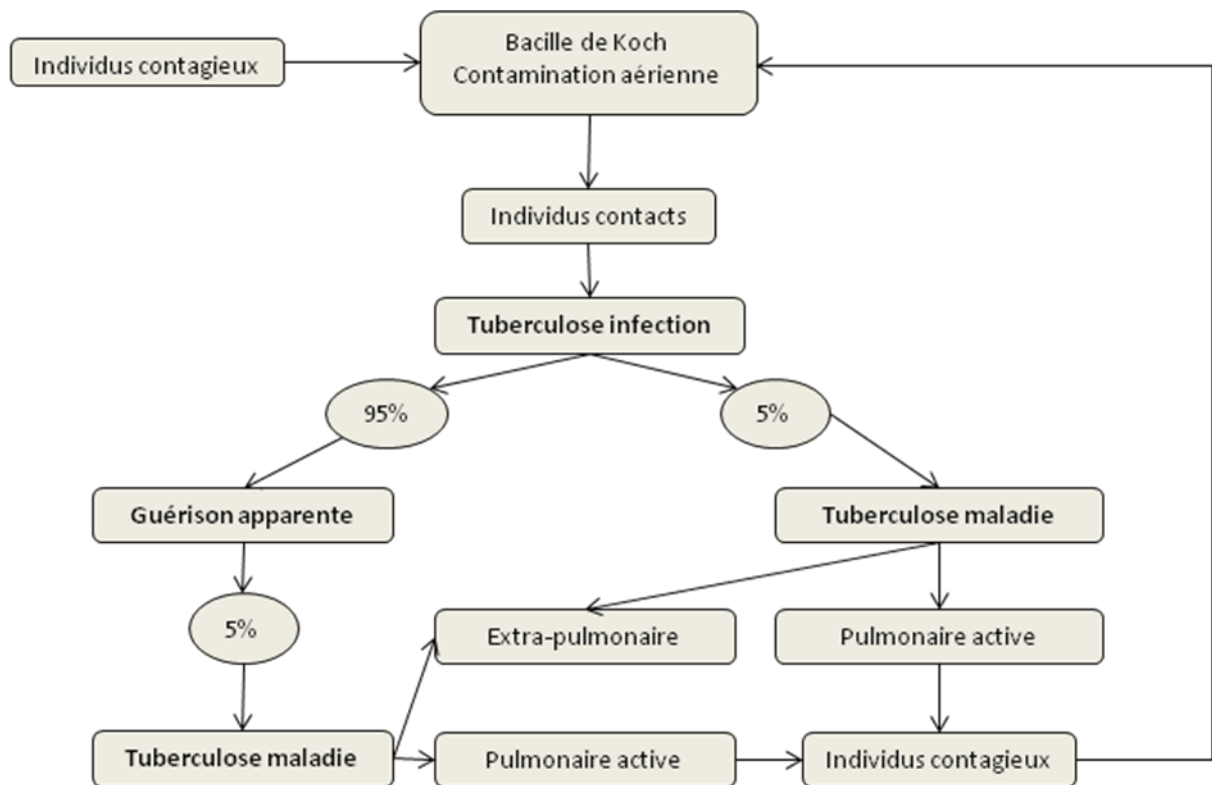


Figure 1 – Histoire naturelle de la tuberculose (d'après [9])

I.3. Epidémiologie

I.3.a. Dans le monde [10]

L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime que plus de 2 milliards d'individus, soit près du tiers de la population mondiale, sont infectés de façon active ou latente par *M.tuberculosis*. En 2007, la prévalence de tuberculose active était de 206/100 000 habitants et l'incidence de 139/100 000 habitants. Elle représente la 5^e cause de décès par maladie dans le monde (1,77 millions de décès en 2007).

Près de 95% des cas déclarés surviennent dans les pays en développement. Les deux continents les plus touchés sont l'Asie et l'Afrique (55% et 31% des cas incidents en 2007). La

répartition des cas de tuberculose suit directement le taux d'infection par le VIH. La figure 2 illustre la fréquence de la maladie dans le monde en 2007.

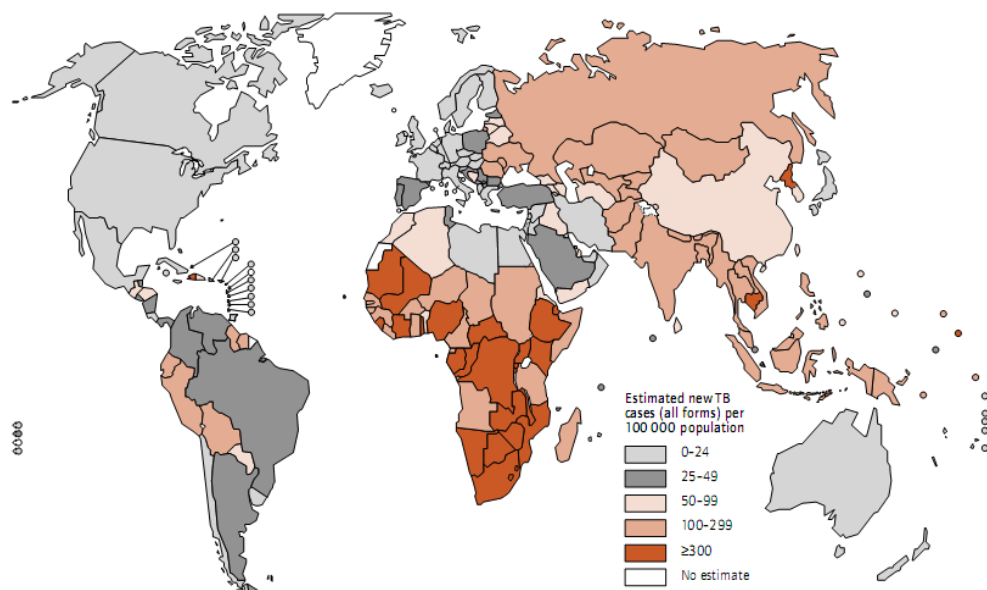


Figure 2 : Incidence estimée de tuberculose par pays en 2007 (d'après [10])

I.3.b. En France [11]

La France est un pays de faible incidence de tuberculose (8,9 cas/100 000 habitants en 2007). La maladie touche préférentiellement les jeunes adultes (15,2 cas/100 000), les personnes âgées de plus de 75 ans (16,9 cas/100 000) et les personnes nées à l'étranger (incidence multipliée par 8).

I.3.c. Facteurs de risque

Le risque de développer une infection tuberculeuse symptomatique dans les suites immédiates d'un contage est favorisée par l'appartenance à une minorité ethnique, la toxicomanie par voie intra-veineuse, l'éthylisme chronique, l'infection par le VIH, l'incarcération et le sexe masculin [12].

Toutes les situations d'immunodépression, qu'elles soient en rapport avec des pathologies chroniques, des causes médicamenteuses ou des facteurs environnementaux peuvent être des facteurs de risque de réactivation tuberculeuse. L'ensemble de ces facteurs et leur risque relatif sont exposés dans le tableau 1 [13].

Tableau 1 : Facteurs de risque de réactivation de tuberculose infection latente (d'après [13])

<i>Facteur de risque</i>	<i>Risque relatif</i>
SIDA déclaré	110-170
Infection VIH	50-110
Transplantation (traitement immunosuppresseur)	20-74
Silicose	30
IRC nécessitant une hémodialyse	10-25
Cancer de la tête et du cou	16
Infection tuberculeuse récente <2 ans	15
RP anormale, maladie fibro-nodulaire	6-19
Traitement par gluco-corticoïdes	4,9
Anti-TNF alpha	1,5-4
Diabète	2-3,6
Insuffisance pondérale (<90% du poids idéal)	2-3
Jeune âge au moment de l'infection (0-4 ans)	2,2-5
Cigarette (>1 paquet/jour)	2-3
RP anormale : granulome	2

I.4. Présentation clinique [14]

I.4.a. Primo-infection tuberculeuse (PIT)

La PIT est le plus souvent asymptomatique. Parfois, elle peut entraîner une altération modérée de l'état général et une fébricule. Plus rarement sont décrits des érythèmes noueux, des kérato-conjonctivites phlycténulaires ou des pleurésies séro-fibrineuses. La radiographie pulmonaire se caractérise par la présence d'un petit nodule parenchymateux associé à une adénopathie médiastinale homolatérale. Ces 2 éléments forment le complexe ganglio-pulmonaire qui peut se calcifier après la guérison.

I.4.b. Tuberculose active

La tuberculose pulmonaire est caractérisée par l'association de signes généraux (altération de l'état général, fièvre, sueurs nocturnes) et de signes respiratoires (toux chronique, expectorations parfois hémoptoïques). Elle se traduit sur la radiographie thoracique par des infiltrats souvent excavés prédominant au niveau des sommets et des segments postérieurs du parenchyme.

Parfois, la tuberculose peut se généraliser : on parle alors de miliaire tuberculeuse en raison de l'aspect radiologique en « grains de mil ». Les manifestations cliniques n'ont pas de spécificité par rapport aux autres formes de tuberculose. Les facteurs favorisant les plus fréquemment incriminés sont le diabète, les antécédents de tuberculose, l'insuffisance rénale chronique, les hémopathies malignes, les infections par le VIH et la corticothérapie [15,16,17,18].

Dans d'autres cas, la tuberculose atteint d'autres organes que le poumon. Les formes extra-pulmonaires représentaient 25% des cas déclarés en France en 2007 [18] avec une localisation préférentielle ganglionnaire et pleurale (>40%). L'infection par le VIH représente le facteur de risque majeur. Les formes extra-pulmonaires semblent également plus fréquentes chez les femmes, les sujets jeunes (<25 ans), de race noire, les insuffisants rénaux chroniques et les patients atteints de cirrhose hépatique [19,20,21]

I.5. Traitement de la tuberculose maladie [22,23]

Du fait de la structure particulière de la paroi de *M.tuberculosis*, l'action des antibiotiques sur cette bactérie est difficile et nécessite toujours une association de plusieurs anti-tuberculeux afin de limiter la sélection de mutants résistants. Il existe 4 anti-tuberculeux de première ligne : rifampicine, isoniazide, éthambutol, pyrazinamide. D'autres antibiotiques sont également actifs sur *Mycobacterium tuberculosis* et peuvent être utilisés en deuxième intention : rifabutine, amikacine, capréomycine, streptomycine, clofazimine, cyclosérine, éthionamide, acide-p-aminosalicylique, lévofloxacine, moxifloxacine.

Le traitement standard de la tuberculose maladie dure 6 mois au total. Il se compose d'une phase initiale de 2 mois de quadrithérapie (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) puis de 4 mois de bithérapie associant isoniazide et rifampicine. Bien qu'il n'y ait pas de recommandations françaises concernant l'augmentation de la durée du traitement en cas de forme extra-pulmonaire, elle est souvent étendue à 9 voire à 12 mois. L'American Thoracic Society préconise quant à elle un traitement de 6 mois pour toutes les localisations sauf pour les localisations ostéo-articulaires (9 mois) et les tuberculoses neuro-méningées (9 à 12 mois) [24].

I.6. Vaccination

Le vaccin utilisé est le bacille de Calmette et Guérin (BCG). Il s'agit d'un vaccin vivant élaboré à partir d'une souche de *Mycobacterium bovis* atténuée. L'administration du vaccin se fait par voie intra-dermique sur la face postéro-externe du bras avec une dose de 0,1 ml.

L'efficacité de la vaccination par le BCG a souvent été remise en question. En effet, une vaste étude menée dans les années 1970 par l'OMS et destinée à servir de référence s'est révélée négative [25]. Cependant, 2 méta-analyses publiées au début des années 1990 [26,27] ont démontré un effet préventif sur certaines formes graves de l'enfant (méningites et miliaires). En revanche, aucune protection n'a été mise en évidence sur les formes pulmonaires (contagieuses).

La vaccination par le BCG a été rendue obligatoire en France pour les enfants à l'entrée en collectivité en 1950 par la loi n° 50-7 du 7 janvier, puis étendue à certaines professions par les articles R-3112-1 et 3112-2 du code de la Santé Publique. Le décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 a levé l'obligation de vaccination chez les enfants qui reste toutefois fortement recommandée pour les enfants considérés comme à risque élevé de tuberculose. Ces situations à risque sont précisées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Situations où la vaccination par le BCG reste recommandée chez les enfants

<i>Enfants à considérer comme à risque élevé de tuberculose</i>
Enfants nés dans un pays de forte endémie tuberculeuse
Enfants dont un des parents est originaire d'un de ces pays
Enfants devant séjourner au moins un mois dans l'un de ces pays
Enfants ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs)
Enfants résidant en Ile de France ou en Guyane
Enfants dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux

II. Diagnostic et traitement de la tuberculose latente

Il existe plusieurs tests diagnostiques de tuberculose latente (intra-dermo-réaction à la tuberculine, tests sanguins in vitro de libération d'interféron gamma) mais, en l'absence de gold standard, leurs performances et leur stratégie d'utilisation sont mal précisées.

II.1. Intradermo-réaction à la tuberculine (IDR)

II.1.a. Bases immunologiques [28]

La réaction à l'injection intradermique de tuberculine est la conséquence d'une réaction d'hypersensibilité retardée. Les lymphocytes T préalablement sensibilisés sont recrutés et libèrent des cytokines qui vont engendrer une vasodilatation locale et un œdème à l'origine d'une induration cutanée. Cette réaction atteint son maximum en 48 à 72 heures. Chez les sujets âgés et les sujets testés pour la première fois, le pic d'induration peut cependant être obtenu après 72 heures [29].

II.1.b. Réalisation [30]

La tuberculine est issue d'un milieu de culture concentré de *M.tuberculosis*. La souche de référence RT23 a été élaborée en 1958 par l'OMS à partir d'extraits protéiques purifiés de tuberculine provenant d'une culture de 7 souches de *M.tuberculosis*. En Europe depuis 2003, la seule tuberculine disponible sur le marché est la tuberculine Tubertest®.

La tuberculine s'injecte en intradermique strict à la face antérieure de l'avant bras. La dose recommandée en France est de 5 unités tuberculiniques soit 0,1 ml de Tubertest®. La lecture de la réaction cutanée doit s'effectuer à la 72^e heure. Les limites de l'induration sont déterminées par palpation et mesurées en millimètres sans tenir compte d'une éventuelle réaction érythémateuse associée. Une réaction fortement positive avec présence de vésicules est dite phlycténulaire.

II.1.c. Contre-indications et effets secondaires [31]

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

Les effets secondaires liés à l'IDR sont très rares. Le plus souvent, il s'agit de réactions allergiques locales à la tuberculine ou à un de ses composants (2-3% des cas). Elles se manifestent par un érythème autour du point d'injection, très rarement par un rash généralisé. Ces réactions apparaissent rapidement après l'injection et disparaissent dans les 24 heures.

II.1.d. Performances dans le diagnostic d'infection tuberculeuse latente

La sensibilité peut être extrapolée à partir des données concernant la tuberculose active. Dans une méta-analyse regroupant 20 études (1193 participants), Pai *et al.* l'évaluaient entre 71 et 82% avec une moyenne de 77% [32]. Les faux-négatifs sont dus soit à une mauvaise réalisation du test, soit à un défaut d'immunité de l'individu testé. L'ensemble de ces causes est précisé dans le tableau 3.

On peut évaluer la spécificité à partir des populations à faible risque de tuberculose dans des pays de faible incidence tuberculeuse. Elle est de 97% en moyenne dans les populations non vaccinées par le BCG (6 études ; 847 participants [39]) mais chute à 59% en cas de vaccination large de la population (6 études ; 551 participants [39]). L'influence de la vaccination varie selon l'âge à laquelle elle a été réalisée (influence quasi-nulle avant un an) [33], du délai entre la vaccination et l'IDR (influence disparaissant au-delà de 10 ans) [33], de la méthode de vaccination [34], du nombre total de vaccins administrés [35] ainsi que de la souche utilisée [36]. Une autre cause de faux-positif correspond aux infections à mycobactéries atypiques avec une influence proportionnelle à l'incidence de ces infections [40]. Les infections à mycobactéries atypiques étant rares en France, on peut considérer leur influence comme négligeable. Des résultats faussement positifs peuvent également s'observer en cas de répétition des tests dans un intervalle proche (phénomène d'amplification ou « booster ») [30].

Tableau 3 : Causes de réaction faussement négative à la tuberculine

<i>Facteurs en rapport avec la personne testée</i>
Infections en cours (virales, bactériennes ou fongiques)
Vaccinations récentes par un vaccin vivant atténué
Insuffisance rénale chronique sévère
Hypoprotidémie sévère
Hémopathies : lymphomes, leucémies
Age : nouveau-nés, patients âgés
Traitements immunosuppresseurs dont corticothérapie
<i>Facteurs en rapport avec la réalisation du test</i>
Facteurs en rapport avec la tuberculine utilisée (mauvais stockage, mauvaise dilution, dénaturation, contamination,...)
Facteurs en rapport avec l'intra-dermo-réaction (dose injectée insuffisante, injection SC)
Facteurs en rapport avec la lecture (lecteur inexpérimenté)

II.1.e. Interprétation du test

Il faut distinguer le seuil de positivité de l'IDR (critère permettant d'affirmer la positivité ou la négativité du test) du seuil d'interprétation (critère permettant de prendre une décision thérapeutique en fonction de l'ensemble des informations disponibles). En France, le seuil de positivité a été fixé à 5 millimètres [30].

Les recommandations établies par la circulaire de la direction générale de la santé en 2004 concernant l'interprétation du test prennent en compte, outre le diamètre d'induration de l'IDR, l'âge du patient, la vaccination par le BCG et la notion d'un contage récent. Elles sont résumées dans le tableau 4. Ces recommandations ne concernent pas les personnes immunodéprimées pour lesquelles la décision thérapeutique doit être prise en fonction du type, du degré et de la durée de l'immunodépression.

