

Suivi longitudinal des tests de détection de l'interféron gamma (T-SPOT.TB) dans le cadre du dépistage de la tuberculose latente chez des patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire chronique et candidats à une biothérapie

Constance Barlier-Pressager

▶ **To cite this version:**

Constance Barlier-Pressager. Suivi longitudinal des tests de détection de l'interféron gamma (T-SPOT.TB) dans le cadre du dépistage de la tuberculose latente chez des patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire chronique et candidats à une biothérapie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01732531

HAL Id: hal-01732531
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732531

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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-thesesexercice-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

UNIVERSITE DE LORRAINE Faculté de Médecine de Nancy
2013

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Constance BARLIER-PRESSAGER

le 31 mai 2013

SUIVI LONGITUDINAL DES TESTS DE DETECTION DE L'INTERFERON GAMMA (T-SPOT.TB) DANS LE CADRE DU DEPISTAGE DE LA TUBERCULOSE LATENTE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UN RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE ET CANDIDATS A UNE BIOTHERAPIE

Examinateurs de la thèse :

Présidente et Directrice de Thèse :

Madame le Professeur	Isabelle CHARY-VALCKENAERE

Juges :

Monsieur le Professeur	Gilbert FAURE
Monsieur le Professeur	Damien LOEUILLE
Monsieur le Docteur	Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
Madame le Docteur	Anne-Christine RAT

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Assesseurs :

- 1er Cycle :	**Professeur Bruno CHENUEL**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle : • « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
• « *DES Spécialité Médecine Générale* »	**Professeur Paolo DI PATRIZIO**
- Commission de Prospective Universitaire :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Relations Internationales :	**Professeur Jacques HUBERT**
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	**M. Christophe NEMOS**
- Vie Étudiante :	**Docteur Stéphane ZUILY**
- Vie Facultaire :	**Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT**
- Étudiants :	**M. Xavier LEMARIE**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - 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 - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX
Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - 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 - Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET
Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médecine)***
Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

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

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Professeur Ali DALLOUL
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère 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
2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Gilbert FAURE
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER
2ème sous-section : ***(Réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***
Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD
2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS
3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN
4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH
5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT
2ème sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
3ème sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT
4ème sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

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

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME
2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Docteure Aude MARCHAL

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)
Docteur Damien MANDRY

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

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA
2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2ème sous-section *(Médecine et Santé au Travail)*
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*
Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*
Docteure Lina BOLOTINE
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*
Docteure Laure JOLY

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3ème sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)*
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

40ème Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A notre Maître, Présidente et Directrice de thèse,
Madame le Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE,
Professeur de Rhumatologie,

Vous nous avez fait l'honneur de diriger notre travail.
Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de juger notre thèse.
Nous vous remercions pour la qualité de la formation que vous nous avez apportée.
Nous avons beaucoup appris à vos côtés. Nous avons apprécié votre rigueur de travail et vos très grandes compétences médicales.
Vos conseils pour la rédaction de notre thèse ont été très précieux. Nous vous remercions pour tout le temps que vous nous avez accordé et la grande capacité d'écoute dont vous avez fait preuve.
Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Gilbert FAURE,

Professeur d'Immunologie,

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques,

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

Nous vous remercions pour la contribution de votre service à notre travail.

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

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Loeuille,

Professeur de Rhumatologie,

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

Nous vous vous remercions pour les connaissances que vous nous avez enseignées.

Votre démarche diagnostique et vos compétences en imagerie ont été un exemple. Votre enthousiasme est un moteur pour l'ensemble du service. Un grand merci pour l'humanité dont vous savez faire preuve.

Veuillez 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 vous remercions pour votre participation à notre formation. Votre patience et vos qualités en éducation thérapeutique ont été un modèle. Nous avons apprécié votre grande gentillesse.

Merci également pour votre participation à notre travail en particulier pour la réalisation des statistiques et pour votre disponibilité.

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

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Marcello De Carvalho Bittencourt,

Docteur en Rhumatologie,

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

Nous vous remercions vivement pour votre aide à la compréhension du T-Spot.TB et à la mise en place de notre base de données.

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

A Monsieur le Docteur Patrice PERE,

Nous vous remercions pour votre présence et vos conseils. Nous avons apprécié votre grande expérience clinique et votre capacité de synthèse. Votre soutien a été important pendant ces années.
Recevez ici le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude.

A mes maîtres d'internat,

Monsieur le Professeur	Alain LOZNIEWSKI
Monsieur le Docteur	Jean-Louis COLLIGNON
Monsieur le Docteur	Jean-Xavier PAUTOT
Monsieur le Docteur	Yves DEBLAIS
Monsieur le Docteur	Nicolas ROUX
Madame le Docteur	Anna-Lisa CELANT

A mes aînés qui ont participé à ma formation,

Madame le Docteur	Anca PASTEANU
Madame le Docteur	Alexandra DESVIGNES
Madame le Docteur	Sophie LECLERC-JACOB
Monsieur le Docteur	Emmanuel SPITZ

Au Docteur Anca Pasteanu,
Je te remercie de m'avoir fait découvrir la rhumatologie, travailler à tes côtés a été un grand plaisir. Merci pour ton soutien et tes conseils durant mes années d'internat. Ton amitié est pour moi très précieuse.

Au Docteur Nicolas Roux,
Je tenais à te remercier pour tout ce que tu m'as apporté. Tu m'as donné la confiance dont j'avais besoin. Ton expérience et ton savoir m'ont fait énormément progresser. Tes qualités humaines et professionnelles resteront un exemple.

Au Docteur Anna-Lisa Celant,

Un grand merci pour m'avoir fait partager tes connaissances médicales et ta culture italienne. J'ai vraiment apprécié de travailler à tes côtés. Merci pour ta générosité et ton dynamisme.

Aux chefs de cliniques de rhumatologie,

Au Docteur Leclerc-Jacob Sophie, je te remercie pour l'attention que tu m'as portée, pour ton amitié et tes conseils. Exercer à tes côtés a été très agréable.

Au Docteur Emmanuel Spitz qui a fait preuve d'une grande disponibilité et d'une écoute attentive. Merci pour ton aide au quotidien et ta gentillesse.

A tous mes co-internes et particulièrement à Marion, Elodie, Guillaume et Remy. Travailler avec vous a été un grand plaisir.

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

A ma famille,

A mon époux Virgile,

Ces 10 dernières années passées avec toi ont été un vrai bonheur, tu as fait beaucoup de sacrifices pour me permettre de devenir Docteur en rhumatologie. Le long chemin a été parfois difficile mais tu m'as soutenu de manière inébranlable. Je te remercie pour ta compréhension face aux heures consacrées à la médecine et ton aide précieuse en informatique. Merci pour ton amour, pour ta joie au quotidien et bien sur pour notre petit trésor, Apolline, qui illumine notre vie. Je n'oublie pas notre 2ème petit chou à venir, porter notre enfant me donne du courage et la perspective de sa naissance me réjouis un peu plus chaque jour.

A mes parents Christine et Claude,

Merci pour votre présence et votre soutien à toutes épreuves. Vous avez su être à l'écoute, me guider pendant toutes ces années et m'épauler pendant les moments difficiles. Je ne vous remercierai jamais assez pour l'amour et l'aide que vous m'apportez depuis toujours.

A ma sœur Juliette,

Merci de m'avoir supportée pendant ces interminables années d'études! Je sais que je pourrai toujours compter sur toi quoi qu'il arrive. Je regrette beaucoup d'avoir passé trop peu de temps avec toi et Rudy ces dernières années mais ma nouvelle vie vosgienne va permettre de rattraper tout cela…

A ma belle famille,

Je vous remercie pour l'accueil chaleureux que vous m'avez fait au sein de votre famille. J'ai l'impression que vous avez toujours fait partie de ma vie tant nos rapports sont naturels. Merci pour votre soutien.