Dans le cas particulier de l'investigation menée autour d'un cas de tuberculose avec suspicion d'infection tuberculeuse récente, l'IDR doit être répétée 2 à 3 mois après le premier test. Le traitement est instauré uniquement en cas de virage de l'IDR défini comme suit :

- Première IDR négative (<5 mm) suivie d'une 2^e IDR positive (≥ 10 mm).
- Première IDR faiblement positive (5-9 mm) suivie d'une 2^e IDR fortement positive avec augmentation du diamètre de plus de 10 mm entre les deux tests.

Tableau 4 : Recommandations de traitement de la tuberculose latente

Chez l'enfant de moins de 15 ans (dans le cadre d'une enquête autour d'un cas)				
Induration IDR	BCG <10 ans		BCG ≥ 10 ans	Absence de BCG
< 5 mm	IDR négative			
	Pas de traitement			
5 – 9 mm	IDR positive			
	En faveur d'une réaction due au BCG	En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose infection	En faveur d'une tuberculose infection	
	Pas de traitement	Avis spécialisé	Traitement	
10 – 14 mm	IDR positive			
	En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose infection	En faveur d'une tuberculose infection		
	Avis spécialisé	Traitement		
≥ 15 mm	IDR positive			
	En faveur d'une tuberculose-infection récente			
	Traitement			
Chez une personne de plus de 15 ans				
Induration IDR	Enquête autour d'un cas		Profession exposée	
< 5 mm	IDR négative			
	Tuberculose infection ancienne ou récente peu probable			
	Pas de traitement			
5 – 9 mm	Surveillance à 3 mois			Surveillance fonction du risque du secteur professionnel
	IDR positive			
	Réaction due au BCG ou tuberculose infection mais non en faveur d'une infection récente			
10 – 14 mm	Pas de traitement			
	Surveillance à 3 mois			Surveillance fonction du risque du secteur professionnel
	IDR positive			
≥ 15 mm	Tuberculose-infection probable			
	Le contexte aide à définir l'ancienneté			
	Si contexte en faveur d'une infection récente : traitement			
≥ 15 mm	Sinon :			
	Surveillance à 3 mois			Surveillance fonction du risque du secteur professionnel
	IDR positive			
≥ 15 mm	Tuberculose-infection probablement récente			
	Traitement			

II.2. Radiographie pulmonaire

La radiographie pulmonaire n'est habituellement pas considérée comme un outil diagnostique de l'ITL car elle se révèle le plus souvent normale [37]. Toutefois, certaines anomalies sont considérées comme évocatrices d'une tuberculose active ou ancienne et peuvent être associées à un risque accru de réactivation tuberculeuse [13]. Il s'agit de la présence de granulomes (calcifiés ou non), d'adénopathies hilaires calcifiées, d'un comblement d'un cul-de-sac costo-diaphragmatique ou de lésions fibro-nodulaires apicales.

II.3. Tests de libération d'interféron gamma

II.3.a. Principe

Ces tests reposent sur le principe selon lequel des lymphocytes T préalablement sensibilisés à des antigènes tuberculeux produisent des concentrations élevées d'interféron gamma en cas de réexposition aux mêmes antigènes mycobactériens [6]. Le substrat antigénique utilisé initialement était la tuberculine, remplacée dans un deuxième temps par des antigènes plus spécifiques de *M.tuberculosis* : ESAT-6, CFP-10 et TB7.7 [32].

II.3.b. Tests commercialisés

II.3.b.1. QuantiFERON-TB®

Commercialisé par Cellestis Limited (Australie), le QuantiFERON-TB® est un test basé sur une technique immuno-enzymatique. Le test s'effectue en deux étapes. La première consiste à prélever et incuber le sang total du patient dans trois tubes différents (contrôle négatif, tube antigène tuberculeux et tube mitogène). Après une durée d'incubation de 16 à 24 heures, les tubes sont centrifugés puis le plasma est recueilli. La deuxième étape du test consiste à quantifier l'interféron gamma dans le plasma par méthode ELISA. Le résultat doit être rendu de façon qualitative (positif, négatif ou indéterminé) en fonction de la comparaison du tube antigène TB avec les témoins. Le déroulement du test est schématisé dans la figure 3.

Le substrat antigénique utilisé a changé en fonction des versions successives du test : tuberculine PPD pour le QuantiFERON-TB® [38], ESAT-6 et CFP-10 pour le QuantiFERON-TB Gold® [39] et enfin ESAT-6, CFP-10 et TB7.7 dans la version actuelle du test QuantiFERON-TB Gold In-Tube® [40].

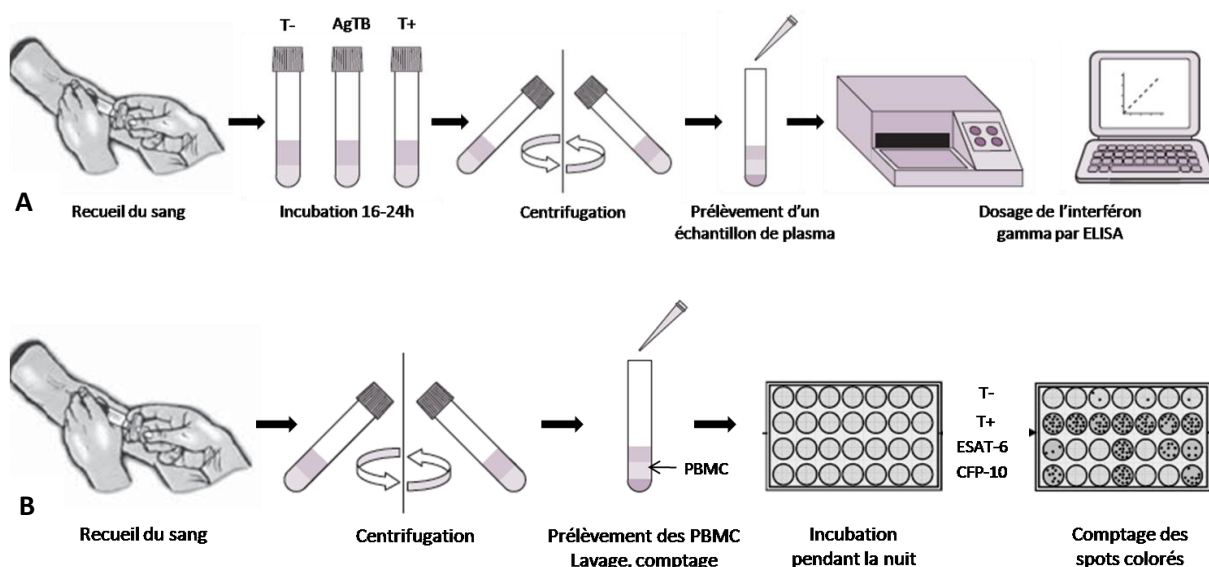


Figure 3 : Modalités de réalisation des IGRA (A : Quantiferon® ; B : T-SPOT.TB®)

II.3.b.2. T-SPOT.TB®

Commercialisé par Oxford Immunotec (Royaume-Uni), le test T-SPOT.TB® [41,42] est basé sur le même principe que le QuantiFERON® dont il diffère toutefois sur plusieurs points. Tout d'abord, le test ne s'effectue pas sur sang total mais nécessite l'isolement et le recueil des cellules mononucléées du sang périphérique qui sont ensuite incubées dans 4 puits différents (témoin négatif, témoin positif, ESAT-6 et CFP-10). L'interprétation est basée sur une technique ELISPOT qui permet de déterminer le nombre de lymphocytes T sécrétant de l'interféron gamma. Le déroulement du test est schématisé dans la figure 3.

Le substrat antigénique utilisé comprend à la fois ESAT-6 (Panel A) et CFP-10 (Panel B). Les résultats sont rendus en nombre de spots et la comparaison par rapport aux témoins permet de rendre un résultat qualitatif (positif, négatif, indéterminé).

II.3.c. Performances dans le diagnostic de tuberculose latente.

La sensibilité des tests commerciaux de libération d'interféron gamma dans la tuberculose active a été évaluée à 76% pour le QuantiFERON® (22 études ; 1369 participants) et à 90% pour le T-SPOT.TB® (13 études ; 726 participants) [32]. Dans cette même méta-analyse, 6 des 7 études qui comparaient directement les sensibilités du T-SPOT.TB® et du QuantiFERON® concluaient à une meilleure sensibilité du T-SPOT.TB® (différences allant de 3 à 25%).

L'évaluation globale de la spécificité était de 98% pour le QuantiFERON® (16 études ; 1624 participants) et de 93% pour le T-SPOT.TB® (6 études ; 290 participants). La spécificité du QuantiFERON® était identique dans les populations vaccinées ou non par le BCG. L'influence des mycobactéries atypiques sur la positivité du test est faible en dehors des infections à *M.marinum*, *M.kansasii* et *M.szulgai* qui possèdent les gènes codant pour ESAT-6 et CFP-10 [43].

La réalisation d'une IDR à la tuberculine avant celle des IGRA pourrait être à l'origine de fausse positivité du fait d'un effet « booster ». Dans la méta-analyse réalisée par Van Zyl-Smit *et al.* en 2009 [44], sur les 12 études recensées, 5 concluaient à l'absence d'effet booster de l'IDR et 7 à sa présence. Il ressort de cette méta-analyse que l'intervalle de temps entre la réalisation des 2 tests est importante : en effet, il variait entre 7 et 28 jours pour les études démontrant un effet booster, alors qu'il était inférieur à 7 jours ou supérieur à 3 mois dans les études négatives.

II.3.d. Reproductibilité

Seules 4 études se sont intéressées jusqu'à présent à la reproductibilité à court terme des IGRAs. Si l'on s'intéresse à des intervalles maximum de 3 semaines entre les tests, on constate des conversions ou réversions dans 2 cas sur 14 dans l'étude de Veerapathran *et al.* [45], 7 sur 26 chez Van Zyl Smit *et al.* [46], 0 sur 15 chez Detjen *et al.* [47] et 8 sur 222 chez Belknap *et al.* [48]. Dans la majorité de ces cas, les valeurs initiales étaient proches du seuil de positivité.

Le test T-SPOT.TB® est également soumis à une variabilité inter-lecteur puisque le compte des spots peut s'effectuer soit manuellement, soit à l'aide d'un lecteur automatique. Franken *et al.* [49], à partir de la lecture de 313 tests par 6 lecteurs indépendants (4 lecteurs humains et 2 lecteurs automatisés), concluent à des taux de positivité variant de 44,4% à 57,8%. La reproductibilité entre les deux lectures automatisées était bonne.

II.3.e. Conclusion : comparaison IGRA/IDR

Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques IGRA/IDR

	IGRA	IDR
Performances	Meilleure spécificité	Meilleure sensibilité
Influence du BCG	Non	Oui
Influence des mycobactéries atypiques	<i>M.marinum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M.szulgai</i>	Toutes
Lecture	Quantiferon : non lecteur dépendant T-SPOT.TB : lecteur dépendant	Lecteur dépendant
Nombre de visites	1	2
Coût	>40 euros	<5 euros
Contrôle interne	Oui	Non
Effet booster	Non	Oui
Distinction tuberculose latente/maladie	Non	Non

II.4. Schéma diagnostique recommandé

II.4.a. En France

Il n'existe pas de consensus sur la démarche à adopter dans le diagnostic d'une infection tuberculeuse latente et notamment sur la place des nouveaux tests de libération d'interferon gamma.

A l'heure actuelle, l'IDR reste le test de première intention dans le diagnostic d'ITL. En France ses indications, définies par la Direction Générale de la Santé en 2004 [50] puis par l'Institut National de Veille Sanitaire en 2006 [51] sont les suivantes : vérification de l'absence de tuberculose avant une primo-vaccination, enquête autour d'un cas de tuberculose, aide ponctuelle au diagnostic de tuberculose et surveillance des membres des professions à caractère sanitaire ou social exposées à la tuberculose.

Un groupe de travail mandaté par l'HAS en 2006 a préconisé l'utilisation des tests QuantiFERON® ou T-SPOT.TB® en remplacement de l'IDR dans les 4 indications suivantes [52] : enquête autour d'un cas chez les adultes de plus de 15 ans, à l'embauche des professionnels de santé, aide au diagnostic des formes extra-pulmonaires de la tuberculose-maladie et avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF alpha dans les mêmes conditions que les recommandations AFSSAPS 2005.

Ce même groupe de travail signale d'autres indications potentiellement intéressantes mais non retenues du fait du manque de données : suivi d'une tuberculose-infection latente traitée ou non, diagnostic et suivi du traitement d'une tuberculose-maladie, utilisation du test chez les patients infectés par le VIH, dépistage de la tuberculose-infection latente chez les migrants en provenance de pays à forte endémie.

II.4.b. Dans les autres pays

Aux Etats-Unis, le QuantiFERON® et le T-SPOT.TB® ont été tous deux approuvés par la FDA. Selon les recommandations émises par le Center Disease Control en 2010 [53], le test peut être utilisé dans toutes les situations dans lesquelles est actuellement utilisée l'IDR.

En Grande Bretagne, la British Thoracic Society [54] recommande une stratégie diagnostique en deux temps : tout d'abord, la réalisation d'une IDR et seulement en cas de positivité la réalisation d'un IGRA (Quantiferon® ou T-SPOT.TB®).

II.5. Traitement de la tuberculose latente

Le traitement de référence dans la plupart des pays occidentaux consiste en une monothérapie par isoniazide. La posologie recommandée est de 5 mg/kg/j avec des durées variables de traitement en fonction des pays : 9 mois aux Etats-Unis et au Canada, 6 mois pour l'OMS et au Royaume-Uni. L'efficacité du traitement par isoniazide en monothérapie est évaluée à 90% en cas de bonne observance [55]. Les principaux effets secondaires de l'isoniazide sont l'hépatotoxicité (estimée à 0,6% [56]) et la neuropathie périphérique.

Le traitement recommandé en première intention en France associe la rifampicine à 10 mg/kg/j à l'isoniazide à 5 mg/kg/j pendant 3 mois. Une méta-analyse de 2005 comparant ce schéma au schéma classique (isoniazide pendant 9 mois) a montré une efficacité et un profil de tolérance similaire dans les deux groupes [57]. Toutefois, contrairement à ce qui était attendu, la compliance ne semble pas meilleure chez les patients traités pendant 3 mois que chez les patients traités 9 mois [58].

Un autre schéma approuvé par l'American Thoracic Society associe rifampicine et pyrazinamide pendant 2 mois. Ce schéma a une efficacité équivalente à celle de l'isoniazide en monothérapie mais sa toxicité hépatique est supérieure [59]. Ce traitement n'est donc pas recommandé en première intention [60] et ne doit s'envisager que dans des cas où des traitements plus longs ne sont pas possibles et sous surveillance bi-hebdomadaire du bilan hépatique.

III. Tuberculose et anti-TNF alpha

III.1. Physiopathologie de la tuberculose

III.1.a. En conditions normales [61,62,63,64]

Après pénétration intra-alvéolaire de *M.tuberculosis*, l'immunité innée est la première mise en jeu (figure 4). Les macrophages activés phagocytent les bacilles tuberculeux et produisent des cytokines permettant le recrutement de cellules NK et de lymphocytes T gamma delta. Celles-ci stimulent à leur tour les macrophages qui peuvent dès lors sécréter des facteurs bactéricides. Dans près de 70% des cas, cette étape d'immunité innée suffit à éliminer les germes.

S'il persiste des mycobactéries, l'immunité adaptative cellulaire est déclenchée. Les cellules dendritiques phagocytent les débris macrophagiques et les bactéries libérées. Après multiplication et maturation, elles migrent dans les ganglions lymphatiques où elles jouent un rôle de présentation antigénique aux lymphocytes T CD4+ et CD8+ naïfs conduisant à leur activation et à leur prolifération. Une fois activés, les lymphocytes T CD4+ et CD8+ affluent au site de l'infection. Les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques sécrètent des facteurs bactéricides qui aident les macrophages à neutraliser les mycobactéries. L'activation des LT CD4+ conduit à un profil de différenciation Th1 caractérisé par la production d'interféron gamma, cytokine clé dans le contrôle de l'infection tuberculeuse puisqu'elle joue un rôle majeur dans l'activation macrophagique et la maintenance du granulome [65,66].

Au terme de ces étapes, si le granulome se forme correctement, les bacilles tuberculeux sont contenus et restent confinés au sein du granulome dans les macrophages entourés de LT CD4 et de fibroblastes : on parle alors d'infection tuberculeuse latente. Parfois, la mise en place du granulome échoue et les bacilles tuberculeux peuvent se disséminer et occasionner une tuberculose active.

III.1.b. Rôle du TNF alpha dans la physiopathologie de la tuberculose

III.1.b.1. Voie de signalisation du TNF alpha et agents anti-TNF alpha [67]

La production de TNF alpha se fait sous la forme d'une protéine transmembranaire de type II (TNFm). Celle-ci peut secondairement être clivée par une métallo-protéase, la TNF alpha converting enzyme (TACE), pour donner une forme soluble (TNFs). Les récepteurs au TNF alpha sont de 2 types : TNFR1 et TNFR2. Ces deux récepteurs peuvent transmettre un signal anti-apoptotique et pro-inflammatoire via l'activation de NFkappa B ou de MAP kinase. TNFR1 peut également transmettre un signal pro-apoptotique via le recrutement de la voie de signalisation Fas ou via l'activation de

caspases. TNF alpha soluble et membranaire peuvent se fixer aux deux types de récepteurs mais le TNF alpha membranaire est le seul à pouvoir pleinement activer TNFR2. La voie de signalisation du TNF alpha est schématisée dans la figure 5.