A mes amis,

A celles rencontrées sur les bancs de la fac : Perrine, Anne-Lise et Marine. Votre amitié a beaucoup de valeur à mes yeux. Vous avez su être présentes pour tous les moments importants de ma vie étudiante (pour les meilleurs comme pour les pires).

A celles rencontrées un peu avant…

A Kathy, une amie de longue date avec qui j'ai partagé beaucoup. Tellement de souvenirs en commun et encore beaucoup de moments à vivre ensemble.

A Cécile, amie à distance, les kilomètres ne nous ont jamais fait peur… tant de conversations et de bons moments partagés. Merci pour ces instants précieux et pour ton amitié durant toutes ces années.

A ceux rencontrés un peu après…

A Thibaut, que de bons souvenirs de notre premier stage d'interne passé à Epinal. Je suis heureuse que notre amitié ne se soit pas arrêtée là. Merci de m'avoir présenté Cécile qui est devenue une amie avec qui j'aime passer du temps.

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 ».

Table des matières

REMERCIEMENTS **7**

SERMENT **16**

PRINCIPALES ABREVIATIONS UTILISEES **18**

ARTICLE **19**

RESUME 21

INTRODUCTION 22

PATIENTS ET METHODES 23

RESULTATS 25

DISCUSSION 32

CONCLUSION 36

BIBLIOGRAPHIE 37

Principales abréviations utilisées

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
Anti-CCP : Anti-Cyclic Citrullinated Peptide antibodies
Anti-TNF-α : Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha
AR : Autres Rhumatismes
BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BCG : Bacille de Calmette et Guérin
CD4 : Cluster de Différentiation 4
CFP-10 : Culture Filtrate Protein-10
DAS 28 : Disease Activity Score 28
DMARD : Disease Modifying Antirheumatic Drug
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ELISPOT : Enzyme-Linked Immunospot
ESAT-6 : Early Secretory Antigenic Target-6
FDA : Food and Drug Administration
FR : Facteurs Rhumatoïdes
HLA B27 : Human Leucocyte Antigen B27
IDR : Intradermoréaction
IGRA : Test de détection de l'interféron gamma
MT : Mycobacterium Tuberculosis
PCR : Protéine C Réactive
PR : Polyarthrite Rhumatoide
QTF-GIT : QuantiFERON-TB Gold In-Tube ®
RIC : Rhumatisme Inflammatoire Chronique
SD : Standard Deviation
SPA : Spondyloarthrite
TB : Tuberculose
TBL : Tuberculose Latente
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VS : Vitesse de Sédimentation

ARTICLE

SUIVI LONGITUDINAL DES TESTS DE DETECTION DE L'INTERFERON GAMMA (T-SPOT.TB) DANS LE CADRE DU DEPISTAGE DE LA TUBERCULOSE LATENTE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UN RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE ET CANDIDATS A UNE BIOTHERAPIE

C Barlier-Pressager[1], M de Carvalho Bittencourt[2], AC Rat[1], D Loeuille[1], F Costantino[3],

G Faure[2], I Chary-Valckenaere[1]

Correspondance à Constance Barlier-Pressager

Département de Rhumatologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy,

Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Téléphone: 03 83 15 32 03

Fax: 03 83 15 31 90

Email: Contance.Barlier@hotmail.fr

MOTS CLES

Tuberculose, Biothérapies, Interféron γ, Spondyloarthrite, Polyarthrite rhumatoïde

[1] Département de Rhumatologie, Université Henri Poincaré, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France
[2] Laboratoire d'Immunologie, Université Henry Poincaré, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France
[3] Université Paris Descartes, Centre Hospitalier Universitaire de Cochin, Paris, France

RESUME

Contexte: Les nouveaux tests de détection de l'interféron γ (IGRAs) ont montré leur supériorité par rapport à l'intradermoréaction à la tuberculine dans le dépistage de la tuberculose latente (TBL) chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) candidats à une biothérapie. Peu d'études ont évalué ces tests de façon répétée dans un suivi longitudinal.

Objectif: Etudier les variations du T-Spot.TB chez des patients atteints de RIC avant introduction ou rotation d'une biothérapie et les facteurs qui pourraient les influencer.

Patients et Méthodes: Nous avons mené de juin 2007 à mars 2012 une étude rétrospective longitudinale incluant de façon consécutive tous les patients atteints de RIC et candidats à une biothérapie qui avaient bénéficié d'au moins deux dépistages de TBL par T-Spot TB. Les données démographiques, cliniques et biologiques, ainsi que les caractéristiques du RIC et ses traitements, le dépistage de la TBL et son antibioprophylaxie ont été collectés à l'inclusion et à chaque temps de réalisation du T-Spot.TB.

Résultats: Parmi le**s** 263 patients inclus, 58,6% ont été classés comme polyarthrite rhumatoïde (PR), 37,6% comme spondyloarthrites (SPA) et 3,8% comme "autres". Le T-Spot.TB initial était positif chez 50/263 (19%) des patients, négatif chez 195/263 (74,1%) et indéterminé chez 18/263 (6,8%). Le résultat du test était stable chez 214/263 (81.4%) patients au 2nd et chez 27/44 (61,4%) au 3ème T-Spot.TB. Une conversion était observée pour 12/195 (6,2%) des tests initialement négatifs et une réversion chez 14/50 (28%) des tests initialement positifs. Aucun des paramètres étudiés n'était associé de façon statistiquement significative à la stabilité ou aux variations du test.

Conclusion: Notre étude montre que les résultats du T-Spot.TB restent relativement stables sur des tests répétés dans le suivi longitudinal des patients atteints de RIC actifs et candidats à une biothérapie. Ils semblent peu ou pas influencés par les paramètres clinico-biologiques et les traitements, aussi le taux élevé de réversion soulève t-il la question de la signification réelle des tests positifs chez ces patients et justifie donc une grande prudence dans l'interprétation des valeurs proches du seuil des IGRAs.

INTRODUCTION

La grande majorité des individus exposés à Mycobacterium tuberculosis (MT) n'évoluent pas vers une forme active de tuberculose (TB). Le risque de développer une tuberculose active augmente en présence de certains paramètres, comme par exemple, en cas de traitements immunosuppresseurs.[1] Les biothérapies, en particulier les anti-TNFα, ont récemment été utilisées pour traiter des patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) comme la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou la spondyloarthrite (SPA). Cependant, leur utilisation est associée à un risque accru de développer une forme active de tuberculose. En effet, le blocage du TNFa par ces molécules peut conduire à la réactivation d'une forme latente de tuberculose.[2] À l'heure actuelle, il est donc fortement recommandé de dépister une tuberculose latente (TBL) avant l'initiation d'une biothérapie. Si le dépistage est positif, un traitement antituberculeux prophylactique doit être mis en place afin d'éviter la réactivation des mycobactéries.[3] Cependant, il n'existe pas de « gold standard» pour le diagnostic de la TBL. Deux tests sont utilisés pour la détection de la TBL: classiquement, l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) et, plus récemment, les tests de détection de l'interféron-gamma (IGRAs). L'IDR manque de spécificité car elle présente une réactivité croisée avec la vaccination antituberculeuse par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG). La sensibilité de l'IDR peut également être affectée par l'immunodépression liée aux RIC ou aux biothérapies. Une autre limite de l'IDR est sa mauvaise reproductibilité car l'administration intradermique de tuberculine peut varier en fonction de l'opérateur. La lecture du test est également délicate et présente une variabilité inter lecteurs importante. [4] Le séquençage du génome de MT a permis l'identification de plusieurs gènes qui sont absents de la plupart des souches de mycobactéries non tuberculeuses et également du BCG. Il s'agit de *l'Early Secretory Antigenic Target-6* (ESAT-6), du *Culture Filtrate Protein-10* (CFP-10) et du TB7.7.[5] Ces antigènes hautement spécifiques ont été utilisés pour le développement des IGRAs. Deux tests commerciaux ont été développés pour rechercher une TBL: le T-Spot.TB ® (Oxford Immunotec, Oxford, Royaume-Uni), utilisant la méthode de l'ELISPOT et le QuantiFERON-TB Gold In-Tube ® Test (QTF -GIT) (Cellestis Ltd, Carnegie, VIC, Australie), qui quantifie l'interféron gamma dans le plasma par méthode ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). [6] Ces deux tests sont des tests *in vitro*, basés sur la mesure de la production d'IFN-y sécrété par les lymphocytes T en réponse à une stimulation par ESAT-6 et CFP-10 pour les deux tests et TB7.7 pour le QTF-GIT. [7] Les recommandations pour ce dépistage ont été proposées au niveau national en France et dans d'autres pays, et conseillent la réalisation des IGRAs dans le diagnostic de la TBL chez des patients atteints de RIC et candidats à une

biothérapie. [8] Récemment, un grand nombre d'études transversales ont été publiées comparant les IGRAs et l'IDR.[9 10 11 12] Mais seuls quelques auteurs ont étudié les résultats des IGRAs de façon longitudinale chez des patients atteints de RIC.[13 14 15]

Notre objectif était donc d'étudier de manière longitudinale les variations des IGRAs chez des patients présentant un RIC avant l'introduction ou la rotation d'une biothérapie et, par conséquent, d'identifier les facteurs qui pouvaient influencer les résultats de ces tests.

PATIENTS ET METHODES

Patients

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique longitudinale. Tous les patients atteints de RIC (PR, SPA et autres rhumatisme (AR)) suivis en rhumatologie et candidats à une biothérapie (initiation ou rotation) ont été recensés entre juin 2007 et mars 2012. Le dépistage de TBL et la collecte des données ont été réalisés régulièrement dans le cadre du suivi des patients. Seuls les patients qui avaient bénéficié de la réalisation d'au moins deux T-Spot.TB ont été inclus dans l'étude.

Méthodes

Recueil de données

A l'inclusion, nous avons collecté les données démographiques (date de naissance, sexe), l'histoire du RIC (le type, la durée de la maladie, la positivité des anticorps anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) et des facteurs rhumatoïdes (FR) dans la PR, la positivité du HLAB27 dans la SPA) et le statut vaccinal par le BCG.

A chaque réalisation du T-Spot.TB, les données suivantes ont été recueillies : les facteurs de risque de TBL (antécédents de contage tuberculeux, patients originaires d'un pays à forte prévalence de tuberculose ou ayant résidé plus de 6 mois dans un de ces pays, les anomalies radiologiques évocatrices d'une TBL); les antécédents d'antibiothérapie anti-tuberculeuse ; les scores composites d'activité de la maladie : Disease Activity Score 28 (DAS28) pour les patients atteints de PR, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) pour les patients atteints de SPA; le taux sérique de protéine C-réactive (PCR) et la vitesse de sédimentation (VS); le traitement dans le cadre du RIC: traitements conventionnels (DMARD) (méthotrexate, léflunomide ou autres), biothérapie (anti-TNFα, tocilizumab, rituximab et abatacept), corticoïdes et AINS ; le résultat de l'IDR, réalisée par injection intradermique (méthode de Mantoux) de 0,1ml de dérivé protéique purifié (Tubertest ®) selon les directives standards, comme décrit précédemment. [16,17] L'IDR a été mesurée en mm

d’induration et considérée comme positive lorsque le diamètre transversal de l'induration était supérieur ou égal à 5 mm. [16]

T-Spot.TB

Le T-Spot.TB ™ a été réalisé en utilisant un kit commercial (Oxford Immunotec Ltd, Abingdon, Royaume-Uni), conformément aux instructions du fabricant. Chaque test comprenait 4 puits: un pour le contrôle négatif (ne contenant pas d'antigène), un pour le contrôle positif (phytohémaglutinine) et 2 pour les antigènes de MT, panel A (ESAT-6) et B (CFP-10). Le résultat du test était considéré comme positif si le nombre de spots du panel A ou B moins le nombre de spots du contrôle négatif était supérieur ou égale à 6. Le résultat du test était considéré comme négatif si le nombre de spots du panel A moins le nombre de spots du contrôle négatif ainsi que le nombre de spots du panel B moins le nombre de spots du contrôle négatif étaient inférieurs à 6. Si le contrôle positif était inférieur à 20 spots ou si le contrôle négatif présentait plus de 10 spots, le test était considéré comme indéterminé.

Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de nombres et de pourcentages pour les variables qualitatives et par la médiane et les écarts interquartiles (différence entre le premier et le troisième quartile) pour les variables quantitatives.

Afin de déterminer l'influence des caractéristiques des patients sur le changement de résultat du T-Spot.TB, les tests de Chi-2 ou exacts tests de Fisher ont été utilisés pour les variables qualitatives et le test de Wilcoxon ou test de Student pour les variables quantitatives.

Les tests de Mac Nemar ou les tests de Student pour les données appariées ont été utilisés pour analyser les différences de caractéristiques des patients entre le 1er et le 2ème T-Spot.TB.

Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

Le logiciel SAS v9.2 (SAS Inc., Cary, NC) a été utilisé pour les analyses statistiques.

RESULTATS

Caractéristiques des patients:

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau 1.
Durant la période étudiée, 263 patients consécutifs ont été inclus dans l'étude.
Notre population était composée de 154 patients présentant une PR (58,6%), 99 une SPA (37,6%) et 10 un AR (3,8%). L'âge moyen des patients était de 54,8 ± 14,8 an pour les PR ; 43,7 ± 13,3 an pour les SPA et 46,5 ± 16,3 an pour les AR. La durée moyenne de la maladie était de 11,0 ± 9,7 années pour les PR; 9,1 ± 10,3 années pour les SPA et 8,5 ± 7,5 années pour les AR. Une grande proportion de patient recevait des corticoïdes (N=124 ; 47,1%) et / ou des traitements conventionnels (N=137 ; 52,1%) et 27 patients (10,3%) étaient traités par biothérapie (la plupart par des anti-TNFα). La valeur moyenne de CRP était de 16,8 ± 23,1 mg/l et celle de la VS était de 31,1 ± 22,9 mm/h (valeur±SD). Chez les patients atteints de PR, la valeur moyenne du DAS-28 était de 4,9 ± 1,4. Selon le DAS28, 5 patients étaient en rémission, 8 patients avaient un faible niveau d'activité de la maladie, 58 patients un niveau d'activité modéré, et 54 patients un niveau d'activité élevé. Chez les patients présentant une SPA, la valeur moyenne du BASDAI était de 5,5 ± 1,9. Selon ce score, 41 patients avaient une maladie active avec une valeur moyenne de BASDAI à 6,0 ± 1,3 et 8 patients avaient une maladie faiblement active avec une valeur moyenne de BASDAI à 2,5 ± 1,3.

Dépistage de la TBL:

Parmi les 263 patients, 171 (65%) avaient été vaccinés par le BCG au cours de l'enfance ou de l'adolescence. Vingt-six patients (9,9%) étaient nés ou avaient vécu dans un pays avec une forte prévalence de tuberculose. Des antécédents de contage tuberculeux ont été retrouvés chez 17 patients (6,5%) et un antécédent de tuberculose active chez 9 patients (3,4%). Dix patients (3,8%) avaient déjà bénéficié d'une antibioprophylaxie antituberculeuse.

L'IDR était positive pour 47 patients (17,9%). Le 1er T-Spot.TB était positif pour 50 patients (19,0%). La concordance entre l'IDR et le T-Spot.TB était faible (14 patients étaient positifs par les deux méthodes).