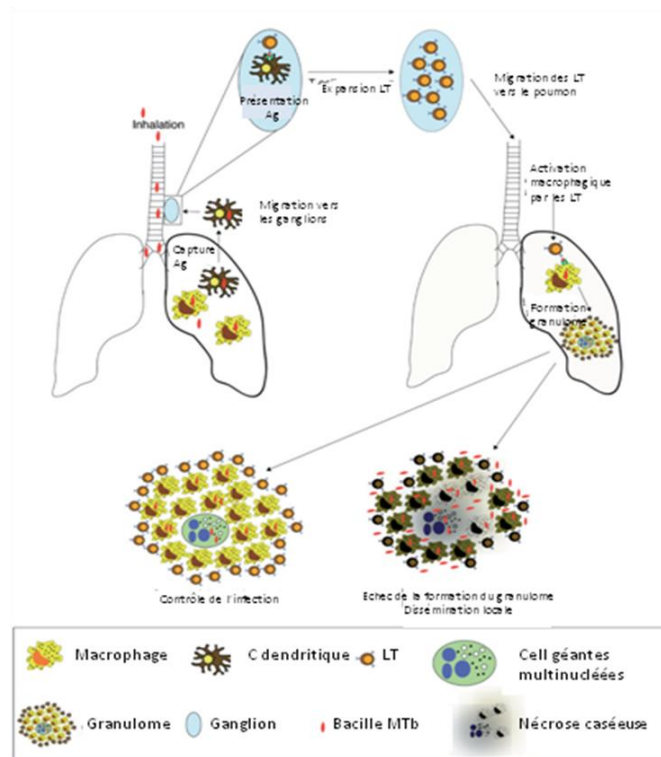


Figure 4 : Principales étapes de l'immunité anti-tuberculeuse (d'après [64])

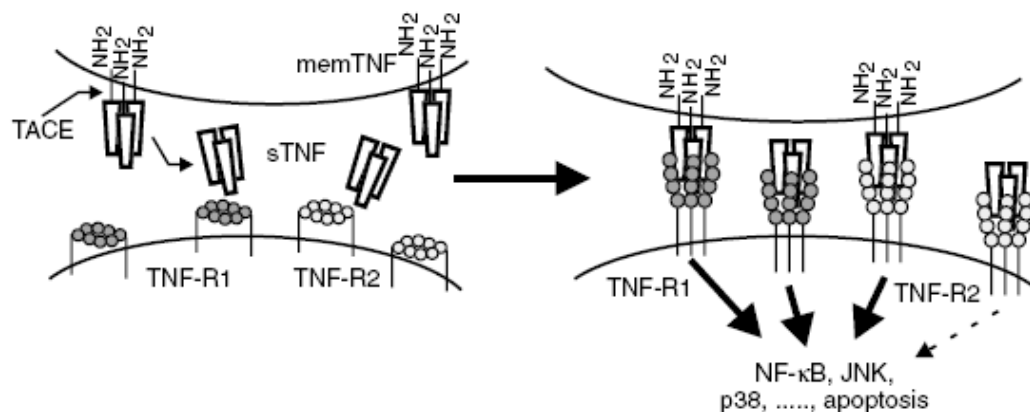


Figure 5 – Voie de signalisation du TNF alpha (d'après [67])

TNF-R1 et TNF-R2 : récepteur du TNF de type 1 et 2, sTNF : TNF soluble, memTNF : TNF membranaire

Des agents thérapeutiques bloquant le TNF alpha ont prouvé leur efficacité dans plusieurs maladies inflammatoires chroniques notamment la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite. Il existe 5 membres de la famille des anti-TNF alpha : l'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab pegol,

le golimumab et l'étanercept (figure 6). L'infliximab, l'adalimumab, le golimumab sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF (chimérique pour l'infliximab, humanisés pour l'adalimumab et le golimumab). Le certolizumab pegol est composé du fragment Fab monoclonal humanisé pégylé. Quant à l'étanercept, il est composé de deux domaines extra-celulaires du récepteur humain TNFR2 fusionnés au fragment Fc d'une IgG1 humaine. Les anticorps monoclonaux ont une meilleure affinité pour le TNF alpha membranaire alors que l'étanercept a une meilleure affinité pour le TNF alpha soluble.

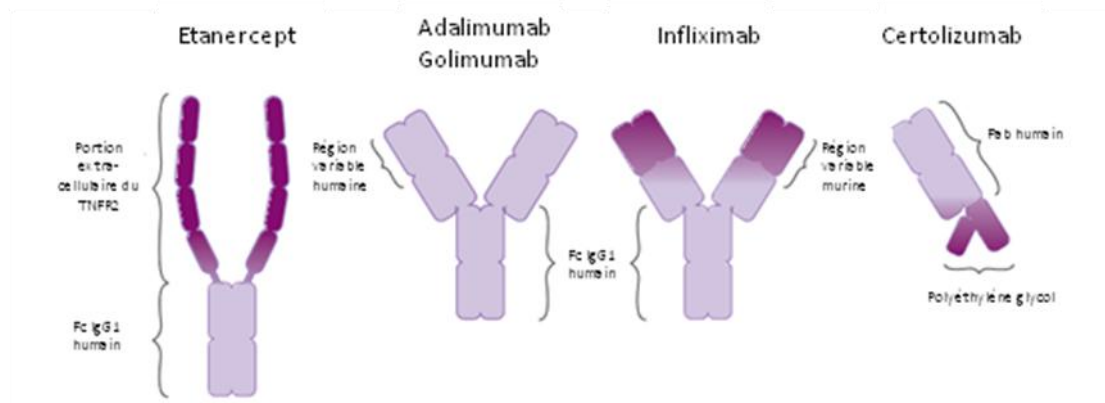


Figure 5 : Structure des anti-TNF alpha (d'après [68])

III.1.b.2. Rôle du TNF alpha dans l'immunité anti-mycobactérienne [63, 69]

Le TNF alpha participe à chacune des étapes de la mise en place et du maintien de l'immunité anti-mycobactérienne. En effet, lors de l'étape d'immunité innée, il favorise le recrutement de leucocytes au site de l'infection par la production de molécules d'adhésion cellulaire et de chémokines. L'apoptose des macrophages alvéolaires infectés, qui constitue un mécanisme de défense anti-mycobactérien, est favorisée en partie par le TNF alpha par l'activation de la voie des caspases. Il intervient également dans l'immunité adaptative en permettant l'activation des cellules dendritiques présentatrices de l'antigène. Il participe enfin à la formation et au maintien du granulome en stimulant la prolifération fibroblastique.

III.1.b.3. Conséquences du blocage du TNF alpha dans la tuberculose [70]

Les conséquences du blocage du TNF alpha ont été étudiées dans plusieurs modèles murins. Les souris invalidées pour le gène du TNF ou du TNFR1 meurent en cas de contact avec *M.tuberculosis* : les études histologiques montrent des anomalies de formation du granulome [71]. Par ailleurs dans un modèle d'infection chronique tuberculeuse correspondant au stade d'infection latente chez l'homme, l'administration d'anticorps anti-TNF alpha conduit à une réactivation tuberculeuse fatale pour l'animal [72].

Les mécanismes impliqués dans l'augmentation du risque de tuberculose sous anti-TNF alpha sont multiples : tout d'abord, le blocage du TNF alpha inhibe le phénomène de fusion phago-lysosomiale par diminution de la production d'interféron gamma [73]. Le blocage du TNF alpha a également des conséquences sur les lymphocytes T : il favorise la mort de lymphocytes T CD8+ par un phénomène de cytotoxicité médiée par complément [74] et inhibe également l'activation des lymphocytes T CD4+ [75] et des lymphocytes T gamma-delta [76].

III.2. Données épidémiologiques

III.2.a. Risque de tuberculose lié au rhumatisme inflammatoire chronique

III.2.a.1. Polyarthrite rhumatoïde

Certaines données indiquent qu'il existe une augmentation du risque de tuberculose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Entre 1999 et 2000, Carmona *et al.* ont estimé à 3,68 (IC95% 2,36-5,92) le risque relatif de tuberculose en cas de polyarthrite rhumatoïde par rapport à la population générale [77]. Une étude coréenne confirme ce sur-risque avec un risque relatif de 8,9 (IC95% 4,6-17,2) [78].

L'augmentation du risque peut toutefois être liée à certains facteurs confondants comme l'utilisation de traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, DMARDs) et il est donc difficile d'affirmer que la polyarthrite rhumatoïde est un facteur de risque indépendant de tuberculose.

III.2.a.2. Spondylarthrite

L'augmentation du risque de tuberculose dans la spondylarthrite est moins bien établie que dans la polyarthrite rhumatoïde. En effet, l'atteinte pulmonaire à type de fibrose apicale que l'on peut rencontrer dans la maladie peut être à l'origine de difficultés diagnostiques. Ho *et al.* ont revu 2136 radiographies pulmonaires de patients atteints de spondylarthrite : dans 63 cas (2,9%), il existait une fibrose pulmonaire apicale mais le diagnostic de tuberculose n'a été retenu que dans 40 cas dont 19 seulement avec une preuve bactériologique [79]. Aucune étude n'a comparé le taux d'incidence de tuberculose entre spondylarthrite et population générale.

III.2.b. Risque de tuberculose lié aux traitements conventionnels du rhumatisme

III.2.b.1. Glucocorticoïdes

Jick *et al.* [80] ont mené entre 1990 et 2001, une étude cas-contrôle dans la population générale comparant 497 cas de tuberculose à 1966 témoins : la corticothérapie y apparaît comme un facteur de risque avec un odds ratio ajusté de 4,9. Cette augmentation de risque est dose-

dépendante : l'odds ratio monte à 7,7 si la dose quotidienne de glucocorticoïdes est supérieure à 15 mg. C'est d'ailleurs la dose retenue par l'American Thoracic Society comme seuil au-delà duquel la corticothérapie est considérée comme un facteur de risque de tuberculose [37].

Dans les études cas-contrôle menées par Brassard *et al.* chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde au Canada [81] et au Québec [82], la corticothérapie apparaît également comme un facteur de risque de tuberculose ($p < 0,001$) avec un odds ratio ajusté sur l'âge, le sexe et les comorbidités de 1,7 et de 2,4 en fonction des études.

III.2.b.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'impact des AINS sur le risque de tuberculose a été évalué comme étant nul dans les études de Brassard *et al.* avec des risques relatifs de 0,9 et de 1,2 [81,82].

III.2.b.3. DMARDs conventionnels

Une augmentation du risque de tuberculose chez les patients traités par DMARDs conventionnels (méthotrexate, léflunomide,...) a été mise en évidence par Brassard *et al.* avec un risque relatif évalué entre 1,2 et 3,0 [81,82]. Le risque varie en fonction du type de DMARD : 3,4 pour le méthotrexate, 11,7 pour le léflunomide, 7,7 pour la ciclosporine.

III.2.c. Risque de tuberculose lié au traitement anti-TNF alpha

III.2.c.1. Incidence

Le premier cas de tuberculose sous anti-TNF alpha publié en 2001 concernait un patient traité pour une maladie de Crohn [83]. La même année est publiée par Keane *et al.* une série de 70 cas de tuberculose survenue sous infliximab [84] : l'incidence calculée à partir du nombre estimé de patients traités par Infliximab est de 24,4/100 000 individus/an soit 4 fois plus que l'incidence de tuberculose dans la population générale (6/100 000/an). Cet excès de risque a ensuite été confirmé dans plusieurs études menées dans différents pays (Espagne, France, Suède, Grande-Bretagne) et s'intéressant aux différents types d'anti-TNF alpha : les principaux résultats sont exposés dans le tableau 6.

III.2.c.2. Caractéristiques des cas de tuberculose sous anti-TNF alpha

Plusieurs caractéristiques cliniques distinguent les tuberculoses survenant chez les patients sous anti-TNF alpha de celles survenant dans la population générale. Tout d'abord, la fréquence des formes extra-pulmonaires et disséminées est augmentée, variant entre 22 et 75% selon les études. La mortalité est également accrue : elle atteint notamment 17% dans la série de 70 cas de Keane *et*

al. D'autre part, le délai moyen de survenue de la tuberculose après l'introduction des anti-TNF alpha est court (de l'ordre de 3 à 4 mois) pour l'infliximab ce qui suggère un phénomène de réactivation de tuberculose latente. Enfin, sur le plan histologique, les prélèvements analysés sont caractérisés par la rareté des granulomes, comme décrit dans le premier cas de la série de Keane.

Tableau 6 : incidence et caractéristiques des cas publiés de tuberculose sous anti-TNF alpha

Auteur [ref]	Période Pays	Incidence annuelle pour 100 000 habitants			Extra-pulm (%)	Décès (%)	Délai moyen (semaines)
		Général	PR	PR sous antiTNF			
Keane [84]	1998-2001 USA	6	6,2	IFX : 24,4	56%	17%	12
Gomez-Reino [85]	2001-2002 Espagne	21	95	IFX (2000) : 1893 IFX (2001) : 1113	65%	11.7%	12
Wolfe [86]	1998-2002 USA	ND	6,2	IFX : 52,5	75%	ND	21
Wallis [87]	1998-2002 USA	ND	ND	IFX : 144 ETA : 35	ND	ND	IFX : 17 ETA : 48
Mohan [88]	1998-2002 USA	5,8	6,2	ETA : 10	54%	8%	46
Baldin [89]	2000-2003 France	11	ND	IFX (2000) : 230 IFX (2001) : 140 IFX (2002) : 80	64%	ND	ND
Askling [90]	1991-2001 Suède	4-14	105	IFX : 145 ETA : 80	33%	ND	IFX : 19 ETA : 32
Tubach [91]	2004-2007 France	8,7	ND	ETA : 9,3 IFX : 187,5 ADA : 215	61%	2.8%	48
Dixon [92]	2001-2008 Grande-Bretagne	ND	ND	ADA : 144 IFX : 136 ETA : 39	62%	ND	ADA = 60 IFX = 22 ETA = 44
Seong [78]	2001-2005 Corée	67,2	257	IFX : 2558	22%	ND	ND

PR : polyarthrite rhumatoïde ; IFX : infliximab ; ETA : etanercept ; ADA : adalimumab

III.2.c.3. Différences de risque entre les anti-TNF alpha

Les données publiées jusqu'à présent suggéraient une différence de risque entre les anti-TNF alpha, ce qui a récemment été démontré par 2 études. L'étude britannique menée par le BSRBR (British Society for Rheumatology Biologic Register) entre 2001 et 2008 a concerné 10 712 patients traités par anti-TNF alpha : l'incidence de tuberculose était la plus faible chez les patients sous étanercept (39 /100 000 patients/an) et le risque relatif comparé à l'étaanercept était de 4,2 (IC95% 1,4-12,4) pour l'adalimumab et 3,1 (IC95% 1,0-9,5) pour l'infliximab [92]. L'étude française portant sur 69 cas de tuberculoses survenus sous anti-TNF alpha aboutit aux mêmes conclusions avec un

risque relatif par rapport à l'éтанercept de 13,3 (IC95% 2,6-69,1) pour l'infliximab et de 17,1 (IC95% 3,6-80,6) pour l'adalimumab [91].

Trois hypothèses ont été avancées pour expliquer cette différence de risque. L'hypothèse pharmacocinétique, selon laquelle les anticorps monoclonaux auraient une action neutralisante plus intense et plus durable que l'éтанercept, a été réfutée par des études sur des modèles murins [93]. La deuxième hypothèse attribuant un effet pro-apoptotique et cytolytique supérieur aux anticorps monoclonaux est elle aussi contredite par les études animales et cellulaires in vitro [93, 94]. L'hypothèse actuellement la plus probable est que les anticorps monoclonaux pénètrent mieux à l'intérieur du granulome que l'éтанercept [94] et qu'ils diminuent l'activation des lymphocytes et par conséquent la production d'interféron gamma, nécessaire à la formation et au maintien du granulome [93,94].

La cinétique d'apparition est également différente entre récepteurs solubles et anticorps monoclonaux [95]. En effet, le délai moyen entre la survenue d'une tuberculose et le début du traitement est 3 à 5 fois plus long pour l'éтанercept que pour l'infliximab. Cette différence peut s'expliquer par un mécanisme différent aboutissant à la survenue d'une tuberculose. En se liant au récepteur soluble, le TNF alpha contrôle la réaction inflammatoire initiale. Il se lie également au récepteur membranaire et contrôle ainsi la formation et le maintien du granulome. Les anticorps monoclonaux inhibant ces deux récepteurs peuvent être responsables à la fois de réactivation tuberculeuse (apparition précoce) et de tuberculose de novo. L'éтанercept, quant à lui, n'inhibe que l'action du récepteur soluble et n'est donc responsable que de tuberculose de novo.

III.3. Recherche de tuberculose latente avant biothérapie

III.3.a. Recommandations internationales

Depuis que l'augmentation du risque de réactivation de tuberculose sous anti-TNF alpha a été mise en évidence, des recommandations nationales ont été établies afin de rechercher et traiter une tuberculose latente avant l'introduction d'anti-TNF alpha. Depuis 2003, 6 recommandations nationales ont été publiées en langue anglaise par l'Espagne [96], les Etats-Unis [97], la France [98], la Grande-Bretagne [99], l'Irlande [100] et la Suisse [101]. Les principales recommandations de ces différents pays sont résumées dans le tableau 7. La synthèse de ces recommandations et de nouvelles recommandations d'un groupe d'experts ont été récemment publiés [102].

Il ressort de l'étude de ces recommandations plusieurs points de consensus : tout d'abord, chaque patient candidat à un traitement anti-TNF alpha doit bénéficier d'une recherche de

tuberculose latente. Le point de départ de cette recherche doit être le recueil des facteurs de risque de tuberculose (lieu de naissance, antécédents de tuberculose, antécédents de contag, ...) et un examen clinique complet. Les examens complémentaires à réaliser consistent en une radiographie pulmonaire et une IDR ou un test sanguin in vitro (Quantiferon® ou T-SPOT.TB®). Il convient d'effectuer, en cas de tuberculose active, un traitement complet et en cas de tuberculose latente, une chimioprophylaxie. Enfin, la vigilance par rapport au risque de tuberculose doit être maintenue après l'introduction d'anti-TNF alpha même en cas de chimioprophylaxie préalable.

Les recommandations nationales diffèrent sur certains points. En effet, si la plupart des pays prônent la réalisation d'une IDR en première intention, la Suisse recommande quant à elle la réalisation d'un IGRA. La technique de réalisation et l'interprétation de l'IDR est également différente selon les pays : l'Espagne, par exemple, préconise la réalisation d'une IDR en deux temps (effet booster) ; le seuil de positivité varie aussi entre 5 et 15 millimètres selon les pays. Concernant la chimioprophylaxie anti-tuberculeuse, la plupart des pays s'accordent sur un traitement par isoniazide pendant 9 mois mais certains préconisent d'autres schémas en première intention. Enfin, le délai d'introduction du traitement anti-TNF alpha par rapport au début du traitement anti-tuberculeux varie de 3 semaines à plusieurs mois.

III.3.b. Recommandations françaises

Suite à la publication des premiers cas de tuberculose chez des patients traités par anti-TNF alpha, le groupe de recherche RATIO (Recherche sur Anti TNF et Infections Opportunistes) a été créé en France en 2001. Il regroupe des spécialistes de plusieurs disciplines (maladies infectieuses, rhumatologie, gastro-entérologie, pneumologie, médecine interne) et a émis en 2002 des recommandations validées par l'AFSSAPS concernant les indications de chimioprophylaxie avant introduction d'anti-TNF alpha.

Le groupe RATIO a également mis en place un observatoire prospectif basé sur la déclaration volontaire des cas de tuberculoses survenues sous anti-TNF alpha. Dans les 2 premières années suivant l'initiation de l'observatoire, 37 cas de tuberculose ont été déclarés : l'IDR était inférieure à 5 mm dans 18 cas, comprise entre 5 et 10 mm dans 7 cas, supérieure à 10 mm dans 2 cas et non réalisée dans 3 cas ; dans les 7 cas restants, le résultat n'a pas été renseigné. La conséquence de ces observations a été la modification du seuil de positivité de l'IDR à 5 mm en juillet 2005 [98].

Tableau 7 : Recommandations nationales concernant la recherche et le traitement de tuberculose latente avant introduction d'anti-TNF alpha (I = isoniazide, R= rifampicine, Z = pyrazinamide)

Pays	IDR	Seuil de positivité	IGRA	Critères de chimioprophylaxie	Ttt LTBI	Durée de traitement avant début anti-TNF
France [98]	Systématique Un temps	≥5 mm	Oui	IDR positive TB active non traitée Anomalies RP	2 mois RZ 3 mois RI 9 mois I	>3 semaines
Irlande [100]	Systématique Un temps	≥10mm ≥5mm si IS	Si disponible	IDR positive	9 mois I 4 mois R 4 mois RI	Aussi longue que possible
Espagne [96]	Systématique Deux temps	≥5mm	Oui	IDR positive RP anormale TB active non traitée Contage	9 mois I	> 1 mois
Suisse [101]	Non recommandée		Oui	IGRA positif RP anormale TB active non traitée Contage	9 mois I 4 mois R	>1 mois après la fin du ttt
Grande-Bretagne [99]	Pas en cas de traitement IS Un temps	≥5mm si BCG - ≥15mm si BCG +	Non	IDR positive TB active non traitée RP anormale	6 mois I 3 mois RI	A la fin du ttt si RP anormale ou ATCD de TB active
Etats-Unis [97]	Systématique Un temps	≥5mm si IS ≥10mm si facteurs de risque de TB ≥15mm si faible risque	Non	IDR positive + suspicion Facteurs de risque TB	9 mois I	A la fin du ttt
TBnet Consensus [102]	En l'absence de vaccination BCG Un temps	≥10 mm	Oui	IGRA positif IDR positive	9-12 mois I 3 mois RI	A la fin du ttt

III.3.c. Efficacité des recommandations mises en place

L'impact des recommandations a été évalué dans plusieurs pays notamment l'Espagne et la France. En Espagne, Gomez-Reino *et al.* ont décrit 15 cas de tuberculoses survenues depuis la mise en place des recommandations : dans 13 cas, le dépistage ou la chimioprophylaxie n'avaient pas été effectués correctement [96]. Par ailleurs sur les 69 cas de tuberculose déclarés à l'observatoire RATIO, 66,7% des sujets avaient au moins un facteur de risque de tuberculose latente et aucun d'entre eux n'avait reçu de chimioprophylaxie correcte.

Des cas de tuberculose sous anti-TNF alpha survenue malgré une chimioprophylaxie adaptée ont été décrits dans plusieurs études : 9 cas sur 1300 chez Gomez-Reino *et al.* [96], 7 cas sur 45 dans l'étude de Sichletidis *et al.* [103] et 12 cas sur 67 dans l'étude de Raval *et al.* [104]. Le risque d'hépatotoxicité de la chimioprophylaxie est également une préoccupation chez des patients recevant souvent d'autres traitements hépatotoxiques. Dans l'étude rétrospective de Bray *et al.* [105] portant sur 93 patients ayant bénéficié d'une chimioprophylaxie avant introduction d'anti-TNF alpha, la fréquence des cytolyses hépatiques était de 18,3% avec une élévation le plus souvent inférieure à 2,5 fois la normale. Il n'y avait pas de répercussion clinique à ces anomalies hépatiques et le traitement n'a du être interrompu que dans 7,5% des cas.

PARTIE 2 – ÉTUDE PERSONNELLE

I. Introduction

Le risque de réactivation de tuberculose au cours d'un traitement par anti-TNF alpha est aujourd'hui bien établi. La recherche d'une tuberculose latente est donc nécessaire avant de débiter des anti-TNF alpha.

Des recommandations nationales ont été mises en place dans ce but mais il n'existe pas d'accord quant à la meilleure méthode à utiliser. L'IDR à la tuberculine reste l'outil diagnostique privilégié. Elle possède toutefois de nombreux inconvénients. Tout d'abord, elle manque de spécificité, ce qui peut conduire à des chimioprophylaxies non nécessaires, exposant les patients à des effets secondaires potentiellement graves. D'autre part, l'immunodépression liée au rhumatisme inflammatoire chronique et aux traitements peut diminuer la sensibilité du test avec un risque de faux négatifs.

Le développement des tests sanguins de libération d'interféron gamma pourrait donc être une bonne alternative à l'IDR puisqu'ils ont une meilleure spécificité avec une sensibilité identique. Toutefois, leur utilisation chez des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique a été peu étudiée et de nombreuses questions restent en suspens : le résultat de ces tests est-il influencé par le rhumatisme, les traitements ou l'activité de la maladie ? C'est pour tenter de répondre à ces questions que nous avons décidé de mener une étude prospective évaluant les différentes méthodes de diagnostic de tuberculose latente chez des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique.

II. Objectifs

L'objectif principal de ce travail est l'étude des facteurs influençant le résultat du test de libération d'interféron gamma T-SPOT.TB® dans une population de patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques et candidats à une biothérapie.

Les objectifs secondaires sont :

- L'étude des facteurs influençant le résultat de l'intra-dermo-réaction à la tuberculine dans la même population.
- La comparaison entre les résultats de l'IDR à la tuberculine et les résultats du test de libération d'interféron gamma T-SPOT.TB®.

III. Patients et méthodes

III.1. Patients

III.1.a. Critères d'inclusion

Les patients suivis dans le Service de Rhumatologie du CHU de Nancy pour un rhumatisme inflammatoire chronique (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite, autres) et candidats à une biothérapie entre juillet 2004 et juillet 2009 ont été inclus consécutivement.

III.1.b. Données recueillies à l'inclusion

Pour tous les patients inclus dans l'étude, un ensemble de données cliniques et paracliniques ont été recueillies à l'inclusion.

III.1.b.1. Données cliniques

Chaque patient a bénéficié d'un interrogatoire et d'un examen clinique complet. Les données suivantes ont été collectées :

- Données démographiques : âge, sexe.
- Diagnostic : chacun des patients a été classé dans un de ces 3 groupes : « polyarthrite rhumatoïde », « spondylarthrite » (spondylarthrite ankylosante, spondylarthrite associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, rhumatisme psoriasique, arthrite réactionnelle et spondylarthrite indifférenciée) et « autres rhumatismes ».
- Niveau d'activité de la maladie : le score Disease Activity Score 28 (DAS28) [106] a été calculé pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de spondylarthrite à prédominance périphérique ; le Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [107] a été calculé pour les patients atteints de spondylarthrite à prédominance axiale .
- Traitements : le traitement a été recensé comme suit :
 - Traitement antérieur ou actuel par une biothérapie (anti-TNF alpha, rituximab, abatacept, anakinra).
 - Traitement par Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARDs) conventionnels : méthotrexate (avec posologie hebdomadaire), léflunomide et autres.
 - Traitement par corticostéroïdes et si oui, posologie quotidienne.
 - Traitement par AINS.

III.1.b.2. Données paracliniques

Chaque patient a bénéficié d'un bilan biologique permettant de déterminer les paramètres suivants :

- Caractéristiques immuno-génétiques : dosage des facteurs rhumatoïdes et des anticorps anti-peptides citrullinés en cas de polyarthrite rhumatoïde ; recherche de l'antigène HLA-B27 en cas de spondylarthrite.
- Paramètres inflammatoires biologiques : mesure de la vitesse de sédimentation (VS), exprimée en millimètres à la première heure et dosage de la protéine C-réactive (CRP), exprimé en milligrammes par litre.

III.2. Recherche conventionnelle de tuberculose latente

III.2.a. Facteurs de risque de tuberculose latente

En prenant en compte les recommandations de l'AFSSAPS [98], les facteurs de risque de tuberculose latente recherchés ont été les suivants :

- Antécédents de tuberculose active.
- Notion de contage tuberculeux : contact proche avec un sujet ayant développé une tuberculose pulmonaire.
- Naissance ou résidence > 6 mois dans un pays de forte prévalence tuberculeuse (>20/100 000 habitants).

Par ailleurs, une vaccination antérieure par le BCG a été recherchée ainsi que la date à laquelle celle-ci a été effectuée pour la dernière fois. L'absence de vaccination par le BCG n'est pas à considérer comme un facteur de risque de tuberculose latente. En revanche, une vaccination pour le BCG datant de moins de 10 ans doit être prise en compte dans l'interprétation du résultat de l'IDR (augmentation du risque de fausse positivité).

III.2.b. Radiographie pulmonaire

Une radiographie pulmonaire de face a été réalisée chez l'ensemble des patients. En cas d'anomalies évocatrices de tuberculose, elle a été complétée par la réalisation d'un scanner thoracique.

Les caractéristiques suivantes ont été considérées comme suspectes de tuberculose latente : présence de granulomes (calcifiés ou non), adénopathies hilaires calcifiées, comblement d'un cul-de-sac costo-diaphragmatique et lésions fibro-nodulaires apicales.

III.2.c. Intra-dermo-réaction à la tuberculine

L'IDR à la tuberculine a été réalisée selon la méthode de Mantoux : 5 unités de tuberculine PPD (Tubertest®, Sanofi, Pasteur, MSD, SNC, Lyon, France), soit 0,1 ml, ont été injectées dans l'avant-bras par voie intra-dermique. Le diamètre maximal de l'induration a été mesuré en millimètres 72 heures plus tard. Le résultat a été considéré comme positif en cas d'induration ≥ 5 mm.

III.3. Test de libération d'interféron gamma : T-SPOT.TB®

III.3.a. Réalisation du test

Le test T-SPOT.TB® a été réalisé selon les instructions du fabricant [108]. Avant la réalisation de l'IDR, un échantillon de sang veineux a été prélevé sur tube EDTA et acheminé au laboratoire où il a été pris en charge dans les 2 à 4 heures suivant le prélèvement.

A partir de cet échantillon, les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) ont été isolées par gradient de centrifugation puis comptées par cytométrie de flux et ajustées à la concentration de 2.10^6 /ml.

Cent microlitres de la suspension de PBMC ont ensuite été placés dans 4 puits différents :

- Un puits vide (contrôle négatif) pour identifier l'activation cellulaire non spécifique,
- Un puits contenant des antigènes spécifiques de la tuberculose ESAT-6 : Panel A,
- Un puits contenant des antigènes spécifiques de la tuberculose CFP10 : Panel B,
- Un puits contenant de la phytohémagglutinine, activateur polyclonal connu (contrôle positif) pour confirmer la fonctionnalité des PBMC.

Après incubation 16 à 20 heures à 37°, lavage cellulaire et incubation d'une durée d'une heure avec des anticorps anti-IFN gamma, le substrat chromogénique a été ajouté pendant 15 minutes puis la réaction a été arrêtée par ajout d'eau distillée. La lecture des spots a été effectuée de manière automatique.

III.3.b. Contrôle qualité

Selon les recommandations du fabricant, le résultat du test a été considéré comme indéterminé dans les deux situations suivantes :

- Si le nombre de spots comptés pour le contrôle négatif est supérieur à 10.
- Si le nombre de spots comptés pour le contrôle positif est inférieur à 20.

III.3.c. Interprétation du résultat

Selon les recommandations du fabricant, le T-SPOT.TB[®] a été interprété en soustrayant le nombre de spots du contrôle négatif du nombre de spots dans chacun des panels, selon l'algorithme suivant :

- Le résultat du test est positif si le résultat d'au moins 1 des 2 différences est supérieur ou égal à 6 spots.
- Le résultat du test est négatif si le résultat d'au moins 1 des 2 différences est inférieur ou égal à 5 spots (comprenant également les valeurs inférieures à 0).

III.4. Analyses statistiques

La comparaison des caractéristiques des groupes polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite a été faite à l'aide d'un test du chi-2 (l'ensemble des effectifs étant supérieur à 5).

Les associations entre les variables étudiées et l'IDR ou le T-SPOT.TB[®] ont été analysées comme suit : en analyse univariée, les tests utilisés ont été le test t de Student ou le test de Wilcoxon pour les variables continues, et le test du chi-2 ou le test exact de Fischer pour les variables catégorielles. Les résultats sont présentés sous forme d'odds ratio avec leur intervalle de confiance à 95%.

Pour les modèles de régression logistique multivariée, les variables utilisées ont été celles atteignant un p inférieur ou égal à 0,1 dans l'analyse univariée. Des modèles séparés ont été réalisés pour le T-SPOT.TB[®] et l'IDR. Les analyses ont été répétées séparément pour les patients suivis pour PR ou spondylarthrite.

La concordance entre l'IDR et le T-SPOT.TB[®] a été évaluée par le coefficient Kappa de Cohen.

Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5%.

L'association entre statut BCG et présence d'au moins un facteur de risque de tuberculose et les résultats des tests IDR et T-SPOT.TB[®] a été analysée par des modèles de régressions logistiques polynomiales avec les 4 groupes de combinaison de résultats des tests (IDR et T-SPOT.TB[®] négatifs , IDR et T-SPOT.TB[®] positifs , IDR positive et T-SPOT.TB[®] négatif , IDR négative et T-SPOT.TB[®] positif) traités comme variables dépendantes.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS pour Windows, version 9.1. (SAS Institute Inc., NC, USA, 1997).

IV. Résultats

IV.1. Caractéristiques de la population

Cinq cent quatre-vingt-dix patients ont été inclus dans l'étude. Il s'agissait de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dans 294 cas (49,8%), de spondylarthrite dans 271 cas (45,9%) et dans 25 cas (4,2%) d'autres pathologies inflammatoires chroniques (8 arthrites juvéniles idiopathiques, 7 rhumatismes inflammatoires chroniques inclassés, 3 syndromes de SAPHO, 2 myosites inflammatoires, 2 syndromes de Sharp, 2 maladies de Still, 1 maladie de Sjögren et 1 maladie de Behçet). Les caractéristiques de ces patients sont exposées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Caractéristiques de la population

Caractéristiques	Population totale (n=590)	PR (n=294)	SpA (n=271)
Paramètres démographiques			
- Sexe féminin, N (%)	341 (57,8)	225 (76,5)	97 (35,8)
- Age (années), Me(Q1 – Q3)	51,0 (39,0 – 59,0)	56,0 (48,0-64,0)	42,0 (33,5-52,0)
Paramètres concernant le rhumatisme			
- Ancienneté (années), Me(Q1 – Q3)	8,0 (3,0-16,0)	8,0 (4,0-15,0)	8,0 (3,0-16,0)
- Caractéristiques immunogénétiques, N (%)			
Facteurs rhumatoïdes	-	243 (82,7)	-
Ac anti-CCP	-	199 (67,9)	-
HLA-B27	-	-	185 (68,3)
- Activité de la maladie, Me(Q1 – Q3)			
DAS28	-	5,0 (4,2- 5,9)	5,2 (4,3-5,7)
BASDAI	-	-	57 (44 - 69)
- Paramètres biologiques			
VS (mm), Me(Q1 – Q3)	23,0 (12,0-45,0)	28,0 (15,0-50,0)	19,0 (10,2-40,7)
CRP (mg/l), Me(Q1 – Q3)	10,5 (4,0-24,7)	12,9 (4,8-25,5)	8,8 (3,3-23,2)
Paramètres concernant le traitement			
- Antécédents de biothérapie, N(%)	102 (17,3)	72 (24,5)	24 (8,9)
- DMARDs, N(%)	287 (48,6)	211 (71,8)	67 (24,7)
Méthotrexate	197 (68,6)	149 (50,7)	40 (14,8)
Posologie (mg/sem)	12,5 (10,0-15,0)	12,5 (10,0-15,0)	12,5 (10,0-15,0)
Léflunomide	66 (23,0)	55 (18,7)	10 (3,7)
Autres	24 (8,4)	7 (2,4)	17 (6,3)
- Corticoïdes, N(%)	268 (45,5)	213 (72,4)	42 (15,5)
Posologie (mg/sem)	10,0 (7,5-15,0)	10,0 (7,5-15,0)	10,0 (7,5-15,0)
- AINS, N(%)	265 (44,9)	87 (29,6)	168 (62,0)

Me (Q1-Q3) = médiane (quartile 1-quartile 3)

IV.2. Recherche conventionnelle de tuberculose latente

IV.2.a. Résultats

Les résultats de la recherche traditionnelle de tuberculose latente sont donnés dans le tableau 9. Quatre-vingt-dix-neuf patients (16,8%) avaient au moins un facteur de risque d'exposition tuberculeuse. Parmi les 460 patients (78%) vaccinés par le BCG, la quasi-totalité avait été vaccinée il y a plus de 10 ans. Parmi les anomalies de la radiographie pulmonaire, on recensait 9 cas d'adénopathies calcifiées, 9 cas de lésions fibro-nodulaires et le type d'anomalies n'a pu être précisé dans les 9 cas restants.