Tableau 1: Caractéristiques des patients au 1er et 2ème T-Spot.TB

Caractéristiques des patients		1er T-Spot.TB N=263 (N,%)	2ème T-Spot.TB N=263 (N,%)
Age (années±SD)		50,4 (15,3)	51,5 (15,3)
PR		154 (58,6)	154 (58,6)
	Sexe (Homme/Femme)	33/121	33/121
	Age (années±SD)	54,8 (14,8)	56,0 (14,8)
	Durée d'évolution de la maladie (années±SD)	11,0 (9,7)	12,2 (9,8)
	DAS 28 (±SD)	4,9 (1,4)	4,9 (1,2)
SPA		99 (37,6)	99 (37,6)
	Sexe (Homme/Femme)	57/42	57/42
	Age (années±SD)	43,7 (13,3)	44,9 (13,4)
	Durée d'évolution de la maladie (années±SD)	9,1(10,3)	10,3 (10,5)
	BASDAI (±SD)	5,5 (1,9)	5,4 (2,2)
AR		10 (3,8)	10 (3,8)
	Sexe (Homme/Femme)	3/7	3/7
	Age (années±SD)	46,5 (16,3)	47,7 (15,9)
	Durée d'évolution de la maladie (années±SD)	8,5 (7,5)	9,7 (7,7)
Paramètres biologiques			
	VS(±SD)(mm/h)	31,1 (22,9)	30,6 (25,7)
	PCR (±SD)(mg/l)	16,8 (23,1)	17,3 (36,8)
Type de traitements			
	Biothérapies	27 (10,3)	59 (22,4)
	Anti-TNFα	26 (9,9)	49 (18,6)

DMARDs		137 (52,1)	117 (44,5)
	Méthotrexate	97 (36,9)	87 (33,1)
	Léflunomide	24 (9,1)	15 (5,7)
	Autres	16 (6,1)	14 (5,3)
Corticoïdes		124 (47,1)	116 (44,1)
AINS		82 (31,2)	71 (27)
ATCD de vaccination par le BCG		171 (65,0)	171 (65,0)
ATCD de TB active		9 (3,4)	9 (3,4)
ATCD de contage tuberculeux		17 (6,5)	18 (6,8)
Naissance en pays de forte endémie tuberculeuse		26 (9,9)	26 (9,9)
ATCD d'antibioprophylaxie antituberculeuse		10 (3,8)	37 (14,1)
IDR			
<5 mm		127 (48,3)	94 (35,7)
≥5 mm		47 (17,9)	50 (19,0)

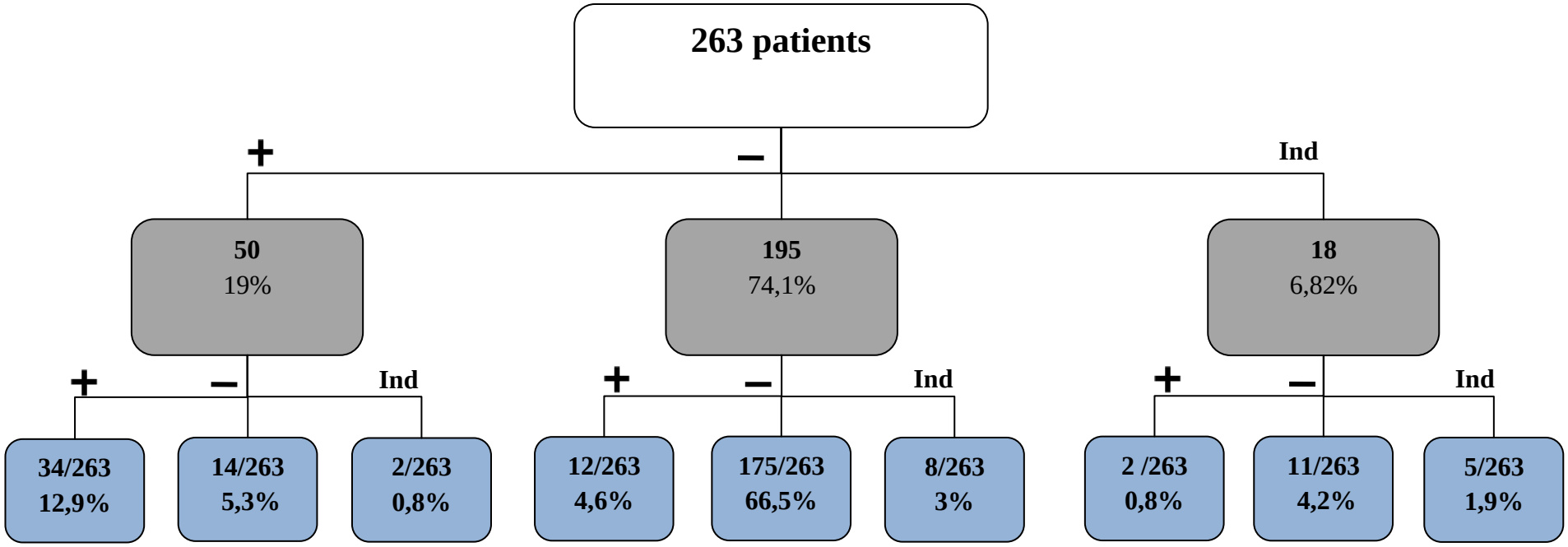
AINS: Anti Inflammatoire Non Stéroïdien; AR: Autres Rhumatismes; ATCD: Antécédents; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BCG: Bacille de Calmette et Guérin; DAS28: Disease Activity Score 28; DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug; IDR: Intra Dermoréaction; N: effectif ; PR: Polyarthrite Rhumatoïde; PCR: Protéine C Réactive; SPA: Spondyloarthrite; SD: Standard Deviation; TB: Tuberculose; VS: Vitesse de Sédimentation.

Analyse longitudinale

Les caractéristiques des patients au 2ème T-Spot.TB sont résumées dans le tableau 1. L'intervalle de temps moyen entre les deux tests était de 433 jours (extrêmes de 2-1556 jours). Les différences entre les paramètres recueillis au 1er et au 2ème T-Spot.TB n'étaient pas statistiquement significatives à l'exception des traitements anti-TNFα (p=0.0016) et des antécédents d'antibioprophylaxie antituberculeuse (p<0.0001). Parmi les 263 patients, 44 (16,7%) ont bénéficié de plus de deux T-Spot.TB. L'âge moyen de ces patients était de 51,4 ± 13,4 ans±SD. Il s'agissait de 28 PR (63,6%), 15 SPA (34,1%) et 1 AR (2,3%). La plupart d'entre eux avaient une maladie active, le DAS28 moyen était de 5,6 ± 1,4 chez les patients atteints de PR et le BASDAI était de 5,6 ± 2,2 chez les patients atteints de SPA. Parmi ces patients, 11/44 étaient traités par biothérapie (25%) et 18/44 bénéficiaient d'un traitement conventionnel (40,9%). Les caractéristiques de ces patients étaient similaires aux caractéristiques des patients au 1er et au 2ème T-Spot.TB.