Dans 54 cas (9,0%), le résultat de l'IDR était manquant, et ce pour 2 raisons : soit le patient ne s'est pas présenté à la visite de lecture à 72 heures (31 cas), soit le résultat n'a pas été rendu en millimètres d'induration (23 cas). Parmi les 201 cas positifs, le résultat était compris entre 5 et 9 mm dans 82 cas, entre 10 et 14 mm dans 60 cas et supérieur ou égal à 15 mm dans 59 cas. Tous les patients qui avaient une IDR supérieure à 15 mm ont bénéficié d'une recherche de bacilles acido-alcool-résistants dans les expectorations 3 jours consécutifs : cette recherche s'est avérée négative dans la totalité des cas.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite différaient de manière significative sur plusieurs points. Tout d'abord, la fréquence de vaccination par le BCG était plus élevée chez les patients atteints de spondylarthrite. Ensuite, la fréquence des anomalies de la radiographie pulmonaire était plus élevée chez les patients atteints de polyarthrite. Enfin la fréquence de positivité de l'IDR était plus faible dans le groupe polyarthrite rhumatoïde.

Tableau 9 : Recherche conventionnelle de tuberculose latente

	Population totale (n=590)	PR (n=294)	SpA (n=271)	p*
- Vaccination BCG préalable, N (%)	460 (78,0)	201 (68,4)	239 (88,2)	<10 ⁻⁷
- Exposition tuberculeuse, N (%)				
Tuberculose active traitée avant 1970	14 (2,4)	8 (2,7)	6 (2,2)	0,70
Contage avec personne atteinte de TB active	42 (7,1)	23 (7,8)	18 (6,6)	0,59
Naissance ou > 6mois dans pays à risque	53 (9,0)	27 (9,2)	25 (9,2)	0,99
- Anomalies radio thorax, N (%)	27 (4,6)	20 (6,8)	6 (2,2)	<0,01
- IDR, N (%)				
Résultat non disponible	53 (9,0)	29 (9,9)	20 (7,4)	
<5mm	335 (56,9)	181 (61,6)	139 (51,3)	0,006
≥5mm	201 (34,1)	84 (28,5)	112 (41,3)	

PR = polyarthrite rhumatoïde ; SpA = spondylarthrite

* Comparaison entre groupes PR et SpA

IV.2.b. Facteurs influençant le résultat de l'IDR

Les résultats de l'IDR en fonction de différents paramètres cliniques et paracliniques sont exposés dans le tableau 10. Dans l'analyse univariée, les facteurs significativement associés à une IDR négative étaient le sexe féminin, la polyarthrite rhumatoïde et la plupart des traitements immunosuppresseurs (anti-TNF alpha, DMARD, corticothérapie), alors que parmi les facteurs de risque de tuberculose latente, seule la présence d'anomalies suggestives sur la radiographie thoracique est significativement associée à une IDR positive.

Les résultats de l'analyse multivariée confirment uniquement la polyarthrite rhumatoïde comme facteur associé à une IDR négative (OR=0,65 (0,43-0,97) ; $p=0,03$). L'analyse multivariée ne prenant en compte que les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde met en évidence une association significative entre DAS28 élevé, antécédents de biothérapie et IDR négative avec des odds ratio respectifs de 1,35 (IC95% 1,05-1,73 ; $p=0,02$) et 3,23 (IC95% 1,36-7,7 ; $p=0,009$).

IV.2.c. Recommandations AFSSAPS

Si l'on prend en compte, les recommandations françaises de l'AFSSAPS, 313 (53,0%) patients auraient du recevoir une chimioprophylaxie anti-tuberculeuse avant de débiter une biothérapie. Toutefois, 12 patients ont eu un résultat d'IDR compris entre 5 et 10 mm d'induration avant juillet 2005 (date d'abaissement du seuil de positivité de 10 à 5 mm par l'AFSSAPS) et n'ont donc pas été traités. Par ailleurs, 113 patients n'ont finalement pas reçu de biothérapie en raison d'un refus de leur part, d'un niveau insuffisant d'activité de leur maladie ou de contre-indications. Cela porte donc à 188 le nombre patients qui ont finalement reçu une chimioprophylaxie anti-tuberculeuse.

Tableau 10 : Caractéristiques des patients selon les résultats de l'IDR

Caractéristiques	IDR			p
	Négative (n=335)	Positive (n=201)	Odds ratio (95%CI)* (négatif/positif)	
Paramètres démographiques				
- Sexe féminin, N (%)	204 (68,0)	96 (32,0)	1,7 (1,2-2,42)	0,003
- Age (années), Me (Q1-Q3)	52,0 (38,0-59,0)	49,0 (39,0-56,0)	1,01 (1,00-1,02)	0,17
Paramètres concernant le rhumatisme				
- Durée d'évolution (années), Me (Q1-Q3)	8,0 (3,0-17,0)	7,0 (3,0-13,0)	1,02 (1,00-1,04)	0,11
- Type de rhumatisme, N (%)				
Polyarthrite rhumatoïde	181 (68,3)	84 (31,7)	1	0,005
Spondylarthrite	139 (55,4)	112 (44,6)	0,58 (0,40-0,82)	
Autres	15 (75,0)	5 (25,0)	1,39 (0,49-3,95)	
- Positivité des facteurs rhumatoïdes, N (%)	152 (69,4)	67 (30,6)	1,33 (0,68-2,56)	0,40
- Positivité des Ac anti-CCP, N (%)	128 (68,8)	58 (31,2)	1,10 (0,49-2,51)	0,81
- HLA-B27, N (%)	89 (51,4)	84 (48,6)	0,71 (0,41-1,30)	0,28
- DAS28, Me (Q1-Q3)	5,1 (4,3-6,1)	4,8 (3,6-5,6)	1,23 (0,99-1,52)	0,06
- BASDAI, Me (Q1-Q3)	57,0 (44,0-69,0)	56,0 (44,0-69,0)	1,0 (0,99-1,02)	0,89
- VS, Me (Q1-Q3)	23,0 (13,0-49,0)	22,0 (12,0-41,0)	1,0 (0,99-1,01)	0,50
- CRP, Me (Q1-Q3)	10,8 (3,9-24,7)	10,0 (4,1-24,0)	1,0 (0,99-1,01)	0,87
Paramètres concernant le traitement				
- Antécédents de biothérapie, N (%)	65 (73,9)	23 (26,1)	1,86 (1,12-3,11)	0,02
- DMARD, N (%)	179 (67,8)	85 (32,2)	1,57 (1,10-2,23)	0,01
- Type de DMARD, N (%)				
Méthotrexate	117 (65,4)	62 (34,6)	1	0,02
Léflunomide	50 (80,6)	12 (19,4)	2,21 (1,10-4,45)	
Autres	12 (52,2)	11 (47,8)	0,58 (0,89-1,06)	
- Corticoïdes, N (%)	171 (69,8)	74 (30,2)	1,8 (1,26-2,58)	0,001
- AINS, N (%)	149 (60,6)	97 (39,4)	0,86 (0,6-1,22)	0,39
Facteurs de risque de tuberculose latente				
- Antécédents de tuberculose active, N (%)	8 (57,1)	6 (42,9)	0,28 (0,27-2,33)	0,78
- Contage tuberculeux, N (%)	20 (50,0)	20 (50,0)	0,57 (0,30-1,10)	0,09
- Naissance ou >6 mois dans zone à risque, N (%)	30 (61,2)	19 (38,8)	0,94 (0,52-1,72)	0,85
- Vaccination BCG, N (%)	258 (60,7)	167 (39,3)	0,68 (0,44-1,07)	0,09
- Anomalies radiographie pulmonaire, N (%)	10 (41,7)	14 (58,3)	0,41 (0,18-0,94)	0,03

Me (Q1-Q3) : médiane (quartile 1-quartile 3)

* Pour les variables quantitatives (qui n'ont pas de modalité de référence), l'odds ratio exprime la variation de risque pour une augmentation de 1 unité de la variable.

IV.3. Résultats et facteurs influençant le T-SPOT.TB®

Le test T-SPOT.TB® était positif chez 125 patients (21,2%), négatifs chez 372 (63,0%) et indéterminés chez 93 (15,8%). Les résultats du test en fonction des différents facteurs étudiés sont exposés dans le tableau 11.

En analyse univariée, l'âge élevé, un antécédent de tuberculose active et la présence d'anomalies radiographiques étaient significativement associés à un test positif alors que seule la vaccination BCG était associée à un test négatif. En analyse multivariée seule l'association entre BCG et T-SPOT.TB® négatif reste significative.

Parmi les 92 tests indéterminés (17,7%), 61 l'étaient à cause de la négativité du témoin positif (absence de réponse à la stimulation au PHA) et 33 à cause de la positivité du témoin négatif (production spontanée d'interféron gamma en l'absence de stimulation). Dans un cas, les deux causes de résultats indéterminés coexistaient. Les facteurs associés aux résultats indéterminés sont résumés dans le tableau 12. La négativité du témoin positif était associée à un âge élevé, un DAS28 élevé, une VS et une CRP élevées et la corticothérapie. La positivité du contrôle négatif était associée à la spondylarthrite, un BASDAI faible et l'absence de traitement par DMARD ou corticoïdes.

Tableau 11 : Caractéristiques des patients selon la positivité ou la négativité du T-SPOT.TB®

Caractéristiques	T-SPOT.TB ®			
	Négatif (n=372)	Positif (n=125)	Odds ratio* (95%CI)	P
			Négatif/Positif	
Paramètres démographiques				
- Sexe féminin, N (%)	215 (75,2)	71 (24,8)	1,04 (0,69-1,57)	0,85
- Age (année), Me (Q1-Q3)	49,0 (38,0 - 57,0)	53,0 (40,0 - 61,0)	0,98 (0,97-1,00)	0,02
Paramètres concernant le rhumatisme				
- Durée d'évolution (année), Me (Q1-Q3)	7,0 (3,0 - 16,0)	8,0 (4,0 - 16,0)	0,99 (0,97-1,01)	0,31
- Type de rhumatisme, N (%)				
Polyarthrite rhumatoïde	185 (74,0)	65 (26,0)	1	0,28
Spondylarthrite	169 (74,4)	58 (25,6)	1,02 (0,68-1,54)	
Autres	18 (90,0)	2 (10,0)	3,18 (0,72-14,07)	
- Positivité des facteurs rhumatoïdes, N(%)	153 (72,9)	57 (27,1)	0,67 (0,29-1,53)	0,34
- Positivité des Ac anti-CCP, N (%)	134 (76,6)	41 (23,4)	1,39 (0,59-3,27)	0,44
- HLA-B27, N (%)	115 (75,2)	38 (24,8)	1,33 (0,68-2,58)	0,44
- DAS28, Me (Q1-Q3)	5,0 (4,1 - 5,9)	4,8 (4,1 - 5,8)	1,16 (0,92-1,47)	0,20
- BASDAI, Me (Q1-Q3)	60,0 (46,5 - 70,0)	55,0 (44,0 - 66,5)	1,01 (0,99-1,03)	0,23
- VS, Me (Q1-Q3)	23,0 (13,0 - 46,0)	18,0 (11,0 - 41,0)	1,00 (0,9—1,01)	0,06
- CRP, Me (Q1-Q3)	11,0 (4,2 - 24,0)	6,9 (2,9 - 20,9)	1,01 (1,00-1,01)	0,08
Paramètres concernant le traitement				
- Antécédents de biothérapie, N (%)	68 (79,1)	18 (20,9)	1,31 (0,75-2,31)	0,32
- DMARD, N (%)	183 (74,1)	64 (25,9)	0,92 (0,62-1,38)	0,70
- Type de DMARD, N (%)				
Méthotrexate	118 (70,7)	49 (29,3)	1	0,19
Léflunomide	48 (80,0)	12 (20,0)	1,68 (0,82-3,42)	
Autres	17 (85,0)	3 (15,0)	2,37(0,67-8,47)	
- Corticoïdes, N (%)	174 (76,3)	54 (23,7)	1,16 (0,77-1,75)	0,47
- AINS, N (%)	167 (74,9)	56 (25,1)	1,01 (0,67-1,52)	0,99
Facteurs de risque de tuberculose				
- Antécédents de tuberculose active, N (%)	4 (33,3)	8 (66,7)	0,16 (0,05-0,54)	0,002
- Contage tuberculeux, N (%)	23 (65,7)	12 (34,3)	0,62 (0,30-1,29)	0,20
- Naissance ou >6 mois dans zone à risque, N(%)	34 (72,3)	13 (27,7)	0,87 (0,44-1,71)	0,68
- Vaccination BCG, N (%)	308 (79,2)	81 (20,8)	2,60 (1,65-4,09)	<0,0001
- Anomalies radiographie pulmonaire, N (%)	8 (38,1)	13 (61,9)	0,41 (0,27-0,64)	<0,0001

*Pour les variables quantitatives (qui n'ont pas de modalité de référence), l'odds ratio exprime la variation de risque pour une augmentation de 1 unité de la variable.

Tableau 12 : Caractéristiques des patients selon le caractère déterminé ou indéterminé du test T-SPOT.TB®

	Négativité du contrôle positif (n=61)	OR (IC95%)	P	Positivité du contrôle négatif (n=33)	OR (IC95%)	p
Sexe féminin, N (%)	38 (11,1)	1,23 (0,71-2,13)	0,45	17 (5,0)	0,76 (0,38-1,54)	0,45
Age (années), Me (Q1-Q3)	55,0 (48,0-65,0)	1,03 (1,01-1,05)	0,003	46,0 (40,0-52,0)	0,99 (0,96-1,01)	0,33
Durée d'évolution (années), Me (Q1-Q3)	8,0 (3,0 - 15,0)	0,99 (0,97-1,03)	0,74	11,0 (4,0-18,0)	1,02 (0,98-1,06)	0,29
Type de rhumatisme, N (%)						
- Polyarthrite rhumatoïde	36 (12,2)	1		8 (2,7)	1	
- Spondylarthrite	23 (8,5)	0,66 (0,38-1,15)	0,32	22 (8,1)	3,16 (1,38-7,22)	0,007
- Autres	2 (8,0)	0,62 (0,14-2,76)		3 (12,0)	4,88 -1,21-19,69)	
Positivité des facteurs rhumatoïdes, N (%)	27 (11,1)	0,58 (0,26-1,33)	0,24	6 (2,5)	0,62 (0,12-3,16)	0,63
Positivité des Ac anti-CCP, N (%)	20 (10,1)	1,73 (0,39-7,78)	0,75	4 (2,0)	0,66 (0,07-6,06)	0,54
HLA-B27, N (%)	15 (8,1)	0,71 (0,29-1,74)	0,45	17 (9,2)	1,36 (0,48-3,82)	0,56
DAS28, Me (Q1-Q3)	5,4 (4,6-6,5)	1,43 (1,07-1,92)	0,01	5,5 (4,5-6,7)	1,29 (0,73-2,28)	0,39
BASDAI, Me (Q1-Q3)	52,0 (30,0-70,0)	0,99 (0,96-1,01)	0,38	50,0 (31,0-62,0)	0,97 (0,95-1,00)	0,03
VS, Me (Q1-Q3)	35,0 (19,0-48,0)	1,01 (1,00-1,02)	0,01	19,0 (10,0-29,0)	0,98 (0,96-1,00)	0,06
CRP, Me (Q1-Q3)	18,0 (8,8-38,0)	1,01 (1,00-1,02)	0,004	8,3 (2,5-16,0)	1,00 (0,98-1,01)	0,31
Antécédents de biothérapie, N (%)	10 (9,8)	0,93 (0,46-1,90)	0,85	6 (5,9)	1,07 (0,43-2,66)	0,89
DMARD, N (%)	32 (11,1)	1,19 (0,70-2,02)	0,53	8 (2,8)	0,32 (0,14-0,72)	0,004
Type de DMARD, N (%)						
- Méthotrexate	23 (11,7)	1		7 (3,6)	1	
- Léflunomide	6 (9,1)	0,76 (0,29-1,95)	0,83	0	0	0,31
- Autres	3 (12,5)	1,08 (0,30-3,91)		2 (4,2)	1,18 (0,14-10,03)	
Corticoïdes, N (%)	35 (13,1)	1,70 (1,00-2,91)	0,05	5 (1,9)	0,20 (0,08-0,52)	0,0003
AINS, No (%)	25 (9,4)	1,02 (0,49-1,43)	0,51	18 (6,8)	1,51 (0,74-3,05)	0,25
Antécédents de tuberculose active, N (%)	1 (7,1)	0,66 (0,09-5,15)	1,0	1 (7,1)	1,31 (0,17-10,31)	0,56
Contage tuberculeux , N (%)	3 (7,1)	0,65 (0,19-2,17)	0,61	4 (9,5)	1,88 (0,63-5,64)	0,28
Naissance ou > 6 mois dans zone à risque, N(%)	4 (7,5)	0,69 (0,24-1,98)	0,64	2 (3,8)	0,64 (0,15-2,75)	0,76
Vaccination BCG, N (%)	44 (9,6)	0,70 (0,39-1,28)	0,25	28 (6,1)	1,62 (0,61-4,28)	0,33
Anomalies radiographie pulmonaires, N (%)	5 (18,5)	2,06 (0,75-5,65)	0,18	21 (6,7)	0,64 (0,08-4,85)	1,0

IV.4. Comparaison entre IDR et T-SPOT.TB®

La concordance entre l'IDR et le T-SPOT.TB® est faible ($\kappa=0,17$). La figure 6 résume les résultats de chacun des tests en fonction de l'autre.

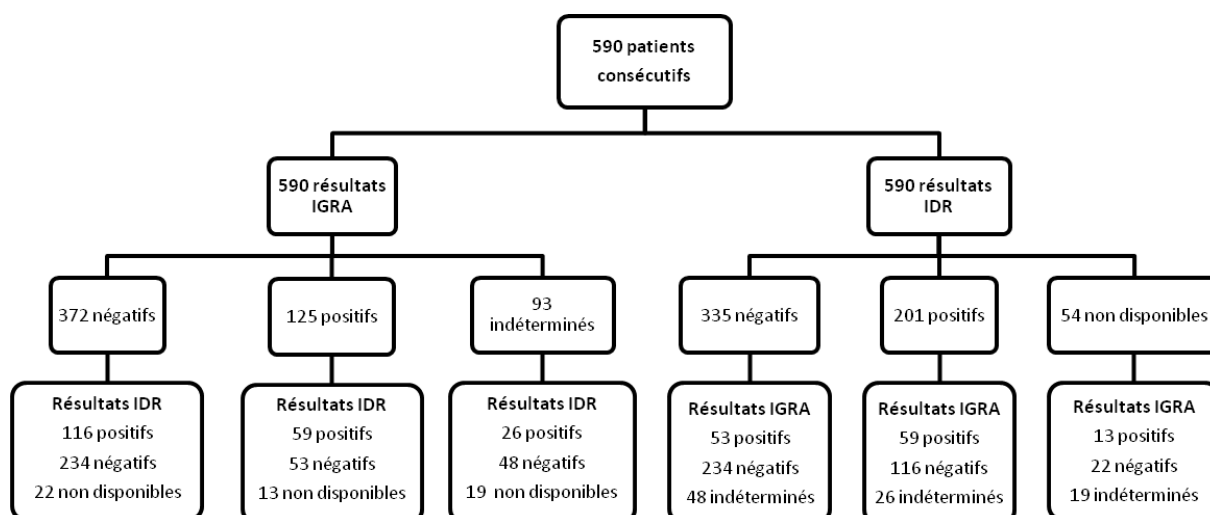


Figure 6 : représentation des résultats réciproques de l'IDR et du T-SPOT.TB®

La positivité du T-SPOT.TB® est mieux corrélée à la présence de facteurs de risque de tuberculose latente que celle de l'IDR, comme le montre la figure 7a ($p<0,01$). Par contre le taux de positivité est plus influencée par l'IDR que par le T-SPOT.TB® (figure 7b ; $p<0,01$).

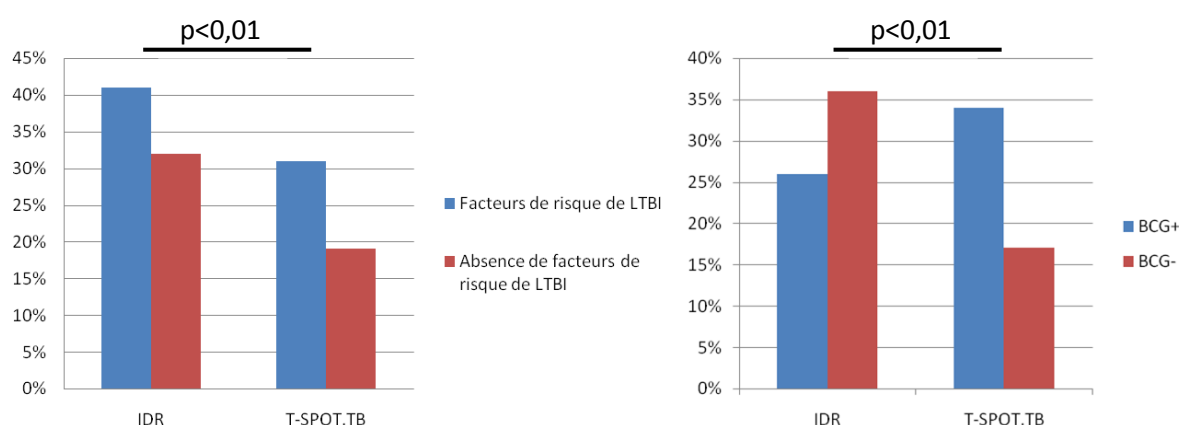


Figure 7 : Comparaison des taux de positivité du T-SPOT.TB®

- A gauche : en fonction de la présence ou non de facteurs de risque de LTBI
- A droite : en fonction d'une vaccination préalable ou non par le BCG

Les caractéristiques des cas discordants et concordants sont exposées dans le tableau 13. Les facteurs associés avec une discordance sont le sexe masculin, la spondylarthrite et un traitement par biothérapie ou par AINS.

Tableau 13 : Caractéristiques des patients selon le caractère concordant ou discordant des résultats de l'IDR et du T-SPOT.TB®

	Concordant (n=293)	Discordant (n=169)	p
Paramètres démographiques			
Sexe féminin, N (%)	181 (69,6)	79 (30,4)	0,002
Age (années) , Me(Q1 – Q3)	51,0 (39,0-59,0)	48 (38,0-57,0)	0,09
Paramètres concernant le rhumatisme			
Durée d'évolution (années), Me(Q1 – Q3)	8,0 (3,0-16,0)	7,0 (3,0-16,0)	0,94
Type de rhumatisme, N (%)			
- Polyarthrite rhumatoïde	158 (68,7)	72 (31,3)	0,009
- Spondylarthrite	122 (56,5)	94 (43,5)	
- Autres	13 (81,3)	3 (18,8)	
Positivité des facteurs rhumatoïdes, N (%)	132 (68,8)	60 (31,3)	0,96
Positivité des Ac anti-CCP, N (%)	110 (66,7)	55 (33,3)	0,12
HLA-B27, N (%)	79 (53,4)	69 (46,6)	0,33
DAS28, Me(Q1 – Q3)	4,8 (4,1-5,9)	5,0 (4,0-5,9)	0,91
BASDAI, Me(Q1 – Q3)	59,0 (44,0-72,0)	59,0 (46,0-68,0)	0,56
VS (mm), Me(Q1 – Q3)	22,0 (12,0-46,0)	24,0 (12,0-46,0)	0,80
CRP (mg/l), Me(Q1 – Q3)	9,9 (4,0-22,5)	12,0 (4,0-25,0)	0,27
Paramètres concernant le traitement			
Antécédents de biothérapie, N (%)	59 (76,6)	18 (23,4)	0,008
DMARD, N(%)	156 (7,2)	76 (32,8)	0,09
DMARD, N(%)			
- Méthotrexate	101 (65,6)	53 (34,4)	0,38
- Léflunomide	43 (74,1)	15 (25,9)	
- Autres	12 (60,0)	8 (40,0)	
Corticoïdes, N(%)	142 (67,0)	70 (33,0)	0,13
AINS, N(%)	121 (57,1)	91 (42,9)	0,009
Facteurs de risque de tuberculose			
Antécédents de tuberculose active, N(%)	8 (66,7)	4 (33,3)	1
Contage tuberculeux, N (%)	22 (66,7)	11 (33,3)	0,69
Naissance ou >6 mois dans zone à risque	26 (60,5)	17 (39,5)	0,67
Vaccination BCG, N (%)	233 (63,5)	134 (36,5)	0,95
Anomalies radiographie pulmonaire, N (%)	12 (63,2)	7 (36,8)	0,98

Me : median ; Q1-Q3 : Quartile 1 – Quartile 3

V. Discussion

V.1. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques des groupes polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite sont conformes aux caractéristiques de chaque pathologie à savoir une prédominance féminine dans la polyarthrite rhumatoïde et une prédominance masculine et une moyenne d'âge plus jeune dans la spondylarthrite. La catégorie « Autres rhumatismes » n'est pas analysable compte tenu de sa grande hétérogénéité et de son faible effectif. L'activité moyenne de la maladie est élevée (DAS28 moyen >3,2, BASDAI moyen >40) ce qui était également attendu pour des patients candidats à une biothérapie.

V.2. Recherche conventionnelle de tuberculose latente

V.2.a. Facteurs de risque de tuberculose et vaccination par le BCG

Le taux de vaccination par le BCG était de 78% dans l'étude. Il existe peu de données disponibles sur la couverture vaccinale des adultes en France. Une enquête de 2001 portant sur 6275 patients adultes d'un âge moyen de 44 ans l'évaluait à environ 89,5% [109]. Ce taux de couverture augmente dans des populations plus jeunes et a été évalué à 96% chez 534 jeunes recrues en 1994 [110]. Cette augmentation est liée à l'obligation de vaccination instaurée en 1951 et explique probablement la meilleure couverture vaccinale dans le groupe spondylarthrite, en moyenne plus jeune que le groupe polyarthrite rhumatoïde.

La seule différence dans la fréquence des facteurs de risque de tuberculose entre les deux pathologies était la présence plus fréquente d'anomalies radiologiques pulmonaires dans le groupe polyarthrite rhumatoïde. Là encore, il peut s'agir d'un effet âge : l'incidence de la tuberculose diminuant en France régulièrement depuis plusieurs dizaines d'années [11], les patients plus âgés ont plus de risque d'avoir été en contact avec la tuberculose et d'avoir des séquelles radiologiques.

V.2.b. Résultats de l'IDR

V.2.b.1. Généralités

Le taux de positivité de l'IDR dans l'étude présentée est de 34,1%. Il est difficile de le comparer à celui de la population générale car il y a peu de données sur ce sujet en France. Dans les études portant sur des populations similaires, le taux de positivité de l'IDR varie entre 1,1%

dans l'étude américaine de Behar *et al.* [111] et 66,2% dans l'étude turque de Inanc *et al.* [112]. Ces importantes variations peuvent s'expliquer d'une part par une différence du taux d'incidence de tuberculose en fonction du pays et d'autre part par les différences de politique vaccinale.

Le pourcentage de résultats d'IDR manquante (9%) souligne plusieurs problèmes du test : tout d'abord, la nécessité d'une deuxième visite pour la lecture à laquelle un certain nombre de patients ne se soumettent pas et également la difficulté d'un rendu précis des résultats en millimètres d'induration indispensable pour une bonne interprétation du test. Le problème des résultats manquants se retrouve dans plusieurs études similaires avec toutefois des pourcentages très variables (1,9% chez Ponce de Leon *et al.* [113], 19% chez Matulis *et al.* [114]).

V.2.b.2. Influence de la maladie sur l'IDR

Une association significative entre polyarthrite rhumatoïde et IDR négative a été démontrée dans cette étude. Elle confirme l'étude de Ponce de Leon *et al.* dans laquelle la taille moyenne de l'induration de l'IDR était significativement plus faible chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde par rapport aux témoins sains (4,5 mm vs 11,5 mm ; $p=0,01$) [115]. L'étude de Köker *et al.* comparant les résultats de l'IDR dans plusieurs types de rhumatisme va également dans le même sens puisque le taux de positivité était significativement plus faible chez les patients atteints de lupus (19%) et de polyarthrite rhumatoïde (29,8%) que chez les patients atteints de spondylarthrite (65,9%), de goutte (65,8%) et d'arthrose (63%) [116].

Le lien entre polyarthrite rhumatoïde et IDR négative peut s'expliquer de plusieurs façons. Tout d'abord, on peut faire l'hypothèse d'un effet propre de la maladie sur la réactivité à la tuberculine. C'est ce qui est suggéré dans l'étude de Sezer *et al.* [117] où le diamètre d'induration de l'IDR était significativement plus faible dans le groupe polyarthrite rhumatoïde sans traitements immunosuppresseurs par rapport au groupe sous immunosuppresseurs. Cet effet pourrait s'expliquer par une altération de fonctionnement des cellules T dans la polyarthrite rhumatoïde [118], particulièrement dans les formes précoces souvent non traitées par immunosuppresseurs, alors que ce type cellulaire joue un rôle primordial dans la réaction cutanée à la tuberculine [119].

La fréquence d'utilisation des traitements immunosuppresseurs dans la polyarthrite rhumatoïde peut constituer une deuxième explication à l'association polyarthrite rhumatoïde/IDR négative. En effet, l'utilisation de corticoïdes, de DMARD conventionnels ou de biothérapie est significativement associée à une IDR négative. Les données de la littérature sur l'influence de la corticothérapie sur le résultat de l'IDR sont contradictoires, lui attribuant parfois

un effet négatif [120,121], parfois aucun effet [113,122,123]. Il en va de même pour l'influence des DMARDs avec une seule étude concluant à l'association avec une IDR négative [120], les autres études concluant à l'absence d'association [122,123]. L'influence négative des anti-TNF alpha sur le résultat de l'IDR est rapportée ici pour la première fois, les précédentes études n'ayant mis aucune association en évidence [123,124,125].

V.2.b.3. Influence des facteurs de risque de tuberculose latente sur l'IDR

Le seul facteur de risque de tuberculose latente associé à la positivité de l'IDR dans cette étude est la présence de lésions radiographiques pulmonaires évocatrices de tuberculose. Cela confirme les données de Bartalesi *et al.* [123] qui mettaient également en évidence une association avec un contage et la naissance dans un pays de forte endémie. Laffitte *et al.* [126] et Soborg *et al.* [127] ne retrouvaient quant à eux aucune association entre IDR et facteurs de risque de LTBI.

Contrairement à ce que l'on aurait pu attendre, la vaccination BCG n'est pas associée à la positivité de l'IDR. Un risque de fausse positivité de l'IDR liée à la vaccination avait pourtant été démontré par Bartalesi *et al.* [123] et Matulis *et al.* [114]. Une méta-analyse récente conforte toutefois nos données en concluant à une influence proche de zéro de la vaccination au-delà de 10 ans de délai entre vaccination et IDR [33].

V.3. Test de libération d'interféron gamma : T-SPOT.TB®

V.3.a. Facteurs influençant la positivité du test

Le taux de positivité du test T-SPOT.TB® (21,2%) est proche des études publiées ces dernières années sur l'utilisation des IGRA dans des situations similaires et dont les principaux résultats sont résumés dans le tableau 14. Les différences observées entre les études peuvent être liées à la différence du taux d'incidence en fonction des pays mais également au type de test utilisé (Quantiferon®, T-SPOT.TB®, autres).

Une association significative a été démontrée entre la positivité du test et la présence de la plupart des facteurs de risque de tuberculose, ce qui est concordant avec les données de la littérature [114, 128]. Il existe également un effet de l'âge sur la positivité du test comme démontré antérieurement [123,128]. De façon intéressante, la vaccination par le BCG n'est pas associée à un test positif, comme on peut le voir avec l'IDR, mais à un test négatif. Cela pourrait s'expliquer par un rôle protecteur du BCG vis-à-vis des infections tuberculeuses. Toutefois si cet effet a été démontré chez des enfants [129], il ne l'a pas été chez les adultes. Une autre

explication peut être l'exposition plus faible à des facteurs de risque de tuberculose latente des sujets vaccinés par le BCG qui sont le plus souvent jeunes et originaire de pays de faible endémie. L'absence de faux positifs liés à la vaccination par le BCG fait des IGRA un test précieux dans une population largement vaccinée par le BCG comme en France.

V.3.b. Facteurs associés à un résultat indéterminé

Une des données intéressantes est le pourcentage important de résultats indéterminés (15,1%). L'augmentation du taux de résultats indéterminés a été démontrée dans plusieurs situations d'immunodépression, notamment le VIH [130] et l'insuffisance rénale chronique [131]. Lange *et al.* ont récemment mis en évidence un taux d'indéterminés significativement plus élevé dans une population d'immunodéprimés (13%) par rapport au groupe contrôle (0,9%) [132]. Ce taux variait en fonction de la cause d'immunodépression de 45% dans le cas de greffe de moelle osseuse à 21% chez les patients atteints de maladie auto-immune et 3,9% chez les patients infectés par le VIH.

Les facteurs associés aux résultats indéterminés sont différents en fonction du type d'indéterminés. La réponse insuffisante à la stimulation au PHA est significativement associée à un âge élevé, un DAS28 élevé, une VS élevée, une CRP élevée et l'utilisation de corticoïdes. L'influence de l'âge sur le pourcentage de réaction indéterminée a déjà été rapportée par Kobashi *et al.* [133,134] avec dans la majorité des cas décrits une lymphopénie associée aux résultats indéterminée (taux de lymphocytes $<500/\text{mm}^3$). Toutefois, en dehors de la lymphopénie, les patients âgés ont peut être également un défaut de prolifération lymphocytaire après stimulation par le PHA comme cela a déjà été démontré [135]. Les données *in vitro* sur la réponse à la stimulation par le PHA peuvent également expliquer les autres facteurs associés à des résultats indéterminés. En effet, il existe un défaut de production d'interféron gamma après stimulation par le PHA chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde [136,137,138]. Ce défaut de production est majoré chez les patients ayant une maladie active [147,148]. Par ailleurs, un défaut de production similaire a été mis en évidence chez les patients sous dexaméthasone [139,140]. Concernant la protéine C réactive, il n'existe pas de données sur son influence sur la production d'interféron gamma. En revanche, son effet inhibiteur de la prolifération lymphocytaire en réponse au PHA a été mis en évidence par Mortensen *et al.* [141].

La positivité du contrôle négatif, correspondant à une production spontanée d'interféron gamma sans stimulation PHA, est associée dans cette étude à la spondylarthrite. Ce résultat est surprenant car plusieurs études récentes rapportent une diminution de la production de cytokine Th1 (parmi lesquelles l'interféron gamma) dans la spondylarthrite [142,143]. De façon encore

plus surprenante une faible activité de la maladie (faible BASDAI) augmenterait encore plus la capacité de production spontanée d'interféron gamma. L'association entre le fait de ne pas être traité par DMARD ou par corticoïde et un test indéterminé est également difficilement explicable pour le moment.