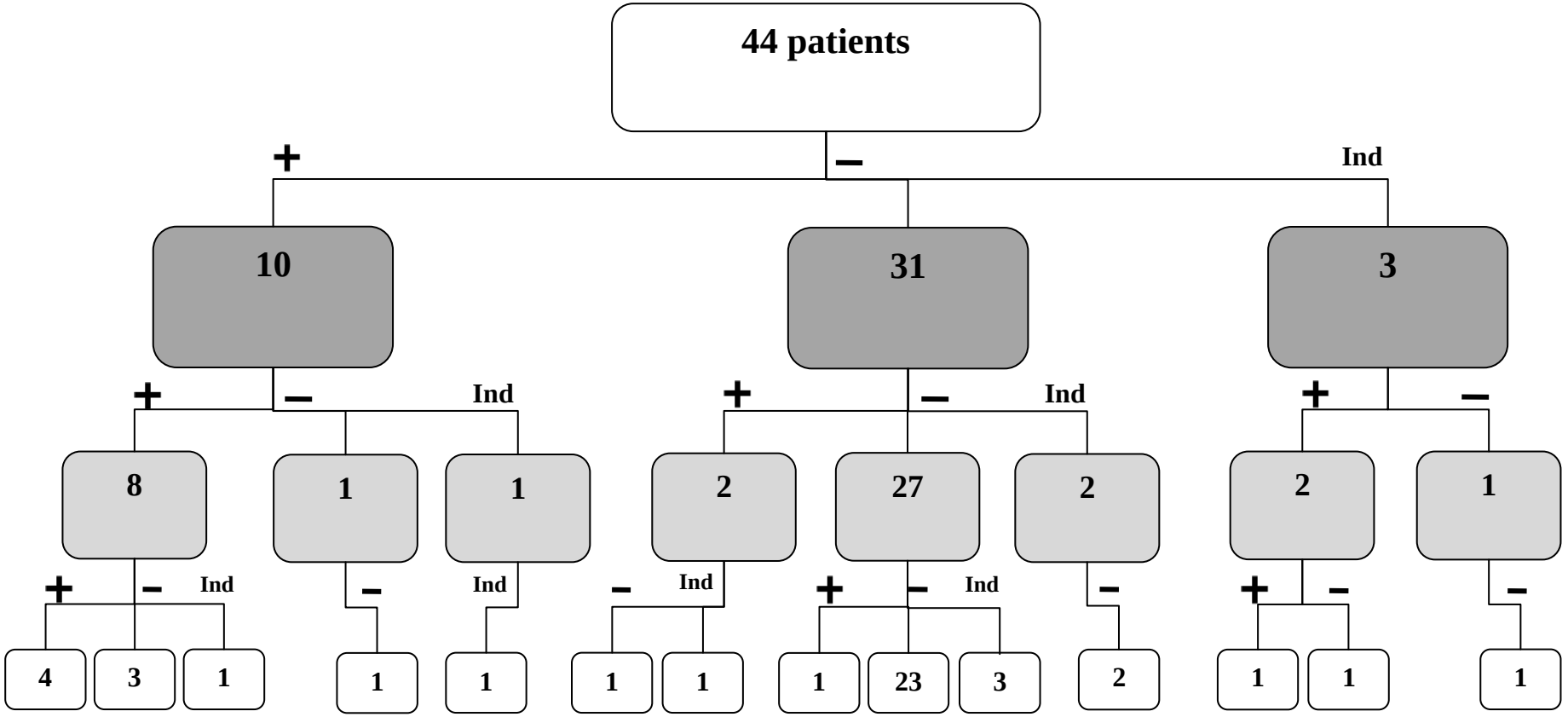
Les résultats des T-Spot.TB successifs sont résumés dans les figures 1 et 2. Le T-Spot.TB était positif chez 50/263 patients (19%), négatif chez 195/263 patients (74,1%) et indéterminé chez 18/263 patients (6,8%) au 1er test. Il était positif chez 48/263 patients (18,3%), négatif chez 200/263 patients (76%) et indéterminé chez 15/263 (5,7%) patients au 2ème test. En ce qui concerne le 3ème test : 10/44 patients (22,7%) avaient un test positif, 31/44 patients (70,5%) avaient un test négatif et 3/44 patients (6,8%) avaient un test indéterminé. Entre le 1er et le 2ème T-Spot.TB, le résultat du test était stable pour 214/263 patients (81,4%) (figure 1), une conversion a été observée chez 12/263 patients (4,6%), correspondant à 6,2% de l'ensemble des tests négatifs au 1er T-Spot.TB, et une réversion chez 14/263 patients (5,3%), correspondant à 28% des patients positifs au 1er dépistage. Parmi les 18 patients ayant un résultat indéterminé au 1er T-Spot .TB, 5 patients ont conservé ce résultat au 2nd dépistage (1,9%). Parmi les 44 patients qui ont été testés 3 fois, 61,4% des T-Spot.TB demeuraient stables. Après analyse statistique, aucun des facteurs étudiés n'est apparu comme un facteur associé à l'évolution du T-Spot.TB entre le 1er et le 2ème test (tableau 2). Concernant l'évolution des tests indéterminés (figure 1), la plupart de ces résultats sont devenus négatifs (11/18) et seuls 5/18 tests sont restés indéterminés (soit 1,9% des 263 patients) au 2ème T-Spot.TB. Entre le 2ème et le 3ème T-Spot.TB, 2 des 3 tests sont devenus négatifs et un seul test est resté indéterminé (figure 2).

Figure 1 Evolution des résultats du T-Spot.TB entre le 1er et le 2ème test



Légende: +: Positif; -: Négatif; Ind: Indéterminé

Figure 2 Evolution des résultats du T-Spot.TB entre le 1er et le 2ème test et entre le 2ème et 3ème test



Légende: +: Positif ; -: Négatif ; Ind: Indéterminé

Tableau 2 : Analyse des facteurs influençant les variations du T-Spot.TB entre le 1er et le 2ème test

	Résultats stables N=209 (88,9%)		Conversion ou réversion N=26 (11,1%)			Résultats positifs constants N=34 (70,8%)		Réversion N=14 (29,2%)			Résultats négatifs constants N=175 (93,6%)		Conversion N=12 (6,4%)		
	N (%)	Med (Q1;Q3)	N (%)	Med (Q1;Q3)	p**	N (%)	Med (Q1;Q3)	N (%)	Med (Q1;Q3)	p**	N (%)	Med (Q1;Q3)	N (%)	Med (Q1;Q3)	p**
Sexe															
Homme	71 (86,6)		11 (13,4)		0.39	15 (71,4)		6 (28,6)		1.00	56 (91,8)		5 (8,2)		0.53
Femme	138 (90,2)		15 (9,8)			19 (70,4)		8 (29,6)			119 (94,4)		7 (5,6)		
RIC															
PR	119 (88,8)		15 (11,2)		0.81	20 (71,4)		8 (28,6)		0.88	99 (93,4)		7 (6,6)		1.00
SPA	81 (88)		11 (12)			12 (66,7)		6 (33,3)			69 (93,2)		5 (6,8)		
AR	9 (100)		0 (0)			2 (100)		0 (0)			7 (100)		0 (0)		
ΔVS		0 (-7,5;10,5)		-7 (-14;1,5)	0.05		0,7 (-7,5;9,5)		-9 (-11;-5)	0.16		0 (-7,5;11,5)		-3 (-24;5)	0.28
ΔPCR		0 (-4,7;4,2)		-0,9 (-9,9;1,7)	0.29		1,4 (-4,7;11,1)		-0,3 (-3,1;0)	0.55		0 (-5;3,8)		-5,8 (-19,4;2,8)	0.28
ΔDAS28															
actif-inactif	4 (100)		0 (0)		0.15					0.20	4 (100)		0 (0)		1
Stable	72 (92,3)		6 (7,7)			12 (85,7)		2 (14,3)			60 (93,8)		4 (6,3)		
inactif-actif	5 (71,4)		2 (28,6)			2 (50)		2 (50)			3 (100)		0 (0)		
ΔBASDAI															
actif-inactif	3 (100)		0 (0)		0.61	5 (83,3)		1 (16,7)		0.46	3 (100)		0 (0)		1
Stable	21 (87,5)		3 (12,5)			1 (50)		1 (50)			16 (88,9)		2 (11,1)		
inactif-actif	2 (66,7)		1 (33,3)								1 (100)		0 (0)		
Biothérapie															
Stable	145 (89)		18 (11)		0,76	26 (76,5)		8 (23,5)		0.41	119 (92,2)		10 (7,8)		0.29
Arrêt	11 (100)		0 (0)			5 (62,5)		3 (37,5)			44 (97,8)		1 (2,2)		
introduction	38 (90,5)		4 (9,5)			3 (50)		3 (50)			35 (97,2)		1 (2,8)		
DMARDs															
Stable	150 (90,4)		16 (9,6)		0.29	27 (77,1)		8 (22,9)		0.19	123 (93,9)		8 (6,1)		1.00
Arrêt	22 (81,5)		5 (18,5)			4 (50)		4 (50)			32 (94,1)		2 (5,9)		
introduction	14 (93,3)		1 (6,7)			1 (50)		1 (50)			13 (100)		0 (0)		
Corticoïdes															
Stable	135 (88,2)		18 (11,8)		0,36	20 (69)		9 (31)		1.00	115 (92,7)		9 (7,3)		1.00
Arrêt	13 (100)		0 (0)			3 (75)		1 (25)			19 (95)		1 (5)		
introduction	9 (81,8)		2 (18,2)			1 (50)		1 (50)			8 (88,9)		1 (11,1)		
IDR															
Stable	65 (97)		2 (3)		1.00	6 (85,7)		1 (14,3)		1.00	59 (98,3)		1 (1,7)		1.00
changement	11 (100)		0 (0)			3 (100)		0 (0)			8 (100)		0 (0)		
Prophylaxie anti-TB															
Non	6 (28,6)		15 (71,4)		0.54	3 (27,3)		8 (72,7)		1.00	3 (30)		7 (70)		1.00
Oui	0 (0)		4 (100)			0 (0)		3 (100)			0 (0)		1 (100)		