Tableau 14 : Résultats comparatifs des études concernant l'utilisation des IGRA chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques

Auteur	Pays	Test	N	BCG (%)	Positivité	IGRA		Kappa
					IDR (%)	Indéterminé (%)	Positif (%)	
Bartalesi [131]	Italie	QFT	398	4,1	13,6	1	13	0,55
Behar [121]	USA	T-SPOT	200	4,7	1,1	0	5,6	NA
Bocchino [144]	Italie	QFT	69	2,8	26	2,8	31,8	0,26
		T-SPOT	69	2,8		5,8	30,4	0,21
Cobanoglu [145]	Turquie	QFT	68	100	50,7	10,3	10,3	0,14
Dinser [146]	Allemagne	Cytométrie	97	5,1	20,6	0	10,4	0,31
Inanc [122]	Turquie	QFT	140	84,45	66,2	4,3	35,7	0,42 (PR) 0,17 (SA)
Laffitte [136]	Suisse	T-SPOT	50	90	40	0	20	0,33
Matulis [124]	Suisse	QFT	142	83	32,4	6	12,0	0,16
Murakami [147]	Japon	Elispot	71	100	21,1	0	14,1	0,18
Ponce de Leon [123]	Pérou	QFT	101	80,2	NA	1,9	44,6	0,37
Pratt [148]	Royaume-Uni	QFT	101	78,5	NA	9,90	NA	NA
Soborg [137]	Danemark	QFT	234	76	19	5	7	0,2
Vassiloupoulos [133]	Grèce	T-SPOT	70	40	38,6	0	22,8	0,38
Données personnelles	France	T-SPOT	590	78	34,1	15,8	21,2	0,17

V.4. Comparaison entre les méthodes de recherche de tuberculose latente

La concordance entre T-SPOT.TB® et IDR est faible (kappa=0,17) ce qui est le cas dans les autres études avec un coefficient de corrélation variant entre 0,14 et 0,55. L'analyse des discordances a révélé une association significative avec le sexe masculin, la spondylarthrite et la prise d'AINS. A l'inverse, l'utilisation d'anti-TNF alpha est un facteur associé avec des résultats concordants. Il est toutefois difficile d'analyser ces résultats étant donné que la catégorie discordant regroupe deux situations bien différentes, à savoir IDR négative/T-SPOT.TB® positif et IDR négative/T-SPOT.TB positif.

Les études ayant évalué les facteurs associés à des discordances ont conclu à une association entre discordance IGRA-/IDR+ et la vaccination par le BCG [121,123] et une association entre discordance IGRA+/IDR- et traitement immunosuppresseur (corticothérapie [123], anti-TNF alpha [121]). Inanc *et al.* retrouvent un taux plus important de discordance TST+/QTG- chez les patients atteints de spondylarthrite par rapport à ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde [112]

En l'absence de gold standard dans le diagnostic de tuberculose latente, la comparaison des performances entre T-SPOT.TB® et IDR doit se juger sur des éléments indirects. Un de ces éléments est la comparaison de l'association entre les résultats des deux tests et les facteurs de risque de tuberculose latente permettant une comparaison de la sensibilité du test. La différence du taux de positivité en cas de présence ou d'absence de facteurs de risque de tuberculose latente est ici significativement plus élevée pour le T-SPOT.TB® par rapport à l'IDR suggérant une meilleure sensibilité. Cette différence est confirmée par l'étude de Matulis *et al.* [114]. Un autre paramètre permettant de comparer T-SPOT.TB® et IDR est l'influence du BCG sur les résultats du test (spécificité). Là encore, le T-SPOT.TB® est supérieur à l'IDR avec un risque de faux positifs lié à la vaccination moindre ce qui est là encore confirmé par Matulis *et al.*

V.5. Atouts et limites de l'étude

V.5.a. Atouts

Le principal atout de l'étude est l'importance de son effectif. A notre connaissance, il s'agit en effet du plus gros effectif parmi les études s'intéressant à l'utilisation des IGRA avant utilisation d'anti-TNF alpha. Un autre atout de la population est la répartition à part égale de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite, permettant ainsi une comparaison entre ces deux pathologies alors que la plupart des autres études ont une population préférentiellement (voire exclusivement) représentée par des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Les patients candidats à une biothérapie sont le plus souvent des patients avec une maladie active ce que confirment nos données. Il nous a donc paru intéressant d'étudier l'influence de l'activité de la maladie (scores d'activité et paramètres inflammatoires biologiques) sur les résultats du TSPOT et de l'IDR, d'autant plus qu'il n'existe que peu de données dans la littérature sur ce sujet et uniquement sur l'IDR (aucune donnée d'activité pour les études sur les IGRA).

Enfin, nous disposons du détail des résultats de chaque test T-SPOT.TB par panel et non d'un simple résultat rendu en positif/négatif/indéterminé. Cela nous a permis de réaliser une analyse

différentielle des deux catégories d'indéterminés permettant de mettre en évidence des différences importantes de comportement entre polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite.

V.5.b. Limites

Parmi les limites de l'étude, on peut citer l'absence de groupe contrôle qui aurait permis la comparaison entre témoins sains et patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique. La population n'est également pas représentative de l'ensemble des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique. En effet, l'ensemble des patients étaient candidats à une biothérapie ce qui implique le plus souvent un haut niveau d'activité. Il ne s'agit donc pas de rhumatisme inflammatoire « tout venant » mais ce critère permet toutefois d'avoir un groupe de patients plus homogène.

Il aurait également été intéressant de pouvoir comparer les performances du T-SPOT.TB® et du Quantiferon®. Il existe en effet peu de données permettant de comparer ces deux tests chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique.

Enfin, l'analyse de l'effet des biothérapies sur les résultats du T-SPOT.TB® et de l>IDR n'est pas optimale. En effet, peu de patients étaient sous biothérapie au moment de la réalisation du test et le plus souvent les patients ayant déjà été traités par biothérapie avaient arrêté ce traitement plusieurs semaines auparavant.

V.5.c. Perspectives

De nombreuses questions se posent concernant l'utilisation des IGRA chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique candidats à une biothérapie. Tout d'abord, il y a actuellement peu de données concernant l'effet de la chimioprophylaxie anti-tuberculeuse et de l'introduction d'une biothérapie chez les patients ayant un test initialement positif. A l'inverse, chez les patients ayant un indéterminé, l'introduction d'une biothérapie et donc la modification de l'activité de la maladie peut-elle modifier le résultat du test ? Seul un suivi longitudinal des patients après introduction de biothérapie permettra de répondre à ces questions.

Par ailleurs, il semble important de poursuivre l'étude des facteurs pouvant être à l'origine du caractère indéterminé du test car la fréquence importante de résultats indéterminés est actuellement un des facteurs pouvant limiter l'utilisation des IGRA avant introduction d'une biothérapie.

Enfin, la place exacte du test dans la stratégie de recherche de tuberculose latente doit encore être précisée. Une étude multicentrique française (étude ETAT) est actuellement en cours dans ce but afin de déterminer la meilleure stratégie à utiliser et notamment la place respective de l'IDR, du QuantiFERON® et du T-SPOT.TB®

Conclusion

L'intérêt de l'utilisation des tests de libération d'interféron gamma reste encore à déterminer dans la recherche de tuberculose latente avant introduction de biothérapie chez des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique. Afin de tenter de déterminer les facteurs pouvant influencer les résultats des IGRA dans cette population, nous avons étudié les caractéristiques de 590 patients candidats à une biothérapie. Plusieurs points ressortent de cette étude.

Tout d'abord, la faible concordance entre résultats du T-SPOT.TB® et de l'IDR est confirmée ($\kappa = 0,17$). Le T-SPOT.TB® est mieux corrélé aux facteurs de risque de tuberculose que l'IDR et moins influencé par la vaccination par le BCG ($p < 0,01$). Par ailleurs, aucune association significative n'a été mise en évidence entre T-SPOT.TB® et traitement immunosuppresseurs au contraire de l'IDR qui est négativement influencée à la fois par la corticothérapie, les DMARDs conventionnels et les anti-TNF alpha. Tous ces éléments font du T-SPOT.TB® un meilleur outil diagnostique par rapport à l'IDR

Toutefois, le pourcentage élevé de résultats indéterminés est problématique. En effet, quelle attitude adopter face à un résultat indéterminé ? Les recommandations actuelles sont de renouveler le test mais l'activité de la maladie semblant influencer le pourcentage de résultats indéterminés, il existe un risque que le contrôle soit à nouveau indéterminé. Il est donc nécessaire d'approfondir les facteurs à l'origine des résultats indéterminés et notamment de préciser le rôle de l'activité de la maladie. En effet, notre étude montre que des mécanismes différents sont à l'origine du résultat indéterminé en fonction du type de rhumatisme (augmentation du nombre de témoins positifs négatifs dans la polyarthrite rhumatoïde et du nombre de témoins négatifs positifs dans la spondylarthrite) avec un rôle inverse de l'activité de la maladie (augmentation du taux d'indéterminés en cas de DAS28 élevé, diminution en cas de BASDAI élevé).

En l'absence de recommandations nationales sur le sujet, l'IDR reste pour le moment incontournable en France dans la recherche de tuberculose latente avant biothérapie. Les IGRA permettent toutefois une information complémentaire notamment chez les patients avec une forte corticothérapie chez lesquels il existe souvent une anergie tuberculinique ainsi que chez les jeunes patients vaccinés il y a moins de 10 ans par le BCG chez lesquels le risque de fausse positivité de l'IDR est élevée. Les études en cours permettront sans doute de préciser le rôle de chacun des tests et d'établir de nouvelles recommandations.

Bibliographie

- ¹ Hermann J, Lagrange P. Bactériologie de la tuberculose et des infections à mycobactéries atypiques. Encycl Méd Chir., Pneumologie. 6-019-A-34, 14 p.
- ² Brennan PJ, Nikaido H. The envelope of mycobacteria. Annu Rev Biochem 1995 ; 64 : 29-63
- ³ Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. Nature 1998 ; 393 : 537-544
- ⁴ Ernst JD, Trevejo-Nunez G, Banaiee N. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis. J Clin Invest. 2007 Jul;117(7):1738-45.
- ⁵ Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, Singh DC, Stover CK. Molecular analysis of genetic differences between Mycobacterium bovis BCG and virulent M bovis. J Bacteriol 1996; 178: 1274–82.
- ⁶ Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet. 2000 Sep 23;356(9235):1099-104.
- ⁷ Pym AS, Brodin P, Brosch R, Huerre M, Cole ST. Loss of RD1 contributed to the attenuation of the live tuberculosis vaccines Mycobacterium bovis BCG and Mycobacterium microti. Mol Microbiol. 2002 Nov;46(3):709-17.
- ⁸ Lewis KN, Liao R, Guinn KM, Hickey MJ, Smith S, Behr MA, et al. Deletion of RD1 from Mycobacterium tuberculosis mimics bacille Calmette-Guerin attenuation. J Infect Dis. 2003 Jan 1;187(1):117-23.
- ⁹ Denis F, Perronne C. Mycobacterium tuberculosis et mycobactéries atypiques. Paris: Elsevier 2004.
- ¹⁰ Global Tuberculosis Control Report 2009. Accessed April 4, 2009. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf.
- ¹¹ Antoine D. Les cas de tuberculose maladie déclarés en France en 2007. Bulletin Épidémiologie Hebdomadaire. 2009;24 mars 2009(N° 12-13).
- ¹² Nava-Aguilera E, Andersson N, Harris E, Mitchell S, Hamel C, Shea B, et al. Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2009 Jan;13(1):17-26.
- ¹³ Public Health Agency of Canada and Canadian Lung Association. Canadian Tuberculosis Standards. Public Health Agency of Canada and Canadian Lung Association, Ottawa, 2007.
- ¹⁴ Billy C, Perronne C. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. Encycl Méd Chir., Maladies Infectieuses. 8-038-C-30, 12p.
- ¹⁵ Jin SM, Lee HJ, Park EA, Lee HY, Lee SM, Yang SC, et al. Frequency and predictors of miliary tuberculosis in patients with miliary pulmonary nodules in South Korea: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 2008;8:160.

-
- ¹⁶Khan B, Ahmed P, Ullah K, Hussain CA, Hussain I, Raza S. Frequency of tuberculosis in haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005 Jan;15(1):30-3.
- ¹⁷ Maartens G, Willcox PA, Benatar SR. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med*. 1990 Sep;89(3):291-6.
- ¹⁸ Al-Jahdali H, Al-Zahrani K, Amene P, Memish Z, Al-Shimemeri A, Moamary M, et al. Clinical aspects of miliary tuberculosis in Saudi adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000 Mar;4(3):252-5.
- ¹⁹ Gonzalez OY, Adams G, Teeter LD, Bui TT, Musser JM, Graviss EA. Extra-pulmonary manifestations in a large metropolitan area with a low incidence of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003 Dec;7(12):1178-85.
- ²⁰ Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, Fowler AH, Marrs CF, et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2004 Jan 15;38(2):199-205.
- ²¹ Lin JN, Lai CH, Chen YH, Lee SS, Tsai SS, Huang CK, et al. Risk factors for extra-pulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009 May;13(5):620-5.
- ²² Haute autorité de Santé. Guide – Affection de longue durée. Tuberculose < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-029_tuberculose-guide_edite_sans_lap.pdf> [consulté le 25-05-2010]
- ²³ Groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique de France. *Rev Mal Respir* 2003;20:7S45-7S51
- ²⁴ Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Feb 15;167(4):603-62.
- ²⁵ Billy C, Levy-Bruhl D. [BCG vaccine and place of tuberculin skin test in 2006]. *Rev Med Interne*. 2007 Mar;28(3):151-60.
- ²⁶ Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 1993 Dec;22(6):1154-8.
- ²⁷ Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *Jama*. 1994 Mar 2;271(9):698-702.
- ²⁸ Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Apr;161(4 Pt 1):1376-95.
- ²⁹ Robertson JM, Burt DS, Edmonds KL, Molina PL, Kiefe CI, Ellner JJ. Delayed tuberculin reactivity in persons of Indochinese origin: implications for preventive therapy. *Ann Intern Med*. 1996 May 1;124(9):779-84.

-
- ³⁰ SPLF. L'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine. *Rev Mal Respir* 2003;20:7S27-7S33
- ³¹ Al-Jahdali H, Memish ZA, Menzies D. The utility and interpretation of tuberculin skin tests in the Middle East. *Am J Infect Control*. 2005 Apr;33(3):151-6.
- ³² Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008 Aug 5;149(3):177-84.
- ³³ Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Nov;10(11):1192-204.
- ³⁴ Landi S, Ashley MJ, Grzybowski S. Tuberculin sensitivity following the intradermal and multiple puncture methods of BCG vaccination. *Can Med Assoc J*. 1967 Jul 29;97(5):222-5.
- ³⁵ Ildirim I, Hacimustafaoglu M, Ediz B. Correlation of tuberculin induration with the number of Bacillus Calmette-Guerin vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Dec;14(12):1060-3.
- ³⁶ Ashley MJ, Siebenmann CO. Tuberculin skin sensitivity following BCG vaccination with vaccines of high and low viable counts. *Can Med Assoc J*. 1967 Nov 25;97(22):1335-9.
- ³⁷ American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm. Rep*. 2000; 49: 1–51.
- ³⁸ Streeton JA, Desem N, Jones SL. Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998 Jun;2(6):443-50.
- ³⁹ Brock I, Munk ME, Kok-Jensen A, Andersen P. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001 May;5(5):462-7.
- ⁴⁰ Mahomed H, Hughes EJ, Hawkrigde T, Minnies D, Simon E, Little F, et al. Comparison of mantoux skin test with three generations of a whole blood IFN-gamma assay for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Mar;10(3):310-6.
- ⁴¹ Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, Wilkinson KA, Whelan A, Deeks JJ, et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet*. 2001 Jun 23;357(9273):2017-21.
- ⁴² Meier T, Eulenbruch HP, Wrighton-Smith P, Enders G, Regnath T. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Aug;24(8):529-36.
- ⁴³ Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, Obase Y, Miyashita N, Okimoto N, et al. Clinical evaluation of the QuantiFERON-TB Gold test in patients with non-tuberculous mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009 Nov;13(11):1422-6.

-
- ⁴⁴ van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability of interferon-g assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. *PLoS One*. 2009;4(12):e8517.
- ⁴⁵ Veerapathran A, Joshi R, Goswami K, Dogra S, Moodie EE, Reddy MV, et al. T-cell assays for tuberculosis infection: deriving cut-offs for conversions using reproducibility data. *PLoS One*. 2008;3(3):e1850.
- ⁴⁶ van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, Meldau R, Kieck J, Juritz J, et al. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jul 1;180(1):49-58.
- ⁴⁷ Detjen AK, Loebenberg L, Grewal HM, Stanley K, Gutschmidt A, Kruger C, et al. Short-term reproducibility of a commercial interferon gamma release assay. *Clin Vaccine Immunol*. 2009 Aug;16(8):1170-5.
- ⁴⁸ Belknap R, Kelahar J, Wall K, Daley C, Schluger N, et al. Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in U.S. Health Care Workers: Reproducibility, Repeatability and 6 month Follow-up with Interferon gamma release assays (IGRAs). *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179: A4101.
- ⁴⁹ Franken WP, Thijsen S, Wolterbeek R, Bouwman JJ, el Bannoudi H, Kik SV, et al. Variation in T-SPOT.TB spot interpretation between independent observers from different laboratories. *Clin Vaccine Immunol*. 2009 Oct;16(10):1439-42.
- ⁵⁰ Direction Générale de la Santé. Circulaire N° DGS/SD5C/2004/373 du 11 octobre 2004, relative à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG, et à la pratique des tests tuberculiques. <http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/vaccins/circ_bcg111004.pdf> [consulté le 19-12-0006].
- ⁵¹ Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Calendrier vaccinal 2006 : avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (section des maladies transmissibles). 19 mai 2006. *BEH* 2006 ;(29-30) : 212-7.
- ⁵² http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_detection_de_linterferon-gamma.pdf
- ⁵³ Mazurek M, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. Jun 25;59(RR-5):1-25.
- ⁵⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for Its Prevention and Control. National Institute for Health and Clinical Excellence, London, 2006.
- ⁵⁵ Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999 Oct;3(10):847-50.
- ⁵⁶ Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest*. 1991 Feb;99(2):465-71.