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage, les variables quantitatives en médiane (Med), premier (Q1) et troisième (Q3) quartile; **Test de Chi-2 ou test exact de Fisher a été utilisé pour les variables qualitatives et le test de Student ou de Wilcoxon pour les variables quantitatives. Ce tableau est divisé en 4 colonnes: les différents paramètres étudiés, les facteurs influençant la stabilité des résultats positifs ou négatifs, ceux influençant la stabilité des résultats positifs et ceux influençant les négatifs stables. Les résultats des tests indéterminés ne figurent pas dans ce tableau. Légende: AR Autres rhumatismes; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index; BASDAI actif: ≥4; BASDAI inactif: <4; DAS28: Disease Activity Score 28; DAS28 actif : >3.2; DAS28 inactif: ≤3.2; N: effectif;
Δ: temps1 (données recueillies au 1er T-Spot.TB) - temps2 (données recueillies au 2ème T-Spot.TB); DMARD: Disease Modifying Antirheumatic Drug; IDR: Intra Dermoréaction à la tuberculine; PCR: Protéine C Réactive; PR: polyarthrite rhumatoïde; RIC: Rhumatisme Inflammatoire Chronique; SPA: Spondyloarthrite; VS: Vitesse de Sédimentation.

DISCUSSION

Les IGRAs sont des tests innovants ayant montré dans de nombreuses études transversales une plus grande sensibilité et spécificité que l'IDR pour le diagnostic de la TBL chez des patients atteints de RIC. [9 10 11 12] Pour accorder une bonne fiabilité à ces tests, leur stabilité en cas de répétition est fondamentale. Un grand nombre d'auteurs ont étudié les IGRAs de manière longitudinale dans des populations de travailleurs de santé [18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32] mais peu d'études ont été consacrées à l'évaluation longitudinale des IGRAs chez des patients atteints de RIC. [13 14 15]

Concernant le type d'IGRA utilisé, beaucoup de centres utilisent le QTF-test en particulier QTF-GIT. Les données de la littérature suggèrent que le T-Spot.TB serait plus sensible (81 à 90%) que le QTF-GIT (70 à 81%), alors que le QTF-GIT semblerait plus spécifique (96 à 99% versus 86 à 93% pour le T-Spot.TB) pour le diagnostic de tuberculose active.[33 34 35] L'évaluation des tests dans le cadre du diagnostic de TBL est difficile car il n'existe pas de «gold standard» pour ce diagnostic. Mariette et coll. ont défini la TBL en utilisant des questionnaires associés à l'interprétation de la radiographique pulmonaire. Parmi les 57 patients de leur étude, atteints de maladie de Crohn ou de RIC, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 0.21 et 0.92 pour QTF-GIT et de 0.25 et 0.85 pour le T-Spot.TB. [10]

Dans notre étude, le T-Spot.TB était positif chez 50/263 patients (19%), négatif chez 195/263 (74,1%) et indéterminé chez 18/263 (6,8%) au 1er dépistage. Parmi cinq études publiées portant sur le dépistage de TBL chez les patients atteints de RIC en attente ou déjà traités par biothérapie, les résultats des tests IGRAs sont similaires à ceux de notre étude: 9,9% à 34% tests positifs, 61% à 74,4% tests négatifs et 1,3% à 10.6 % tests indéterminés avec un niveau plus élevé de positivité observé dans les zones endémiques. [36 13 14 10 37] D'autres populations ont été étudiées, parmi lesquelles les patients infectés par les VIH qui ont fait l'objet d'une revue de la littérature comprenant 38 études qui utilisaient les IGRAs pour le dépistage de TB. La sensibilité et la spécificité des tests étaient respectivement de 61% et 72% pour QTF-GIT et 65% et 70% pour le T-Spot.TB. Les IGRAs avaient donc de moins bonnes performances pour le diagnostic de TB chez les sujets infectés par les VIH comparativement aux sujets atteints de RIC. Les résultats indéterminés étaient plus fréquents chez les patients qui avaient un taux de lymphocytes CD4+ <200, comparativement à ceux dont le taux de lymphocytes CD4 + était ≥ 200. Parmi 7 études qui différenciaient les 2 types de résultats indéterminés, la plupart de ces résultats (90,8%) étaient dus à l'absence de production d'IFN-y dans le contrôle positif. [38] Dans notre travail, nous n'avons pas étudié l'influence du taux de lymphocytes sur les résultats du T-Spot.TB.

Chez nos patients, le résultat du T-Spot.TB était inchangé chez 214/263 patients (81,4%) entre le 1er et le 2ème test. Les changements semblaient être répartis de manière égale entre la conversion 12/263 patients (4,6%) et la réversion 14/263 patients (5,3%). Cependant, rapporté au nombre initial de tests négatifs et positifs, le taux de conversion était de 6,2% et le taux de réversion de 28%. Aucun paramètre étudié ne semblait influencer de manière statistiquement significative la stabilité ou non du T-Spot.TB.

Certaines études ont analysé transversalement les facteurs influençant les résultats des IGRAs. Mariette et coll ont étudié les facteurs associés à la positivité du QTF-GIT dans une population de patients atteints de RIC ou de maladie de Crohn. Ces facteurs étaient donc, les facteurs de risque de TBL à l'anamnèse ou à la radiographie pulmonaire, la naissance dans une zone d'endémie de la tuberculose, l'absence de vaccination par le BCG ou un statut vaccinal inconnu et l'âge. Les facteurs de risque associés à la positivité du T-Spot.TB étaient, la positivité de l'IDR, le type de maladie (PR, SPA ou la maladie de Crohn), la naissance dans une zone d'endémie de la tuberculose et l'âge.[10]

Dans l'étude de Kyeong-Hee et coll, un total de 203 QTF (66 patients) a été collecté entre septembre 2006 et novembre 2010 chez des patients coréens atteints de maladies rhumatismales et recevant des agents immunosuppresseurs. Le résultat initial des tests était positif chez 16/66 patients (24,2%), négatif chez 43/66 patients (65,2%) et indéterminé chez 7/66 patients (10,6%).[13] L'intervalle de temps moyen entre les tests IGRAs était de 9,2 mois (extrêmes: 1-38 mois). Des résultats stables ont été observés dans 69,7%. Le taux de conversion des IGRAs était de 12,1% et le taux de réversion était de 4,5%. Les conversions ont uniquement été observées chez les patients atteints de SPA.[13] Dans notre travail, parmi les 12 conversions entre le 1er et le 2ème T-Spot.TB, 4 patients étaient atteints de SPA, 7 patients de PR et 1 d'un AR.

Une revue systématique de la littérature réalisée en 2012 résume les résultats de 20 publications qui ont étudié de manière longitudinale les IGRAs dans une population de travailleurs de santé (5 études utilisaient le T-Spot.TB et 19 le QTF). L'intervalle entre la réalisation des tests était variable pour 15 études (de 1 mois à 4 ans) alors que 5 étudiaient la reproductibilité du test quand il était répété de manière très rapprochée. Le taux de réversion variait de 22,1 à 71,4%, tandis que le taux de conversion variait de 0,7 à 14,4%. Le taux d'IGRAs initialement positifs semblait influencé par l'incidence de la tuberculose dans le pays concerné. Les réversions ont été observées plus fréquemment que les conversions comme dans notre étude. Les auteurs en donnaient deux explications possibles: premièrement, le phénomène souvent inévitable de convergence des mesures répétées vers la moyenne et, en

second lieu, la définition de la zone d'incertitude d'interprétation. [39] Une définition fiable de cette zone pourrait être utile afin de séparer les véritables conversions et reversions des variations liées au hasard. Une vaste étude longitudinale plus récente a été réalisée chez des travailleurs de santé portugais de l'hôpital São João (2889 sujets) dont l'un des objectifs était d'étudier l'utilisation d'une zone d'incertitude pour l'interprétation des IGRAs (QTF-GIT) sur la prédiction de l'évolution vers une forme active de tuberculose. Le test était considéré comme positif lorsque l'IFN-y était supérieur ou égal à 0,35 UI / mL après correction par le contrôle négatif. Une zone d'incertitude avait été définie entre 0,2 à 0,7 UI / ml (IFN-y). Initialement, 26,5% des travailleurs avaient un résultat positif, 61,7% un résultat négatif et 11,8% un résultat incertain. Parmi les 1199 sujets qui ont bénéficié d'un deuxième dépistage de la TBL (le temps moyen entre les tests était de 13,5 mois), une conversion était observée chez 7,8% en prenant en compte la zone d'incertitude contre 16,3% sans cette zone et la réversion était de 14,6% avec la zone d'incertitude contre 29% sans en tenir compte. [40]

Les critères d'interprétation de T-Spot.TB par la Food and Drug Administration (FDA) pour l'utilisation du test aux États-Unis diffèrent de ceux utilisés dans d'autres pays, un résultat est considéré comme indéterminé si le contrôle négatif est supérieur à 10 spots, ou inférieur ou égale à 10 spots mais que le contrôle positif est inférieur à 20 spots et que les panels A ou B sont inférieur à 5 spots. Selon ces recommandations et les instructions du fabricant du T-Spot.TB, un résultat est considéré comme incertain si le nombre de spots du panel A ou B le plus élevé moins le nombre de spots du contrôle négatif se situe entre 5 et 7 spots et que le contrôle négatif est inférieur ou égale à 10 spots. Dans notre étude, en utilisant cette zone d'incertitude pour l'interprétation du T-Spot.TB, 43/570 (7,5%) des tests auraient été considérés comme incertains au lieu de négatifs. Parmi les 19 résultats dans la zone d'incertitude à la première détermination, 3 sont devenus positifs, 13 négatifs, 2 limites et 1 indéterminé au 2ème T-Spot.TB.

Dans l'étude de Hatemi G et coll, plusieurs populations ont été étudiées dont des patients atteints de PR (38 non traités par anti-TNFα mais chez qui une indication avait été retenue et 40 chez qui l'indication n'avait pas été retenue). Le premier groupe a bénéficié d'un suivi longitudinal avec 2 QTF-TB GIT: un test avant la première dose de biothérapie et l'autre quand les patients revenaient pour leur 2ème ordonnance (après 3,6 ± 0,2 mois). Le résultat du test QTF n'a pas changé chez 29 des 38 patients, la réversion a été observée chez 3 patients, la conversion chez 4 patients. Les deux résultats indéterminés sont devenus positifs. Les niveaux d'interféron gamma dans le puit du contrôle positif étaient considérablement augmentés après un traitement par anti-TNFα, alors que les niveaux de production de l'interféron-gamma en

réponse aux antigènes de la tuberculose n'ont pas été significativement modifiés. Les auteurs ont conclu que le traitement par anti-TNFα n'avait pas d'influence significative sur les résultats du QTF test.[14] D'autres auteurs ont évalué l'effet de l'anti-TNF sur la réponse aux IGRAs chez 68 patients atteints de maladies inflammatoires, 37 patient n'avaient pas d'antécédents de TBL ou de TB active contre 31 qui présentaient de tels antécédents. Les patients ont été testés à l'inclusion et 14 semaines après l'initiation des anti-TNFα. L'altération de la production d'IFN-y chez les patients traités par anti-TNF indiquerait, selon les auteurs, que les tests ELISPOT ne devraient pas être utilisés pour diagnostiquer un antécédent de tuberculose ou une forme latente chez les patients traités par biothérapies, et qu'il faudrait leurs préférer les tests de prolifération lymphocytaires qui sembleraient plus fiables. Concernant le type d'anti-TNFα, l'inhibition de la prolifération des lymphocytes *in vitro* n'était pas observée avec l'étanercept (à la concentration de 10 μg/ml) contrairement à l'adalimumab et à l'infliximab. [15] Dans notre étude, nous n'avons pas remarqué d'influence du traitement anti-TNFα sur les résultats du T-Spot.TB.

Une revue systématique de la littérature par Zyl-Smit et coll a étudié l'effet stimulant de l'IDR sur les résultats des IGRAs. Huit parmi les 12 études ont conclu a un effet stimulant de l'IDR (7 études utilisaient le QTF, 1 utilisait une version pré-commerciale de l'ELISPOT et 3 utilisaient le T-Spot.TB). [41]

Concernant l'évolution des résultats indéterminés, dans notre étude, la plupart de ces résultats sont devenus négatifs (11/18) et 5/18 sont restés indéterminés (1,9% des 263 patients) au 2ème T-Spot.TB. Cela suggère l'utilité de répéter les tests indéterminés. Les données publiées sur le taux de résultats indéterminés de patients atteints de maladies rhumatismales sont comparables à nos résultats, allant de 1,9% à 6,1%. [13,42,43] Kyeong-Hee et coll ont observé que le pourcentage des résultats d'IGRAs indéterminés différait significativement selon le groupe de la maladie, et était plus élevée chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (8/11, soit 72,7%).[13] Leur principale explication était la lymphopénie qui entrainerait une diminution de la réponse au contrôle positif et rejoint l'observation faite chez les patients infectés par le VIH. [38]

Notre étude a de nombreux points forts. Tous les patients inclus ont bénéficié d'un suivi standardisé pour la durée de l'étude. Le nombre de patients inclus est important (nombre total de 570 IGRAs collectés) par rapport aux autres études publiées sur les RIC. En outre, il s'agit, d'une des rares études à évaluer de manière longitudinale les facteurs influençant les résultats du T-Spot.TB dans le dépistage de la TBL chez des patients atteints de RIC et candidats à une biothérapie.

Cependant notre étude a également quelques limites. Tout d'abord, elle est monocentrique et nos résultats devraient être confirmés par d'autres centres. Deuxièmement, elle est rétrospective ce qui implique quelques donnés manquantes. Nous n'avons pas étudié certains paramètres, tels que, par exemple, la numération des lymphocytes qui aurait pu influencer les résultats.

En conclusion, le T-Spot.TB semble rester stable au fil du temps chez les patients atteints de RIC, en effet, il parait peu influencé par les paramètres environnants. Par ailleurs, en l'absence de « gold standard » pour le diagnostic de TBL, les notions de conversion et de réversion doivent être interprétées avec prudence dans la mesure où il existe une zone d'incertitude. La définition de cette zone demeure actuellement un défi pour le diagnostic de la TBL. De plus, d'autres études sont encore nécessaires pour évaluer de manière plus précise l'influence des caractéristiques des RIC, du traitement de ces maladies ou de l'antibioprophylaxie anti-tuberculeuse sur les résultats des IGRAs répétés.

Déclaration d'intérêt : Aucun

Accord de l'éthique : Les informations concernant la population de RIC de Nancy sont répertoriées dans la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (no. 1404720), qui supervise l'application de la loi quant aux traitements des fichiers de données et quant aux libertés individuelles. Cela est entré en vigueur le 6 janvier 1978 et a été modifié le 6 août 2004, pour protéger les données personnelles d'individus.

REFERENCES

[1] Dye C, Scheele S, Dolin P, et al. Consensus statement: global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country: who Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA. 1999;282:677-86.

[2] Sichletidis L, Settas L, Spyratos D et al. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:1127-32.

[3] Hernández-Cruz B, Ponce-de-León-Rosales S, Sifuentes-Osornio J et al. Tuberculosis prophylaxis in patients with steroid treatment and systemic rheumatic diseases. A case-control study. Clin Exp Rheumatol 1999;17:81-7.

[4] Huebner RE, Schein MF, Bass JB, et al. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993;17:968-75.

[5] Brock I, Weldingh K, Leyten EM et al. Specific T-Cell epitopes for immunoassay-based diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection.Journal of clinical microbiology 2004;42: 2379-87.

[6] Mahomed H, Hughes EJ, Hawkridge T 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;10:310-6.

[7] Pai M, Zwerling A, Menzies et al . Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Intern Med. 2008;149:177-84.

[8] AVIS Haut Conseil de la santé publique relatif à l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma juillet 2011.

[9] Dinser R, Fousse M, Sester U 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. Oxford journals 2008;47: 212-8.

[10] Mariette X, Baron G, Tubach F et al. Influence of replacing tuberculin skin test with ex vivo interferon γ release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy 2012 Nov;71:1783-90.

[11] Hsia Ec, Schluger N, Cush JJ et al. Interferon-γ release assay versus tuberculin skin test prior to treatment with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2012 ;64:2068-77.

[12] Mrozek N, Pereira B, Soubrier M et al. Screening of tuberculosis before biologics. Med Mal Infect 2012;42:1-4.

[13] Kyeong-Hee K, Sung-Won L, Won-Tae C et al. Serial Interferon-gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Patients Treated with Immunosuppressive Agents. Korean J Lab Med 2011;31:271-8.

[14] Hatemi G, Melikoglu M, Ozbakir F et al.Quantiferon-TB Gold in tube assay for the screening of tuberculosis before and during treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists. Arthritis research and therapy 2012; 14:R147.

[15] Hamdi H, Mariette X, Godot V et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. Arthritis research and therapy 2006;8:R114.

[16] Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Center for disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of American (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. Am.J.Respir.Crit.Care Med 2000;161:s221-47.

[17] Vassilopoulos D, Stamoulis N., Hadziyannis E et al. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay compared to tuberculin skin testinf for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. J.Rheumatol 2008;35:1271-6.

[18] Pai M, Joshi R, Dogra S et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:349–55.

[19] Chee CB, Lim LK, Barkham TM et al. Use of a T cell interferon-gamma release assay to evaluate tuberculosis risk in newly qualified physicians in Singapore healthcare institutions. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:870–5.

[20] Lee K, Han MK, Choi HR et al. Annual incidence of latent tuberculosis infection among newly employed nurses at a tertiary care university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:1218–22.

[21] Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K et al. Estimation of incidence of tuberculosis infection in health-care workers using repeated interferon-gamma assays. Epidemiol Infect 2009;137:1691–8.

[22] Park HY, Jeon K, Suh GY et al. Interferon-gamma release assay for tuberculosis screening of healthcare workers at a Korean tertiary hospital. Scand J Infect Dis 2010;42:943–5.

[23] Torres Costa J, Silva R, Sa R et al. Serial testing with the interferon-gamma release assay in Portuguese healthcare workers. Int Arch Occup Environ Health 2011;84:461–9.

[24] Rafiza S, Rampal KG. Serial testing of Malaysian health care workers with QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube. Int J Tuberc Lung Dis 2012;16:163–8.

[25] Pollock NR, Campos-Neto A, Kashino S et al. Discordant QuantiFERON-TB Gold test results among US healthcare workers with increased risk of latent tuberculosis infection: a problem or solution? Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:878–86.

[26] Zwerling A, Cloutier Ladurantaye J, Pietrangelo F et al. Conversions and reversions in health care workers in montreal, Canada using QuantiFERON-TB-gold in-tube. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:A1012.

[27] Belknap R, Wall K, Teeter L, et al. Interferon-gamma release assays (IGRAs) in serial testing for latent tuberculosis infection in U.S. health care workers.Am J Respir Crit Care Med 2010;181:A2263.

[28] Gandra S, Scott WS, Somaraju V et al. Questionable effectiveness of the QuantiFERON-TB Gold Test (Cellestis) as a screening tool in healthcare workers. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:1279–85.

[29] Schablon A, Harling M, Diel R et al. Serial testing with an interferon-gamma release assay in German healthcare workers.GMS Krankenhhyg Interdiszip 2010;5(2):Doc 5.

[30] Ringshausen FC, Nienhaus A, Schablon A et al. Predictors of persistently positive Mycobacterium-tuberculosis-specific interferon-gamma responses in the serial testing of health care workers.BMC Infect Dis 2010;10:220.

[31] Schablon A, Diel R, Diner G et al. Specificity of a whole blood IGRA in German nursing students. BMC Infect Dis 2011;11:245.

[32] Fong KS, Tomford JW, Teixeira L et al. Challenges of Interferon-gamma release assay conversions in serial testing of health care workers in a tuberculosis control program. Chest 2012. in press

[33] Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis.Chest 2010;137:952–68.

[34] 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;149:177–84.

[35] Sester M, Sotgiu G, Lange C et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir 2011;37:100–11 .

[36] Vassilopoulos D, Tsikrika S, Hatzarz C et al. Comparison of Two Gamma Interferon Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Tuberculosis Screening in a Cohort of Patients with Rheumatic Diseases Starting Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. Clinical and Vaccine Immunology 2011;18: 2102–8.

[37] Paluch-Oles J, Magrys A, Koziol-Montewka M. Identification of latent tuberculosis infection in rheumatic patients under consideration for treatment with anti-TNF-a agents.Arch Mad Sci 2013;9:112-7.

[38] Santin M, Munoz L, Rigau D. Interferon-y release assays for the diagnosis of tuberculosis infection in HIV infected adults: a systematic review and meta-analysis. Plos one 2012;7: e32482.

[39] Ringhausen F, Schablon A, Nienhaus A. Interferon-gamma release assays for the tuberculosis serial testing of health care workers: a systematic review. Journal of occupational medicine and toxicology 2012;7:6.

[40] Nienhaus A, Torres Costa J. Screening for tuberculosis and the use of a borderline zone for the interpretation of interferon-γ release assay (IGRA) in Portuguese healthcare workers. Journal of occupational medicine and toxicology 2013; 8:1

[41] Zyl-Smit R, Zwerling A, Dheda K et al.Within-subject variability of interferon-g assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. Plos One 2009;4:e8517.

[42] Matulis G, Jüni P, Villiger PM et al. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay. Ann Rheum Dis 2008;67:84-90.

[43] Anand N, Kapoor S, Garg S et al. Preventing tuberculosis flare in patients with inflammatory rheumatic diseases receiving tumor necrosis factor-alpha inhibitors in India. J Rheumatol 2009;36:1414-20.