-
- ⁵⁷ Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005 Mar 1;40(5):670-6.
- ⁵⁸ Jasmer RM, Snyder DC, Chin DP, Hopewell PC, Cuthbert SS, Antonio Paz E, et al. Twelve months of isoniazid compared with four months of isoniazid and rifampin for persons with radiographic evidence of previous tuberculosis: an outcome and cost-effectiveness analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Nov;162(5):1648-52.
- ⁵⁹ McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest*. 2003 Jan;123(1):102-6.
- ⁶⁰ Ijaz K, Jereb JA, Lambert LA, Bower WA, Spradling PR, McElroy PD, et al. Severe or fatal liver injury in 50 patients in the United States taking rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 1;42(3):346-55.
- ⁶¹ Kaufmann SH. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nat Rev Immunol*. 2001 Oct;1(1):20-30.
- ⁶² Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:93-129.
- ⁶³ Liote H. [Tuberculosis, anti-TNF agents and other immunosuppressants: evolution of preventive strategies]. *Rev Mal Respir*. 2008 Dec;25(10):1237-49.
- ⁶⁴ Hanekom WA, Abel B, Scriba TJ. Immunological protection against tuberculosis. *S Afr Med J*. 2007 Oct;97(10 Pt 2):973-7.
- ⁶⁵ Ottenhoff TH, Kumararatne D, Casanova JL. Novel human immunodeficiencies reveal the essential role of type-I cytokines in immunity to intracellular bacteria. *Immunol Today*. 1998 Nov;19(11):491-4.
- ⁶⁶ Cooper AM, Dalton DK, Stewart TA, Griffin JP, Russell DG, Orme IM. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice. *J Exp Med*. 1993 Dec 1;178(6):2243-7.
- ⁶⁷ Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ*. 2003 Jan;10(1):45-65.
- ⁶⁸ Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2003 Mar;3(3):148-55.
- ⁶⁹ Stenger S. Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64 Suppl 4:iv24-8.
- ⁷⁰ Stenger S. Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64 Suppl 4:iv24-8.

-
- ⁷¹ Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity*. 1995 Jun;2(6):561-72.
- ⁷² Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun*. 2001 Mar;69(3):1847-55.
- ⁷³ Harris J, Hope JC, Keane J. Tumor necrosis factor blockers influence macrophage responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 2008; 198:1842–50.
- ⁷⁴ Bruns H, Meinken C, Schauenberg P, Harter G, Kern P, Modlin RL, et al. Anti-TNF immunotherapy reduces CD8+ T cell-mediated antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *J Clin Invest*. 2009 May;119(5):1167-77.
- ⁷⁵ Saliu OY, Sofer C, Stein DS, Schwander SK, Wallis RS. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis*. 2006 Aug 15;194(4):486-92.
- ⁷⁶ Giardina AR, Accardo-Palumbo A, Ciccia F, Ferrante A, Principato A, Impastato R, et al. Blocking TNF in vitro with infliximab determines the inhibition of expansion and interferon gamma production of Vgamma9/Vdelta2 T lymphocytes from patients with active rheumatoid arthritis. A role in the susceptibility to tuberculosis? *Reumatismo*. 2009 Jan-Mar;61(1):21-6.
- ⁷⁷ Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, Gonzalez-Alvaro I, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Jul;30(7):1436-9.
- ⁷⁸ Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol*. 2007 Apr;34(4):706-11.
- ⁷⁹ Ho HH, Lin MC, Yu KH, Wang CM, Wu YJ, Chen JY. Pulmonary tuberculosis and disease-related pulmonary apical fibrosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009 Feb;36(2):355-60.
- ⁸⁰ Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb 15;55(1):19-26.
- ⁸¹ Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar 15;61(3):300-4.
- ⁸² Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2006 Sep 15;43(6):717-22.
- ⁸³ Nunez Martinez O, Ripoll Noiseux C, Carneros Martin JA, Gonzalez Lara V, Gregorio Maranon HG. Reactivation tuberculosis in a patient with anti-TNF-alpha treatment. *Am J Gastroenterol*. 2001 May;96(5):1665-6.
- ⁸⁴ Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001 Oct 11;345(15):1098-104.

-
- ⁸⁵ Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2122-7.
- ⁸⁶ Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):372-9.
- ⁸⁷ Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004 May 1;38(9):1261-5.
- ⁸⁸ Mohan AK, Cote TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39(3):295-9.
- ⁸⁹ Baldin B, Dozol A, Spreux A, Chichmanian RM. [Tuberculosis and infliximab treatment. National surveillance from January 1, 2000, through June 30, 2003]. *Presse Med*. 2005 Mar 12;34(5):353-7.
- ⁹⁰ Askling J, For  d CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum*. 2005 Jul;52(7):1986-92.
- ⁹¹ Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1884-94.
- ⁹² Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):522-8.
- ⁹³ Plessner HL, Lin PL, Kohno T, Louie JS, Kirschner D, Chan J, et al. Neutralization of tumor necrosis factor (TNF) by antibody but not TNF receptor fusion molecule exacerbates chronic murine tuberculosis. *J Infect Dis*. 2007 Jun 1;195(11):1643-50.
- ⁹⁴ Saliu OY, Sofer C, Stein DS, Schwander SK, Wallis RS. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis*. 2006 Aug 15;194(4):486-92.
- ⁹⁵ Wallis RS. Mathematical modeling of the cause of tuberculosis during tumor necrosis factor blockade. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):947-52.
- ⁹⁶ Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1766-72.
- ⁹⁷ Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-  -California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004 Aug 6;53(30):683-6.
- ⁹⁸ Recommandations nationales Pr  vention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF   alpha. <http://www.afssaps.fr/content/download/12022/143647/version/2/file/reco.pdf>

-
- ⁹⁹ BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax*. 2005 Oct;60(10):800-5.
- ¹⁰⁰ Kavanagh PM, Gilmartin JJ, O'Donnell J, O'Flanagan D. Tumour necrosis factor-alpha and tuberculosis: guidance from the National TB Advisory Committee. *Ir Med J*. 2008 Jan;101(1):6-7.
- ¹⁰¹ Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger PM, et al. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly*. 2007 Nov 3;137(43-44):620-2.
- ¹⁰² Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to TNF antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. Jun 7.
- ¹⁰³ Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Oct;10(10):1127-32.
- ¹⁰⁴ Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med*. 2007 Nov 20;147(10):699-702.
- ¹⁰⁵ Bray MG, Poulain C, Dougados M, Gossec L. Frequency and tolerance of antituberculosis treatment according to national guidelines for prevention of risk of tuberculosis due to tumor necrosis factor blocker treatment. *Joint Bone Spine*. 2010 Mar;77(2):135-41.
- ¹⁰⁶ van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990 Nov;49(11):916-20.
- ¹⁰⁷ Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
- ¹⁰⁸ <http://www.oxfordimmunotec.com/96-France>
- ¹⁰⁹ Beytout J, Denis F, Allaert FA. Description du statut vaccinal de la population française. *Med Mal Infect* 2002; 32:678-88.
- ¹¹⁰ Rey JL, Delolme H, Gillois P et al. Couverture vaccinale des jeunes hommes à l'arrivée au service national (avril 1994). *BEH* 1995; 30:133-35.
- ¹¹¹ Behar SM, Shin DS, Maier A, Coblyn J, Helfgott S, Weinblatt ME. Use of the T-SPOT.TB assay to detect latent tuberculosis infection among rheumatic disease patients on immunosuppressive therapy. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):546-51.
- ¹¹² Inanc N, Aydin SZ, Karakurt S, Atagunduz P, Yavuz S, Direskeneli H. Agreement between Quantiferon-TB gold test and tuberculin skin test in the identification of latent tuberculosis infection

in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009 Dec;36(12):2675-81.

¹¹³ Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Gutierrez C, Cucho M, Alfaro J, et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol*. 2008 May;35(5):776-81.

¹¹⁴ Matulis G, Juni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan;67(1):84-90.

¹¹⁵ Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Sanchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Sep;64(9):1360-1.

¹¹⁶ Koker IH, Pamuk ON, Karlikaya C, Tuncbilek N, Cakir N. A low prevalence of purified protein derivative test positivity in Turkish patients with rheumatoid arthritis. Association with clinical features and HRCT findings. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Jan-Feb;25(1):54-9.

¹¹⁷ Sezer I, Kocabas H, Melikoglu MA, Arman M. Positiveness of purified protein derivatives in rheumatoid arthritis patients who are not receiving immunosuppressive therapy. *Clin Rheumatol*. 2009 Jan;28(1):53-7.

¹¹⁸ Panayi GS, Lanchbury JS, Kingsley GH. The importance of the T cell in initiating and maintaining the chronic synovitis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992 Jul;35(7):729-35.

¹¹⁹ Tarlo SM, Day JH, Mann P, Day MP. Immediate hypersensitivity to tuberculin. In vivo and in vitro studies. *Chest*. 1977 Jan;71(1):33-7.

¹²⁰ Tamborenea MN, Tate G, Mysler E, Debonis J, Schijedman A. Prevalence of positive ppd in a cohort of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. Mar;30(5):613-6.

¹²¹ Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, Archimandritis AJ. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *J Rheumatol*. 2008 Jul;35(7):1271-6.

¹²² Kiray E, Kasapcopur O, Bas V, Kamburoglu-Goksel A, Midilli K, Arisoy N, et al. Purified protein derivative response in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Sep;36(9):2029-32.

¹²³ Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J*. 2009 Mar;33(3):586-93.

¹²⁴ Hatemi G, Melikoglu M, Fresko I, Masatlioglu S, Tascilar K, Yazici H. Infliximab does not suppress the tuberculin skin test (purified protein derivative). *J Rheumatol*. 2007 Mar;34(3):474-80.

-
- ¹²⁵ Joven BE, Almodovar R, Galindo M, Mateo I, Pablos JL. Does anti-tumour necrosis factor alpha treatment modify the tuberculin PPD response? *Ann Rheum Dis*. 2006 May;65(5):699.
- ¹²⁶ Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P, Thielen AM, Barde C, Marazza G, et al. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumour necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol*. 2009 Oct;161(4):797-800.
- ¹²⁷ Soborg B, Ruhwald M, Hetland ML, Jacobsen S, Andersen AB, Milman N, et al. Comparison of screening procedures for Mycobacterium tuberculosis infection among patients with inflammatory diseases. *J Rheumatol*. 2009 Sep;36(9):1876-84.
- ¹²⁸ Martin J, Walsh C, Gibbs A, McDonnell T, Fearon U, Keane J, et al. Comparison of interferon {gamma} release assays and conventional screening tests before tumour necrosis factor {alpha} blockade in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. Jan;69(1):181-5.
- ¹²⁹ Eisenhut M, Paranjothy S, Abubakar I, Bracebridge S, Lilley M, Mulla R, et al. BCG vaccination reduces risk of infection with Mycobacterium tuberculosis as detected by gamma interferon release assay. *Vaccine*. 2009 Oct 19;27(44):6116-20.
- ¹³⁰ Aabye MG, Ravn P, PrayGod G, Jeremiah K, Mugomela A, Jepsen M, et al. The impact of HIV infection and CD4 cell count on the performance of an interferon gamma release assay in patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2009;4(1):e4220.
- ¹³¹ Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P, Niksic L, Rochat T, Martin PY, et al. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jun;24(6):1952-6.
- ¹³² Lange B, Vavra M, Kern WV, Wagner D. Indeterminate results of a tuberculosis-specific interferon-gamma release assay in immunocompromised patients. *Eur Respir J*. May;35(5):1179-82.
- ¹³³ Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, Obase Y, Miyashita N, Okimoto N, et al. Clinical utility of the QuantiFERON TB-2G test for elderly patients with active tuberculosis. *Chest*. 2008 May;133(5):1196-202.
- ¹³⁴ Kobashi Y, Mouri K, Miyashita N, Okimoto N, Matsushima T, Kageoka T, et al. QuantiFERON TB-2G test for patients with active tuberculosis stratified by age groups. *Scand J Infect Dis*. 2009 Aug 14;1-6.
- ¹³⁵ Douziech N, Seres I, Larbi A, Szikszay E, Roy PM, Arcand M, et al. Modulation of human lymphocyte proliferative response with aging. *Exp Gerontol*. 2002 Jan-Mar;37(2-3):369-87.
- ¹³⁶ Stolzenburg T, Binz H, Fontana A, Felder M, Wagenhaeuser FJ. Impaired mitogen-induced interferon-gamma production in rheumatoid arthritis and related diseases. *Scand J Immunol*. 1988 Jan;27(1):73-81.
- ¹³⁷ Reuter A, Bernier J, Vrindts-Gevaert Y, Meuleman-Gathy R, Malaise M, Fiers W, et al. Production of interferon gamma by peripheral blood mononuclear cells from normal subjects and from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1988 Oct-Dec;6(4):347-54.

-
- ¹³⁸ Seitz M, Napierski I, Augustin R, Hunstein W, Kirchner H. Reduced production of interferon alpha and interferon gamma in leukocyte cultures from patients with active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1987;16(4):257-62.
- ¹³⁹ Rowland TL, McHugh SM, Deighton J, Dearman RJ, Ewan PW, Kimber I. Differential regulation by thalidomide and dexamethasone of cytokine expression in human peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacology*. 1998 Jul;40(1):11-20.
- ¹⁴⁰ Agarwal SK, Marshall GD, Jr. Dexamethasone promotes type 2 cytokine production primarily through inhibition of type 1 cytokines. *J Interferon Cytokine Res*. 2001 Mar;21(3):147-55.
- ¹⁴¹ Mortensen RF, Gewurz H. Effects of C-reactive protein on the lymphoid system. II. Inhibition of mixed lymphocyte reactivity and generation of cytotoxic lymphocytes. *J Immunol*. 1976 May;116(5):1244-50.
- ¹⁴² Baeten D, Van Damme N, Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, Mielants H, et al. Impaired Th1 cytokine production in spondyloarthritis is restored by anti-TNF-alpha. *Ann Rheum Dis*. 2001 Aug;60(8):750-5.
- ¹⁴³ Smith JA, Barnes MD, Hong D, DeLay ML, Inman RD, Colbert RA. Gene expression analysis of macrophages derived from ankylosing spondylitis patients reveals interferon-gamma dysregulation. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1640-9.
- ¹⁴⁴ Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B, Giacomelli P, Santoro G, Balato N, et al. Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Oct;27(10):907-13.
- ¹⁴⁵ Cobanoglu N, Ozcelik U, Kalyoncu U, Ozen S, Kiraz S, Gurcan N, et al. Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor-alpha blockers. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Nov;11(11):1177-82.
- ¹⁴⁶ Dinser R, Fousse M, Sester U, Albrecht K, Singh M, Kohler H, et al. Evaluation of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthropathies before treatment with TNF-alpha blocking drugs using a novel flow-cytometric interferon-gamma release assay. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Feb;47(2):212-8.
- ¹⁴⁷ Murakami S, Takeno M, Kirino Y, Kobayashi M, Watanabe R, Kudo M, et al. Screening of tuberculosis by interferon-gamma assay before biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2009 Mar;89(2):136-41.
- ¹⁴⁸ Pratt A, Nicholl K, Kay L. Use of the QuantiFERON TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: the Newcastle (UK) experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jun;46(6):1035-6.

Diagnostic de tuberculose latente chez des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique candidats à une biothérapie : facteurs influençant le résultat d'un test de libération d'interféron gamma (T-SPOT.TB®)

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La recherche de tuberculose latente est nécessaire avant l'introduction d'un traitement anti-TNF alpha. Cependant il n'y a pas de consensus sur ses modalités. Les tests de libération d'interféron gamma (IGRA) semblent intéressants mais l'immunosuppression liée au rhumatisme et à ses traitements pourraient influencer leurs résultats. L'objectif de notre étude a donc été l'identification des facteurs pouvant influencer les résultats des IGRA dans ce contexte. Pour ce faire, 590 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (49,8%), de spondylarthrite (45,9%) ou d'autres rhumatismes inflammatoires (4,2%) et candidats à une biothérapie ont été recrutés consécutivement. Tous ont bénéficié d'une radiographie pulmonaire, d'une intradermo-réaction à la tuberculine et d'un IGRA (T-SPOT.TB®). 78% des patients étaient vaccinés par le BCG. 21,2% des T-SPOT.TB® étaient positifs, 63% négatifs et 15,8% indéterminés. Les facteurs significativement associés à un test positif sont un âge élevé, un antécédent de tuberculose active et une radiographie thoracique anormale. L'activité du rhumatisme influence significativement le taux de résultats indéterminés, positivement pour la polyarthrite rhumatoïde, négativement pour la spondylarthrite. Aucune influence de la vaccination BCG ou des traitements n'a été mise en évidence. Le taux de concordance entre le T-SPOT.TB® et l'IDR est faible ($\kappa = 0,17$). En conclusion, le T-SPOT.TB® apparaît comme bien corrélé aux principaux facteurs de risque de tuberculose et peu influencé par le rhumatisme inflammatoire et ses traitements. L'influence de l'activité de la maladie sur la fréquence de résultats indéterminés est toutefois un facteur pouvant limiter son utilisation.

TITRE EN ANGLAIS

Diagnosis of latent tuberculosis in patients with chronic inflammatory arthritis prior TNF-blocker initiation: factors influencing results of an interferon gamma release assay (T-SPOT.TB®)

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS

Screening for latent tuberculosis infection (LTBI) is mandatory before initiating TNF-alpha blocker treatment. Use of interferon gamma release assay (IGRA) for the screening seems interesting but has not been validated. The aim of our study was to identify factors that may influence IGRA results in this situation. 590 patients with rheumatoid arthritis (49,8%), spondyloarthritis (45,9%) or other inflammatory rheumatism (4,2%) and eligible for biologic treatments have been consecutively recruited. A chest X-ray, a tuberculin skin test (TST) and an IGRA (T-SPOT.TB®) were performed for each patient. 78% were vaccinated with BCG. 21,2% of T-SPOT.TB® were positive, 63% negative and 15,8% indeterminate. Factors significantly associated with a positive test are older age, history of active tuberculosis and abnormal chest X-ray. Disease activity significantly influence indeterminate results rate, positively for rheumatoid arthritis, negatively for spondyloarthritis. There is no influence of BCG vaccination or treatment. The concordance rate between T-SPOT.TB® and TST is low ($\kappa = 0,17$). In conclusion, T-SPOT.TB® is well correlated with most of the risk factors of tuberculosis and little influenced by chronic inflammatory arthritis or treatment. However, influence of disease activity on indeterminate results rate could be a problem.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE RHUMATOLOGIE - ANNÉE 2009-2010

MOTS-CLÉS : tuberculose, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite, test à la tuberculine, test de détection de la production d'interféron gamma

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex