

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016

2016 TOU3 1523

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE
Dermatologie et Vénérologie

Présentée et soutenue publiquement

par

Elisabeth GUINARD

Le 19 avril 2016

**TUBERCULOSE CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR ANTI-TNF
ALPHA POUR UN PSORIASIS :
ETUDE NATIONALE**

Directeur de thèse : Pr Carle PAUL

JURY

Madame le Professeur Juliette MAZEREEUW HAUTIER	Présidente
Monsieur le Professeur Carle PAUL	Assesseur
Monsieur le Professeur Arnaud CONSTANTIN	Assesseur
Monsieur le Docteur Yann LEVENEUR	Assesseur
Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL	Suppléant



FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : JP. VINEL

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT Roland (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE Didier	Cardiologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FRAYSSE Bernard (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry	Bio-statistique Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVALD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOÛ Bruno	Maladies Infectieuses
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONROZIES Xavier	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatameh	Gériatrie
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAÛL Carlé	Dermatologie
M. PAYOLIX Pierre	Biophysique
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. PRADERE Bernard (C.E)	Chirurgie générale
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS Patrick	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
Mme GENESTAL Michèle	Réanimation Médicale
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie

P.U.

M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
---------------------	-------------------

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie
M. BUSCAÏL Louis	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAÏDI Monique	Histologie Embryologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROSTAING Lionel (C.E)	Néphrologie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SALVAYRE Robert (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Toxicologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignació	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr VIDAL Marc
Pr STILLMUNKES André
Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2015

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B.	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. FRIS
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BONAFE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE F.
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. FUJOL	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	M. PASCAL	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN JP.
Professeur Honoraire	M. BAYARD	Professeur Honoraire	M. GERAUD G.
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire	M. PLANTE P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTE	Professeur Y. LAZORTHE
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

Remerciements

A mes parents,

Pour votre soutien et votre bienveillance,

A Jean Pascal, mon grand frère qui m'a ouvert la voie, à Elise, à Manon et Rémi, mes neveux adorés,

A Thibaut, mon autre grand frère, pour ton ouverture d'esprit, pour te regarder t'épanouir sur scène,

Au reste de la famille, trop éloigné... A mes grands-parents, à mes oncles, tantes, cousins, cousines, avec une pensée pour Olivier qui m'a conseillé de choisir la « médecine à fleur de peau »

A Dimitry,

Pour avoir toujours cru en moi, pour ton soutien sans faille, pour être resté à mes côtés lors de nos sessions de travail du dimanche, pour tout le reste, et pour tout ce qui viendra... <3

A mes amis,

Aux amis de toujours, au « groupe de Muret »

- A Diane (ma hermana), parce qu'avec toi je suis naturelle et je me sens écoutée. Pour tous ces moments uniques passés ensemble.
- A mon Valon, pour toutes ces confidences, ces repas, ces moments de rigolade mais aussi de travail et de craquage, pour l'île Tudy et pour Muret. Parce que tu as toujours été près de moi et tu le resteras toujours.
- A ma boopy, pour toutes ces soirées, pour le cap d'agde, pour notre solide amitié.
- A ma laya, oui tu es loin, mais la distance ne change rien à notre amitié et tu le sais... Pour Saez, pour nos instants philosophiques, pour le dubli, et pour tout le reste.
- A Julien Jacques, pour ton amitié et ton humour toujours fin, pour les jeux de société, pour France Gall et feu chatteredton et pour tout le reste.
- A Tristan, pour cette longue amitié faite de beaucoup de haut et de rares bas, pour avoir toujours été là, pour la Trappe, pour nos longues discussions et nos mails...

- A Ronan, pour ton soutien au début de ma vie d'interne, pour ton amitié, pour ta motivation inébranlable en soirée, pour les jeux de société, pour ton organisation, et pour tout le reste
- A Pédro, pour Louise Attaque et pour t'entendre chanter, pour ton rire inimitable, pour le lycée, le canoé kayak et toutes nos soirées
- A Sarah car c'est un plaisir de t'avoir connue, pour être naturelle, toujours souriante et facile à vivre
- A Popo, pour m'avoir toujours soutenue, pour ton optimisme et ta joie de vivre, pour ta simplicité, pour être toujours motivée pour tout
- et un Big up pour les coupains ; Tom et nos discussions, Adrichou et nos délires, grisou, ...

Au groupe de « Eaunes »

- A Carole, mon amie d'enfance, on se connaît depuis tellement longtemps, tu as toujours fait partie de ma vie, pour ton amitié, pour nos escapades à l'improviste, pour toujours me suivre dans mes délires, pour la danse, pour m'aimer telle que je suis.
- A Flo, pour ton amitié, nos heures de discussion, ta philosophie de la vie, pour nos réconciliations, pour ton caractère bien trempé et nos moments de rigolade
- A Carolou, pour ton naturel, pour la simplicité de notre amitié et notre entente toujours parfaite
- A Margaux, pour ta force, ton courage, pour ces soirées inoubliables ensemble
- A mister purpan alias sylvain pour ton amitié, ta profonde gentillesse et ta joie de vivre
- Aux coupains ; à Arthur et ses fins de soirées, à Brice mon amoureux de l'école, à Michel et ses heures passées à m'embêter ;) à Virginie et sa sympathie, à arthur et sa gentillesse, à Lolo

Aux amis de la fac

- A Jess (je suis désolée pour l'intitulé « amis de la fac » 😊), pour ton humour, ton amitié, ta sensibilité, ta générosité, et pour m'avoir tout de suite acceptée malgré les a priori
- A Safou, pour nos instants philosophiques, pour m'avoir toujours soutenue et avoir toujours cru en moi, pour nos heures de travail qui m'ont semblé beaucoup plus agréables avec toi, pour avoir toujours su prendre les bonnes décisions, pour la petite Clara
- A Anna, pour avoir été une super colloc, pour notre galère à choisir les fringues, pour nos soirées, pour ne m'avoir jamais embêté avec mon impossibilité à m'occuper de tout ce qui était administratif
- A Rémi, pour avoir été un pilier pendant toutes ces années de fac, pour notre amitié naturel, pour la confiance que j'ai en toi, pour m'avoir toujours écouté

- A Clément, parce qu'avec toi ce n'était pas évident dès le début, parce que malgré nos différences on a fini par s'entendre, pour le foot, pour rodez, pour ton énergie et ton charisme
- A Dorian, pour ton caractère bien trempé, pour ta franchise, pour nos heures de rigolade, pour nos soirées, car j'ai pu me rendre que notre amitié était encore présente malgré la distance
- A trotou, parce que tu es toi, unique, et que malgré la distance tu comptes toujours pour moi
- A Maryiatchi, merci pour toutes les fois où tu m'as accueilli dans la capitale ☺ et pour ton amitié
- A Claire, Gab, Marie eu, Hélène, Romain, Thomas, Ludwig, Lionel,...

A Virginia, qui n'appartient à aucun groupe, mais qui restera toujours une amie qui m'est très chère.

Aux copains de Tarbes, pour ce semestre incroyable et hors du temps passé ensemble

- A Clémence, pour nos longues discussions et nos moments de rigolade
- A Camille, pour le footing, pour ton écoute et car c'est toujours un plaisir de te voir
- A Zoé, pour ton organisation et ta capacité à prendre des décisions, pour ton amitié
- A Eugénie, pour ta passion pour l'Aveyron et pour la nature, pour ces moments de rigolade
- A Maxou, pour nos danses, nos soirées, pour Etienne Daho et pour ton humour mythique
- A Vince, merci d'avoir été notre DJ officiel, pour nos discussions, pour ton amitié
- A Arthur, tu es unique. Sans toi Tarbes aurait sans doute été moins fou !
- A Tonio, pour cet excellent semestre à Tarbes, pour m'avoir fait découvrir le père louis, pour ton humour
- A Cédric, pour ce premier semestre en dermato, ton optimisme, tes achats compulsifs, tes passions
- A Marie (pour Disney et la pédiatrie ☺), Pauline (merci pour ces supers repas), Paulin, Claudius (merci pour ton humour et ta simplicité), Chachou (et nos discussions/footing), Bastos, Gilou (merci pour la photo du scan de l'article ;-)), Julien, Nono, Sylvain, mc, Mymy, Quentin,...

A mes co internes

A mes co internes de promo

- A Maella, pour tous ces moments passés ensemble, pour notre entente parfaite, pour ton aide et ton soutien, pour le plaisir à travailler ensemble et aussi pour les soirées passées ensemble
- A Juliette, pour ton intelligence, ton humour, ta gentillesse, ton chic inimitable. Pour nos discussions, et pour toutes ces soirées labo
- A Aysha, pour notre amitié, pour nos discussions philosophiques, pour ton analyse de la vie, pour ta force de caractère et tes faiblesses aussi, pour ta générosité de coeur

Aux plus jeunes et aux plus vieux

- A ma petite Eline, pour ta gentillesse, ta force, ton rire, pour ces 3 mois de tradi très sympas avec toi
- A Clot', pour ta simplicité, ton petit côté parisienne, pour ta sympathie et ton amitié
- A Flo, pour ta capacité à tout prendre à la légère, pour savoir prendre du recul mais être sérieux quand il le faut, pour ton humour, ta simplicité
- A Marie, parce que tu gagnes à être connue, pour ta spontanéité et ton humour
- A Philipine, on n'a jamais travaillé ensemble mais j'aurai beaucoup aimé, pour ta capacité à garder toujours le sourire
- A Camille, pour ta simplicité et ta gentillesse
- A Chloé, pour garder toujours la pêche, pour ton énergie et ton rire
- A Majed, pour ces moments en consultation ensemble, pour ton rire, ta gentillesse, ta générosité, ton ouverture d'esprit
- A Kader, pour ton sourire et ta gentillesse
- A Imane pour ta force de caractère, à Laureline pour ta gentillesse et ta simplicité (merci encore pour m'avoir permis de m'inspirer de ta thèse), à Hélène pour ta gentillesse
- A Marion, Guillemette et Marion, c'est un plaisir de vous connaître, bravo pour votre super début en dermatologie, et une pensée pour Shatha aussi

A mes copines (et copains) de la danse, ma bulle d'oxygène

A Aurélie (merci pour ton soutien), à Anouchka, à Marion, Violaine, Noémie, Philippe, Paul, Antoine, Agathe, Cécile,...

A mes profs de danse et à tout ce qu'ils m'apportent depuis tant d'années

A Saint Louis et sa créativité, à Karine, à Magali, à Stéphane, mais aussi à Ben, à Laurie, à Isabelle, à Pauline, à Ray...

A mon maître, directeur de thèse

Monsieur le Professeur Carle PAUL

Professeur des universités

Chef de service Hospitalier (dermatologie et vénérologie)

Tu me fais l'honneur d'être mon directeur de thèse. Je te remercie de m'avoir confié ce travail pour lequel tu m'as beaucoup aidé et qui a abouti à un bel article.

Durant mon internat, tu m'as appris à regarder, à écouter, à prendre le temps, à réfléchir auprès du malade. Ta rigueur scientifique et clinique est un exemple pour moi. Je te remercie pour ton enseignement. Ta capacité à gérer un service et à l'amener au meilleur niveau force le respect. Je souhaite ne pas te décevoir.

A mon maître, présidente du jury

Madame le Professeur Juliette MAZEREEUW HAUTIER

Professeur des universités (dermatologie et vénérologie),

Praticien hospitalier (dermatologie), Centre de référence des maladies rares de la peau

Tu me fais l'honneur de présider mon jury de thèse. Tu m'as accueilli avec bienveillance en dermatologie. Tu as su être à notre écoute tout au long de ces années d'internat. Tu as pu me conseiller pendant des périodes de doute et tu m'as épaulé dans ce bel article, écrit ensemble. J'ai pu bénéficier de tes qualités d'enseignement, de ton bon sens clinique et de ta rigueur dans le travail. Je te remercie pour ce stage en pédiatrie et maladies rares, pour ton soutien, ta gentillesse, ton objectivité.

A mon membre du jury,

Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL.

Professeur des universités

Praticien Hospitalier (Maladies infectieuses)

Je suis heureuse que vous ayez accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail. C'est une chance pour moi que vous ayez à juger ce travail.

A mon membre du jury,

Monsieur le Professeur Arnaud CONSTANTIN

Professeur des universités

Praticien Hospitalier (Rhumatologie)

Je suis heureuse que vous ayez accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail. Je vous remercie pour votre enseignement au cours de mes années d'externat. C'est une chance pour moi que vous ayez à juger ce travail.

A mon membre du jury,

Monsieur le Docteur Yann LEVENEUR

Praticien Hospitalier (Médecine interne)

Je suis heureuse que tu aies accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je te remercie pour ce semestre à Tarbes, pour m'avoir fait entrevoir la belle spécialité qu'est la médecine interne, pour m'avoir appris à être synthétique, pour ton écoute, ta générosité et ta gentillesse. Tu m'as montré un bel exemple de travail en équipe et un bel exemple de réussite humaine et professionnelle. Je te remercie pour ta bonne humeur et ta joie de vivre.

A mes aînés ayant participé à ma formation

Au Pr Nicolas Meyer

Je te remercie pour m'avoir épaulé en début d'internat, pour m'avoir appris à être organisée et méthodique, ainsi que pour ton enseignement au lit du malade. En plus d'être un très bon médecin, tu as l'art de détendre les atmosphères les plus lourdes et je t'en remercie.

Au Dr Cristina Livideanu

Je te remercie pour ce trimestre en chirurgie et laser où tu as su m'apporter de précieux conseils et toujours me soutenir pour m'aider à avancer. Tu es exigeante mais c'est le plus souvent pour la bonne cause. Je te remercie pour avoir participé à ce beau travail mais également pour ta générosité et ton rire inimitable.

Au Dr Jean Nougé

Ce semestre à Montauban m'a énormément appris. Vous possédez une mine de savoir et vous évertuez à le transmettre. Mais surtout vos qualités humaines sont indéniables. Je vous remercie pour vos attentions, votre générosité, votre savoir et votre gentillesse.

Au Dr Aude Maza

Je suis contente de te connaître tant du point de vue médical que du point de vue humain. Tu sais être à l'écoute des patients, ta douceur et ta simplicité sont un exemple pour moi.

Au Dr Serge Boulinguez

Je suis ravie d'avoir pu te connaître. Avec toi on se sent rapidement écoutée et épaulée et c'est un plaisir de travailler avec toi. Je te remercie pour tes conseils, ton efficacité et ta simplicité.

Au Dr Marie Claude Marguery

Je vous remercie pour votre enseignement et votre passion pour la photodermatologie. Votre manière différente de travailler est intéressante et nos discussions sur la danse sont un plaisir.

Au Dr Françoise Labadie

Je vous remercie pour votre expertise sur l'allergologie, pour vos explications toujours claires et précises.

Au Dr Nathalie Spenatto

Ce trimestre au CDAG est un plaisir. Ta vision de la dermatologie plus ouverte sur la vénérologie est d'un grand enseignement pour moi. Ton écoute des patients et ta pugnacité pour mener à bien tes projets sont un exemple.

Au Dr Christian Aquilina

Je te remercie pour ta gentillesse et ta disponibilité. Ton empathie, ton humilité, ton écoute des patients ainsi que ta capacité à t'adapter à toute situation en gardant le sourire, à prendre en compte les avis des autres (même des internes !), et à travailler en équipe font de toi un très grand médecin et un exemple pour moi.

Au Dr Marius Mularczik

Je suis très contente de te connaître. Ton ouverture d'esprit, ton intelligence, ton humilité et tes grandes qualités humaines font de nos discussions dans le bureau de grands moments de plaisir. Je te remercie pour tout ça mais également pour les bonbons et les huiles essentielles pour soigner les rhumes ☐

Au Dr Silham Lourari, je te remercie pour ta gentillesse et ton écoute.

Au Dr Isabelle Galera, c'est un plaisir de travailler avec toi.

Au Dr Roland Viraben, bénéficiaire de votre savoir au cours de ce trimestre m'est très précieux

Au Dr Céline Pauwels, je te remercie pour avoir su m'épauler et toujours me soutenir dans mes 1ers semestres. Ta patience, ton organisation, ton équilibre et ta capacité à gérer le travail et ta famille sont un exemple pour moi.

A Isabelle Dreyfus, je te remercie pour ce semestre en dermato pédiatrie, c'est un plaisir de te connaître

Aux Drs Geneviève Molinié, Catherine Martinage, Anna Béatrice Rossi, Nadine Mole, Stéfana Balica, Claire Dingremont, Mariane Thomas. J'ai apprécié travailler avec chacune de vous.

Aux jeunes chefs :

A Claire, je te remercie de m'avoir conseillé de choisir cette belle spécialité et d'être toujours fidèle à toi-même. Ton naturel, ton intelligence, ton écoute et ta gentillesse sont un exemple.

A Marilina, merci pour ta disponibilité, ton savoir, ta gentillesse, ton humilité et ton écoute

A Périne, merci pour tes conseils, ta spontanéité, ta gentillesse

A Joséphine, tu es méticuleuse et organisée, tes conseils en chirurgie m'ont été précieux

A Florence, je n'ai pas eu beaucoup l'occasion de travailler avec toi, mais j'aurai aimé

A tout le personnel para médical avec qui j'ai travaillé

Notamment avec les infirmières de Larrey ; **Anne Marie** (merci pour ton engagement, tes conseils, ta gentillesse et ton humeur constante), **Céline** et **Pauline** (merci pour votre gentillesse et votre motivation), **Marie Christine, Françoise, Pascale, Lucie, Aurore, Elise, Karine, Kelly, Sonia** (merci pour ces mois en tradi)

Aux aides soignantes, aux secrétaires avec une pensée particulière pour **Fred, Coralie, Cathy, Laeticia**, et **Sandrine** et **Auréli**e avec qui j'ai adoré bossé aux consultations

A Lauriane, merci pour ces moments dans le bureau du 6ème

Et à tous les autres que j'ai oublié...

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.*

*Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

Table des matières

INTRODUCTION.....	15
MATERIEL ET METHODES	17
RESULTATS	18
Caractéristiques des patients et bilan pré thérapeutique réalisé pour éliminer une TB latente	18
Durée d'exposition aux anti TNF alpha avant apparition de la TB et délai avant la mise en route du traitement anti tuberculeux.....	19
Caractéristiques cliniques de la TB et résultats des tests diagnostiques.....	20
Evolution de la TB.....	21
DISCUSSION	21
Taux élevé de TB extra pulmonaires et faible sensibilité des tests diagnostiques	22
La persistance de la TB malgré l'adhérence aux recommandations concernant le dépistage d'une TB latente et l'existence de tests de dépistage basés sur la détection de la production d'interferon γ	23
CONCLUSION	26
Références	27
Tableaux et figures	31
Annexes.....	33

Liste des abréviations :

TB : Tuberculose

ADA : Adalimumab

IFX : Infliximab

IDR : intradermo réaction à la tuberculine

PR : Polyarthrite rhumatoïde

BAAR : bacille acido alcoolo résistant

INTRODUCTION

En Europe, les anti-TNF alpha sont utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) depuis 1999 et pour le traitement du psoriasis depuis 2005.

Un de leurs effets secondaires potentiels est la survenue d'infections graves, notamment l'infection tuberculeuse (1, 2). La tuberculose (TB) chez les patients traités par anti-TNF alpha est associée à une morbidité significative, avec des infections plus graves ; extra pulmonaires dans plus de 50 % des cas (rendant le diagnostic plus difficile) et disséminés dans 25% des cas. La mortalité est plus élevée, estimée dans les registres entre 6 et 17 % (1, 3, 4).

Les premières données issues des registres de surveillance des anti-TNF alpha ont montré que le risque de TB chez les patients traités par anti-TNF alpha pour une polyarthrite rhumatoïde (PR) variaient entre 9.3 cas pour 100000 patients traités par etanercept, 187.5 pour 100000 patients traités par infliximab (IFX) et 215 pour 100000 patients traités par adalimumab (ADA) en France entre 2004 et 2007 selon le registre RATIO (Research Axed on Tolerance

of bIOtherapies registry) (5). L'incidence estimée de la TB ajustée sur l'âge et le sexe était de 116 pour 100000 patients/années (5).

Dans le registre de données espagnol BIOBADASER (Base de Datos de Productos Biológicos de la Sociedad Española de Reumatología), l'incidence de la TB associée à l'IFX chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde était estimée à 1893 pour 100000 patients traités dans les années 2000 et de 1113 pour 100000 en 2001 (3). Une revue systématique de la littérature a montré que les patients atteints de PR non traités par anti-TNF avaient une augmentation du risque de tuberculose et que le traitement par anti-TNF multipliait ce risque par 2 à 4 (7).

De nombreuses recommandations sont disponibles sur la prévention du risque de TB chez les patients traités par anti-TNF alpha, notamment sur la prise en charge des tuberculoses latentes (8, 9, 10, 11). Ces mesures ont permis une diminution de l'incidence de la TB chez ces patients (12, 13). Malgré ces mesures prophylactiques mises en place pour détecter et prévenir la TB chez les patients sous anti-TNF alpha, il y a toujours, bien que rares, des cas de TB.

On trouve peu d'informations à propos du diagnostic et de la prise en charge des patients traités par anti-TNF alpha qui présenteraient des symptômes suggestifs d'une TB tels qu'une fièvre, des sueurs nocturnes, ou des symptômes suggérant une atteinte d'organe par la TB. Les données sur la prévalence et les caractéristiques cliniques de la TB chez ces patients sont pauvres.

De plus, la capacité des tests de détection de production de l'interferon gamma pour exclure de manière sûre une tuberculose latente n'est pas totalement connue.

L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques cliniques de la TB survenant chez les patients suivis pour un psoriasis cutané et traités par anti-TNF alpha.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le bilan pré thérapeutique réalisé, le type d'anti-TNF alpha utilisé, les facteurs de risque de la TB et l'évolution de la maladie.

Le but de cette étude était de fournir aux dermatologues des données sur l'évolution clinique et la prise en charge de la TB chez les patients psoriasiques traités par anti-TNF alpha dans la vraie vie.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude nationale rétrospective sur les cas de tuberculose survenus chez les patients psoriasiques traités par anti-TNF alpha entre 2006 et 2014.

Les cas étaient identifiés via trois méthodes:

- 1) recherche dans la base nationale de pharmacovigilance,
- 2) questionnaire adressé aux membres du groupe psoriasis de la Société française de dermatologie (200 membres),
- 3) questionnaire adressé aux professeurs, membres du Collège National des Enseignants de Dermatologie (75 membres).

Nous avons recueilli les cas de patients affectés par la TB et qui étaient traités par anti-TNF alpha pour un psoriasis. Toutes les données ont été récupérées grâce aux dossiers médicaux fournis par le dermatologue référent de chaque patient. Les données étaient ensuite entrées dans un tableau de recueil de données par un des investigateurs (EG) et vérifiées par le dermatologue traitant du patient.

Pour chaque patient nous avons collecté des données démographiques, les médicaments en cours lors de la survenue de la TB, le bilan pré-thérapeutique réalisé pour identifier une TB latente ; IntraDermo Réaction à la tuberculine (IDR), QuantiFERON-TB, Radiographie thoracique, leurs résultats et en fonction des résultats la conduite adoptée, les facteurs de risques de la TB (antécédents personnels et familiaux de TB, profession, notion de contagage avec une personne infectée, vaccination par le BCG), le délai de survenue de la TB à partir du début du traitement par anti TNF alpha et le délai entre les premiers symptômes de la TB et la mise en route du traitement anti-tuberculeux, les examens réalisés pour le diagnostic de la TB et les caractéristiques cliniques de la TB.

De plus, nous avons récolté les informations sur l'évolution de la TB chez ces patients et le traitement du psoriasis après l'infection tuberculeuse.

Toutes les données étaient entrées sur une base de données excel et analysées.

RESULTATS

Un total de 12 cas de tuberculose étaient rapportés par 8 centres entre 2006 et 2014; 5 cas entre 2006 et 2010 et 7 entre 2011 et 2014.

Caractéristiques des patients et bilan pré thérapeutique réalisé pour éliminer une TB latente

Il y avait 9 hommes et 3 femmes, d'âge moyen 49 ans (22 à 77 ans). Les anti-TNF alpha étaient introduits pour un psoriasis vulgaire chez 11 patients sur 12 et pour un SAPHO pour un patient. Le PASI moyen à l'introduction du traitement était de 27 (7.4 à 59). Avant le traitement par anti-TNF alpha, le dernier traitement reçu pour le psoriasis était de l'acitretine

pour un patient, de la cyclosporine pour 2 patients, de l'ustekinumab pour un, de la photothérapie UVB pour un, du methotrexate pour 2, de l'enbrel pour 3 patients et de l'infliximab pour un patient.

Les facteurs de risque de la TB avant l'introduction du traitement par anti-TNF alpha étaient les suivants; 3 patients avaient voyagé ou étaient nés en zone d'endémie tuberculeuse, aucun n'avait une profession à risque, un patient avait un antécédent familial de TB dans sa famille un an avant le début du traitement par anti-TNF alpha. Pour 3 patients, les données sur les facteurs de risque de TB n'étaient pas disponibles. 9 patients étaient vaccinés par le BCG. Pour 3 patients, cette information n'était pas disponible.

Tous les patients ont eu un bilan pré thérapeutique conforme aux recommandations françaises pour éliminer une TB latente avant le début du traitement par anti-TNF alpha (8, 10). Sur ces 12 patients, 3 avaient réalisé une IDR seulement, 6 un QuantiFERON, et 3 les deux méthodes. Une radiographie thoracique avait été réalisée chez tous les patients. Pour 9 patients, le bilan pré thérapeutique était négatif : Radiographie thoracique normale (9/9), QuantiFERON négatifs (6/6), IDR négative ou inférieure à 5 mm (1/1), et QuantiFERON et IDR négatifs (1/1). Une tuberculose latente avait été diagnostiquée chez 3 patients qui reçurent tous les 3 un traitement par bithérapie associant isoniazide et rifampicine pendant 3 mois pour traiter cette TB latente. Le diagnostic de la TB latente était posé sur une IDR supérieure à 5 mm de diamètre chez 2 patients et l'association d'un QuantiFERON positif, d'une IDR > 5 mm et d'une radiographie thoracique anormale chez un autre patient.

Durée d'exposition aux anti TNF alpha avant apparition de la TB et délai avant la mise en route du traitement anti tuberculeux

Au moment du diagnostic de la TB, 7 patients étaient traités par infliximab, 4 par adalimumab, et un par par certolizumab. Le temps médian entre le début du traitement par anti-TNF alpha et les premiers symptômes de la TB était de 23,4 semaines (variant entre 2 et 176 semaines).

Le temps médian entre les premiers symptômes de la TB et la mise en route du traitement anti tuberculeux était de 9 semaines (variant entre 1,5 et 32 semaines) et le temps moyen était de 11 semaines.

Caractéristiques cliniques de la TB et résultats des tests diagnostiques

On notait 2 TB pulmonaires et 10 TB extra-pulmonaires: une miliaire tuberculeuse était diagnostiquée chez 7 patients, une tuberculose ganglionnaire chez un, une tuberculose ganglionnaire et hépatique chez un, une pulmonaire et ganglionnaire chez un. Le diagnostic était suspecté sur des signes cliniques (fièvre, sueurs nocturnes, altération de l'état général et/ou toux), sur l'imagerie et sur les résultats biologiques (tableau 1).

En moyenne, 4 prélèvements mycobactériologiques pour examen direct et culture étaient réalisés par patient. Mycobacterium tuberculosis était mis en évidence chez 6/12 patients. 4 sur 12 patients avaient un examen direct (détection de bacille acido alcool résistants par coloration de Ziehl-Neelsen) et une culture positive de mycobacterium tuberculosis. 2 patients avaient seulement la culture positive. Un seul des 5 patients ayant eu une PCR (polymerase chain reaction) à la recherche de mycobacterium tuberculosis avait un résultat positif.

Le QuantiFERON était réalisé chez 7 patients au moment du diagnostic, 5/7 patients avaient un test positif. L'IDR était réalisée chez 4 patients et était positive chez 2.

Parmi les 7 patients ayant eu un examen histologique d'un organe atteint, 5 histologies mettaient en évidence un granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse évocateur d'une TB, et deux un granulome sans nécrose caséuse. Par contre, aucun patient n'avait la coloration de Zielh Nielson positive sur l'histologie.

Evolution de la TB

2 des 12 patients décédèrent durant le traitement de la TB, après hospitalisation en unité de soins intensifs. Ils étaient âgés de 77 et 32 ans respectivement. Ils étaient tous les deux traités par infliximab. Le délai entre les premiers symptômes et le début du traitement anti-tuberculeux était de 21 semaines pour l'un et de 10 semaines pour l'autre. Le retard diagnostique était dû à la difficulté diagnostique due à la négativité initiale des tests bactériologiques chez un patient tandis que l'autre patient a été perdu de vue malgré des symptômes suggestifs du diagnostic de TB.

Concernant les 10 autres patients, 2 étaient en cours de traitement pour la TB, et 8 étaient considérés guéris.

Au moment du diagnostic de la TB, l'anti-TNF alpha était stoppé chez tous les patients.

Après le traitement de la TB, un nouvel anti-TNF alpha était prescrit chez 3 patients: 2 patients traités antérieurement respectivement par infliximab et adalimumab reçurent de l'etanercept et un patient a vu son traitement par infliximab réintroduit.

DISCUSSION

Il s'agit de la plus grande étude portant sur les cas de TB chez les patients traités par anti-TNF alpha pour un psoriasis.

Le point clé est que la TB chez les patients traités par anti-TNF alpha n'a pas disparu malgré l'adhérence aux recommandations et au traitement prophylactique de la TB latente.

La présentation clinique de la TB est très atypique avec une large majorité de TB extra pulmonaire et des formes sévères et disséminées. La mortalité de la TB associée au traitement par anti-TNF alpha reste élevée, 16% dans notre cohorte.

Taux élevé de TB extra pulmonaires et faible sensibilité des tests diagnostiques

Ce taux élevé de TB extra pulmonaires a été mis en évidence dans les registres de surveillance des patients traités par anti-TNF alpha pour une polyarthrite rhumatoïde avec une fréquence variant de 65 à 75% (1, 3, 4, 5). Une fréquence plus faible (de 38 à 45%) de TB extra pulmonaires et des formes sévères de TB étaient également retrouvés chez les patients infectés par le VIH, les patients traités par corticostéroïdes oraux et les patients transplantés (14, 15, 16, 17, 18). La faible sensibilité des tests diagnostiques de la TB (examen direct, culture et PCR) dans notre cohorte est frappante. Seuls 33% des patients avaient un examen direct montrant le BAAR et 50% avaient une culture positive mettant en évidence *Mycobacterium tuberculosis*.

Dans la littérature, une faible sensibilité des tests bactériologiques de la TB a été rapportée dans les TB extra pulmonaires. Dans une étude de Turunç et *al.* portant sur les TB extra pulmonaires, l'examen direct et la culture sur milieu de Lowenstein-Jensen étaient positives

chez 17 et 22.1% des patients respectivement. Par contre, le diagnostic histologique avec mise en évidence du granulome tuberculoïde avait été retrouvé dans 79 % des cas (19).

A notre connaissance, il y a peu de recommandations concernant le bilan et la prise en charge des patients traités par anti-TNF et présentant des symptômes suggestifs d'une TB, et plus spécifiquement quand les tests diagnostiques mycobactériologiques sont négatifs.

En référence à cette étude et aux expériences publiées, chez un patient avec des symptômes suggestifs d'une TB, la négativité des tests mycobactériologiques ne doit pas retarder l'initiation d'un traitement anti tuberculeux. Ceci est particulièrement important étant donné la mortalité élevée de la TB chez les patients traités par anti-TNF alpha (de 6 à 17%) (3, 4).

La persistance de la TB malgré l'adhérence aux recommandations concernant le dépistage d'une TB latente et l'existence de tests de dépistage basés sur la détection de la production d'interferon γ

Un bilan de dépistage pour éliminer une TB latente est requis avant l'introduction d'un traitement par anti-TNF alpha.

Il inclue un examen clinique avec notamment un interrogatoire à la recherche de facteurs de risque de la tuberculose, une IDR (diamètre > 5mm), une radiographie thoracique (8,11).

Un test basé sur la détection de la production d'interferon γ tel que le QuantiFERON peut remplacer l'IDR et simplifie les méthodes de dépistage (20, 21, 22).

Dans notre cohorte, 6 patients sur les 12 ont eu une TB dans les 4 premiers mois de traitement par anti-TNF alpha malgré la négativité des tests de dépistage : IDR (un patient), QuantiFERON (3 patients) et IDR associée au QuantiFERON (2 patients). Chez ces patients,

le délai rapide entre l'introduction du traitement par anti-TNF alpha et l'apparition de la TB suggère qu'il s'agissait de probable réactivation de TB latentes.

La sensibilité de l'IDR pour le diagnostic d'une TB latente est estimée à 70% (23). De nombreux faux positifs sont détectés par l'IDR dans les pays où le BCG est obligatoire ou recommandé comme la France. Dans la plupart des centres, l'IDR a été remplacé par les tests de détection de la production d'interferon γ (IGRA) (22), tels que le QuantiFERON.

Cependant, il est important de noter que la sensibilité du QuantiFERON n'est pas de 100%.

Dans la littérature, la sensibilité de ces tests varie entre 70 et 90 % (23). Par conséquent, 10 à 30% des patients avec une TB latente peuvent avoir des tests faussement négatifs.

Chez 6 patients de notre cohorte, le délai entre le début du traitement par anti-TNF alpha et le développement de la TB était supérieur à 6 mois. Chez ces 3 patients, il était retrouvé un contact avec une personne infectée par la TB. En conséquence, les patients traités par anti-TNF alpha devraient informer leur médecin de tout contact avec des personnes atteintes d'une TB active. La prise en charge des patients ayant eu un contact prolongé avec une personne atteinte de TB doit particulièrement attirer l'attention des praticiens.

Le QuantiFERON peut apporter une aide diagnostique pour les TB extra pulmonaires (20).

Dans une méta analyse récente, la sensibilité du QuantiFERON chez les personnes infectées par la TB était comprise entre 65 et 84 % avec une plus faible sensibilité chez les malades ayant une co-infection par le VIH (25). Le QuantiFERON est considéré comme insuffisant pour diagnostiquer une TB active (26) et plus spécifiquement chez les patients immunodéprimés (27) et les patients traités par anti-TNF alpha (28).

Depuis la généralisation du dépistage et du traitement des TB latentes, l'incidence de la TB durant le traitement par anti-TNF alpha a considérablement diminué (15, 29, 30). Cependant,

il persiste des cas isolés. La moitié d'eux seraient la conséquence de la réactivation d'une TB latente et l'autre moitié une nouvelle contamination.

Dans une récente étude rétrospective sur 370 patients atteints de psoriasis en Turquie et traités par anti-TNF alpha, suivis pendant 6 mois en moyenne, un total de 4 patients (1.08%) ont développé une TB (31). Tous les patients avaient eu un bilan pré thérapeutique à la recherche d'une TB. 3 patients développèrent une TB malgré le traitement de cette TB latente avec une monothérapie par isoniazide (31).

Malheureusement, nous ne pouvons pas estimer à travers notre cohorte, l'incidence de la TB chez les patients psoriasiques en France. Cela est dû à la nature rétrospective de l'étude et à l'absence d'une collection de cas exhaustive. De plus, le nombre total de patients sous anti-TNF alpha pour l'indication psoriasis n'est pas connu en France. La seule information disponible est la population de patients atteints de psoriasis qui auraient une indication à un éventuel traitement par anti-TNF alpha : cette population est estimée à environ 10 000 patients (32).

Après traitement complet de la tuberculose, la réintroduction d'un traitement par anti-TNF alpha est possible comme cela est suggéré dans les recommandations françaises (8). Cela a été réalisé chez 3 patients de notre cohorte.

Les limites de cette étude sont son caractère rétrospectif et la non exhaustivité de l'identification des cas. En effet, bien que nous ayons inclus dans notre recherche tous les services universitaires hospitaliers et tous les membres du groupe français de recherche sur le psoriasis, il n'est pas possible d'estimer les cas en totalité. De plus, la documentation sur les cas de TB était rétrospective et basé sur l'examen des dossiers. De ce fait les données manquantes, notamment pour certains patients les données concernant les facteurs de risque

de la tuberculose (par exemple l'exposition à un cas contact) ne pouvaient pas être recueillies à posteriori.

CONCLUSION

Cette étude montre qu'il existe toujours des cas de TB chez les patients traités par anti-TNF alpha malgré l'adhérence aux recommandations sur la prévention de la TB.

L'initiation rapide d'un traitement efficace anti tuberculeux, malgré un examen direct et une culture négative du bacille de Koch est importante en cas de suspicion diagnostique.

Il serait important d'inclure le bilan et le traitement des patients présentant des symptômes évocateurs d'une TB aux recommandations existantes sur la prévention de la TB chez les patients traités par anti-TNF alpha.

le 17.3.2016

Pr Juliette MAZEREEUW-HAUTIER
N° RPPS : 10002906401
SERVICE DE DERMATOLOGIE
Centre de Référence Maladies rares cutanées
CHU de Toulouse - Hôpital Larrey
TSA 30030 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil
le 22/03/2016
E. SERRANO

Références

1. Keane J, Gershon S, Wwise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrotising factor-neutralizing agent. *N Eng J Med* d. 2001; 345: 1098-1104.
2. Xie X, Li F, Chen JW, Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti TNF alpha biological therapy : from bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect*; 2014; 47: 268-2742742.
3. J.J. Gomez-Reino, L. Carmona, V.R. Valverde, E.M. Mola, M.D. Montero. BIOBADASER Ggroup. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 2122–2127.
4. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, 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; 69: 522-528.2.
5. Tubach F, Salmon D, Ravaud P 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 biotherapies registry. *Arthritis Rheum*; 2009; 60: 1884-1894.
6. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 2368-2376.
7. Baronnet L, Barnetche T, Kahn V, Lacoïn C, Richez C, Shaeerbeke T. Incidence de la tuberculose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Revue systématique de la littérature*. *Rev Rhum* 2011;78:140-6.
8. Afssaps. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α . Juillet 2005. Available at:
<http://www.anm.sante.fr/content/download/12022/143647/version/2/file/reco.pdf>
www.afssaps.sante.fr.

9. Ormerod LP, Milburn HJ, Gillespie S, Ledingham J, Rampton D. BTS recommendations for assessing risk, and for managing M.tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005; 60: 800–805.5
10. Sean D. Dohert SD, Abby Van Voorhes A, Mark G. Lebwohl MG, Neil J. Korman NJ, Melodie S. Young MS, , Sylvia Hsu S. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2008 ; 59(2) : 219-217.9.
11. Fraisse P., Groupe tuberculose de la SPLF. Traitement des infections tuberculeuses latentes. *Rev Mal Respir* 2012; 29: 579-600.
12. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V et al. BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005 Jun; 52(6):1766-1772.
13. T. Takeuchi T, Y. Tatsuki Y, Y. Nogami Y, N. Ishiguro, Y. Tanaka, H. Yamanaka, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67: 189–194.
14. European best practice guidelines for renal transplantation (expert group). Section IV: Llong-term management of the transplant recipient IV.7.2. Llate infections. T : tuberculosis. *Nephrol Dial transplant* 2002 ; 17: 39-42.
15. H Lioté H. Tuberculose, agents anti TNF et autres immunosuppresseurs : évolution des stratégies de prévention. *Rev mal Respir* 2008; 10: 1237-1249.
16. Sayarlioglu M, Iranc C, Kamali S et al.: Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus*; 2004: 13; 274-278.
17. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Sspain. Spanish Transplantation infection Study group. *GESIDRA. Transplantation.* 1997; 63: 1278-1286.
18. Centers for disease control and prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998; 475:1-51.8

19. Turunç T, Habeşoğlu MA, Demiroğlu YZ et al. Comparative evaluation of 113 cases with severe and mild forms of extrapulmonary tuberculosis. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42: 399-406.
20. Test de détection de la production d'IFN γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses. HAS. décembre 2006. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_detection_de_linterferon-gamma.pdf
21. Lioté H, Lioté F. Place des tests à l'interféron (IGRAs) dans le dépistage de la tuberculose latente (TBL) avant prescription d'agents anti-TNF : le point. *Rev Rhum*. 2011;78:116-121.
22. Mariette X, Lioté F, Goupille P, Flipo R, Combe B, Tubach F et al. Le remplacement de l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine par les tests sanguins spécifiques permet de diviser par deux la fréquence de la tuberculose (TB) latente. Résultats de l'étude ETAT chez 369 patients avant mise sous anti-TNF. *Rev Rhum* 2010; 77: 37-38.
23. Ajit Lalvani A, Manish Pareek M. Interferon gamma release assays: principles and practice. *Enfer Infect Microbiol Clin*. 2010; 28: 245-252.
24. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014; 27(1): 3–20.
25. Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, Cattamanchi A, Huang L, Hopewell PC, et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2011; 204 (Suppl 4):S1120–1129.
26. Yong-Soo K, Yee Hyung Kim, Kyeongman Jeon, Byeong-Ho Jeong, Yon Ju Ryu, Jae Chol Choi et al. Factors that Predict Negative Results of QuantiFERON- TB Gold in-Tube Test in patients with culture-confirmed tuberculosis: A multicentre retrospective cohort study. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0129792.
27. Jung JY, Lim JE, Lee HJ, Kim YM, Cho SN, Kim SK, et al. Questionable role of interferon-gamma assays for smear-negative pulmonary TB in immunocompromised patients. *J Infect*. 2012; 64(2):188–196.

28. 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; 67: 84-90.
29. Perez J, Kupper H, Radin A, Spencer-Green G: (Abbot Laboratories, Germany). Impact of screening for latent TB prior to initiating anti-TNF therapy. *ACR* 2005; abstract number 1877.
30. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V et al: Biobadaser Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52 : 1766-1772.
31. Ergun T, Seckin D, Baskan Bulbul et al. The risk of tuberculosis in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *Int J Dermatol*. 2015; 54: 594-599.
32. HAS. Commission de la transparence 2008. Available at : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/ct-5381_humira_.pdf

Tableaux et figures

Figure 1: Nodules miliaires pulmonaires sur un scanner thoracique chez le patient n°3

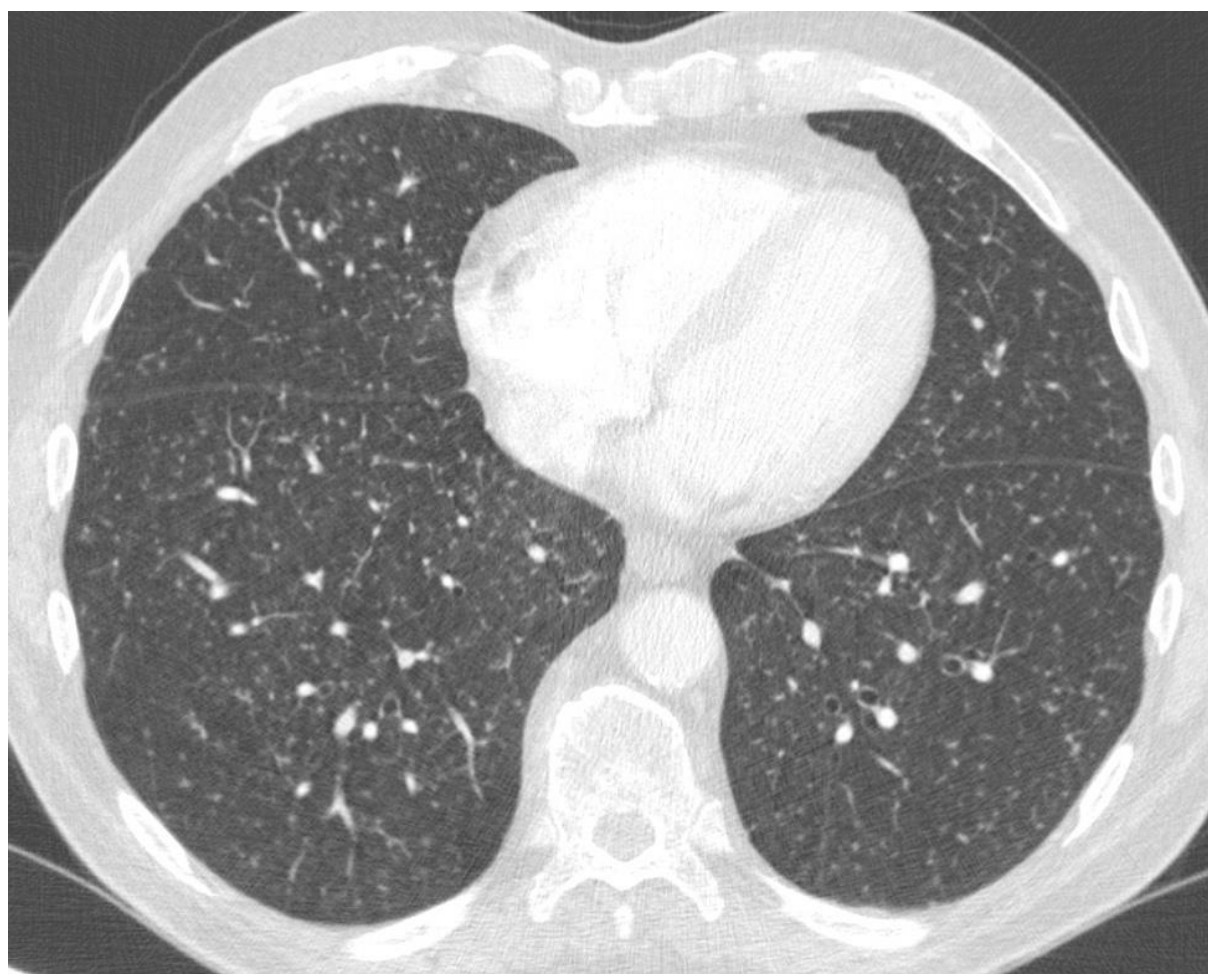


Tableau 1: Caractéristiques de la tuberculose chez les patients traités par anti TNF alpha

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Age/genre	43/M	68/M	77/M	56/F	28 /F	33/M	60/M	24/M	74/F	45/M	47/M	32/M
Anti TNF	IFX	IFX	IFX	IFX	ADA	IFX	ADA	IFX	ADA	ADA	CER	IFX
IDR	+	-	ND	ND	+	ND	+	ND	-	ND	-	ND
QT	ND	-	-	-	ND	-	+	-	-	-	ND	-
Traitement d'une TB latente	P	N	N	N	P	N	P	N	N	N	N	N
Contact	P	N	N	N	P	P	ND	N	N	ND	ND	P (un an avant)
Délai (semaine) des premiers symptômes	32	6	4	7	176	96	96	56	2	50	10	15
Présentation TB	TEP	TEP	TEP (mil)	TEP (mil)	TEP (mil)	TP	TEP	TEP (mil)	TEP (mil)	TP	TEP (mil)	TEP (mil)
Délai (semaine) entre premiers symptômes et traitement anti TB	8	15	21	5	2	16	12	5	6	32	1.5	10
Outcome	guéri	guéri	décédé	En cours de traitement	guéri	guéri	guéri	En cours de traitement	guéri	En cours de traitement	guéri	décédé

ND : Non déterminé, Négatif: N, Positif: P, Masculine : M, féminin : F, infliximab: IFX, adalimumab: ADA, certolizumab: CER, Quantiferon TB Gold Test dans le dépistage: QT, Intra Dermo Réaction à la tuberculine au dépistage: IDR, Tuberculose extra pulmonaire : TEP, Tuberculose pulmonaire : TP, miliaire: mil

Annexes

Annexe 1: Présentation de l'étude aux journées Dermatologiques de Paris

2015: poster

Tuberculose active et psoriasis traité par anti-TNF alpha : étude nationale

- Elisabeth Guillard* 1, Cristina Bulai Livideanu1, Hugues Barthélémy2, Manuelle Vigulier3, Ziad Reguiai4, Marie-Aleth Richard5, Denis Jullien6, Julie Martinelli6, Nathalie Beneton7, Corina Bars7, Pierre Yabres8, Aurélie Grandvillemin9, Marie Claude Marguery1, Florence Amelot1, Maria Polina Konstantinou1, Haïeh Baghen10, Carle Paul1 et groupe de recherche sur le psoriasis de la SFD
- 1Service de dermatologie, CHU Toulouse Larrey, Université Paul Sabatier, Toulouse, 2Service de dermatologie, CH Auxerre, Auxerre, 3Service de dermatologie, CHU Saint Louis, Paris, 4Service de dermatologie, CHU de Reims, Reims, 5Service de dermatologie, CHU Marseille, Marseille, 6Service de dermatologie, CHU Lyon, Lyon, 7Service de dermatologie, CH du Mans, Le Mans, 8Service de dermatologie, CHU Dijon, Dijon, 9Centre régional pharmacovigilance, CHU Dijon, Dijon, 10Service de pharmacologie médicale et clinique, CHU Toulouse, Toulouse
- **Introduction:** Peu de données existent sur le risque de TB (tuberculose) avec les anti-TNF dans le psoriasis. Notre objectif était d'analyser les caractéristiques cliniques de la tuberculose chez ces patients.
- **Matériel et Méthodes:** Etude nationale rétrospective sur les cas de TB chez les patients traités par anti-TNF pour un psoriasis. Cas collectés via trois méthodes: recherche dans la base nationale de pharmacovigilance, questionnaire aux membres du groupe psoriasis de la SFD et du Collège des Enseignants de Dermatologie. Recueil des données démographiques, les médicaments en cours lors de la survenue de la TB, le bilan pré-thérapeutique pour identifier une TB latente et la conduite adoptée, le délai de survenue de la TB et le délai avant la mise en route du traitement anti-tuberculeux, les examens réalisés pour le diagnostic de TB, les caractéristiques de la TB et l'évolution.
- **Résultats:** 8 centres ont rapporté un total de 12 patients avec TB active entre 2006 et 2014. Il s'agissait de: 9 hommes/ 3 femmes, d'âge moyen 49 ans. Le bilan pré thérapeutique, les caractéristiques de la TB et les données démographiques sont détaillées dans le tableau:

Caractéristique	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Appartenance	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)
Anti-TNF	IFX	IFX	IFX	IFX	ADA	IFX	ADA	IFX	ADA	ADA	IFX	IFX
Sexe	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Quantification (Pulmonaire)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Traitement TB (O)	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N
Forme	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
EMCo de TB	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)
Localisation TB	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)
Site de TB	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)
Site de TB	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)
Site de TB	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)	1 (M)

Légendes: M: Masculin, F: féminin, IFX: infliximab, ADA: adalimumab, CER: certolizumab, ND: non déterminé, O: oui, N: non, E.P: extra pulmonaire, P: Pulmonaire

- Le délai médian entre le début du traitement par anti TNF et le début de la TB était de 23,4 semaines. Le délai médian entre les premiers signes cliniques et le début du traitement anti tuberculeux était de 9 semaines.
- Concernant les résultats des examens réalisés: 6 des 12 patients avaient un examen direct ou une culture positive de mycobacterium tuberculosis, 7 patients ont eu des prélèvements histologiques des organes atteints, 5 avaient un granulome avec nécrose caseeuse, et 2 sans nécrose. Le Quantiferon était positif chez 5 patients sur 7. Deux patients sont décédés en cours du traitement antituberculeux. Trois patients ont repris un anti-TNF après guérison.
- **Conclusion:** Cette étude souligne la gravité de la TB chez les patients traités par anti-TNF. On note la fréquence des formes extra pulmonaires et disséminées et un retard diagnostic chez certains patients dû à une négativité des examens mycobactériologiques. Devant une forte suspicion de TB chez un patient sous anti-TNF, la mise en route probabiliste d'un traitement anti tuberculeux doit être considérée.

aspect de miliaire tuberculeuse sur un scanner thoracique



Annexe 2: Publication de l'étude : étude acceptée au JEADV en février 2016, prochainement publiée

E Guinard, C Bulai Livideanu , H Barthélémy, M Viguier, Z Reguiat, MA Richard, D Jullien, N Beneton, C Bara, P Vabres, A Grandvilllemin, MC Marguery, F Amelot, MP Konstantinou, H Bagheri, C Paul. Active tuberculosis in psoriasis patients treated with TNF antagonists: a french nationwide study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 (Impact factor: 2,8, SIGAPS : groupe B)

Active tuberculosis in psoriasis patients treated with TNF antagonists:

a french nationwide study

E Guinard* ¹ , C Bulai Livideanu¹ , H Barthélémy² , M Viguier³ , Z Reguiat⁴ , MA Richard⁵ , D Jullien⁶ , J Martinelli⁶ , N Beneton⁷ , C Bara⁷ , P Vabres⁸ , A Grandvilllemin⁹ , MC Marguery¹ , F Amelot¹ , MP Konstantinou¹ , H Bagheri¹⁰ , C Paul¹

¹Service de dermatologie, CHU Toulouse Larrey, Université Paul Sabatier, Toulouse,

²Service de dermatologie, CH Auxerre, Auxerre, ³Service de dermatologie, CHU Saint Louis,

Paris, ⁴Service de dermatologie, CHU de Reims, Reims, ⁵ Service de dermatologie, Hôpital

Timone, assistance publique des Hôpitaux de Marseille, Université Aix Marseille, Marseille,

UMR 911, INSERM CRO2, "Centre de recherche en oncologie biologique et onco

pharmacologie, Marseille, ⁶Service de dermatologie, CHU Lyon, Université de Lyon, Lyon,

⁷Service de dermatologie, CH du Mans, Le Mans, ⁸Service de dermatologie, CHU Dijon,

Dijon⁹ Centre régional pharmacovigilance, CHU Dijon, Dijon, ¹⁰ Service de pharmacologie

médicale et clinique, CHU Toulouse, Toulouse, France

Running head: Tuberculosis and TNF antagonists

Manuscript word (2498), 1 table and 1 figure

Address for correspondance and reprint : Carle Paul, Department of Dermatology, Toulouse University Hospital, 24 chemin de Pouvoirville TSA 30030 31059 Toulouse cedex 9, France, Phone: +33 5-67-77-81-40, Fax number: 0567778142, E-mail: paul.c@chu-toulouse.fr

No funding sources supported the work

No conflict of interest

Abstract

Background

There is limited information about active tuberculosis (TB) occurring in psoriasis patients treated with TNF antagonists.

Objective

To describe the clinical characteristics of TB in psoriasis patients treated with TNF antagonists.

Methods

Nationwide retrospective study of psoriasis patients having experienced TB. Cases of TB were collected via three methods: search in the national pharmacosurveillance database, questionnaire to members of the French psoriasis research group, the college of French dermatology professors. We collected demographic data, TNF antagonist used, screening for latent tuberculosis infection, median time between TNF antagonists introduction and first symptoms, tests used for diagnosing TB infection, clinical features of tuberculosis and outcome.

Results

Eight centers reported 12 cases of TB between 2006 and 2014. They were 9 men/3 women, mean age 49 years. All patients had adequate screening for latent tuberculosis. Three patients had stayed in endemic areas, three reported contact with a patient with TB. Tuberculosis presentation was extra pulmonary in 10 patients. Seven patients were treated with infliximab, four with adalimumab and one with certolizumab. The median time between TNF antagonist introduction and first symptoms of tuberculosis was 23.4 weeks (2-176). Six of the 12 patients had a positive direct examination and/or positive culture for *Mycobacterium tuberculosis*. Histological samples of affected organs taken in 7 patients showed granulomatous inflammation in 6 with caseating necrosis in 5. Two of the 12 patients died of disseminated TB.

Conclusion

This study shows tuberculosis in patients treated with TNF-antagonists still occurs despite adherence to tuberculosis prevention guidelines. Prophylactic measures do not fully prevent the occurrence of tuberculosis. Rapid initiation of effective anti-tuberculosis treatment is important even in patients with negative mycobacteriological examination presenting with suggestive symptoms and organ involvement.

INTRODUCTION

TNF antagonists have been approved in Europe for rheumatoid arthritis since 1999 and for moderate to severe psoriasis since 2005. Mycobacterium tuberculosis infection (TB) has been identified as a specific infectious risk associated with TNF antagonists (1, 2). TB in patients treated with TNF antagonists it may be associated with significant morbidity. TB in patients on TNF antagonists therapy may be extra-pulmonary in > 50% of patients making the diagnosis difficult. Disseminated tuberculosis may account for 25% of cases. Mortality in patients with TB during anti-TNF therapy varies between 6 to 17 % (1, 3, 4).

The incidence of tuberculosis in patients treated with TNF antagonists for rheumatoid arthritis (RA) varies from 9.3 cases per 100 000 for patients receiving etanercept to 187.5 cases per 100 000 for patients treated with infliximab (IFX) and 215 per 100 000 patients treated with adalimumab (ADA) in France between 2004 and 2007 according to the RATIO (Research Axed on Tolerance of bIOtherapies) registry (5). The sex and age adjusted incidence rate of TB was 116.7 per 100 000 patient-years (5). In the BIOBADASER (Base de Datos de Productos Biológicos de la Sociedad Española de Reumatología) Spanish registry database, the estimated incidence of TB associated with infliximab in RA patients was 1,893 per 100,000 in the year 2000 and 1,113 per 100,000 in the year 2001 (3). A systematic review showed that RA patients not treated with TNF antagonist were at increased risk for tuberculosis and TNF antagonist therapy resulted in a further 2 to 4-fold risk increase. (7)

There are numerous guidelines providing recommendations on how to prevent the development of tuberculosis in patients treated with TNF antagonists including management of latent tuberculosis (8, 9, 10, 11). These measures have shown to be effective to reduce the incidence of tuberculosis in patients treated with TNF antagonists (15,16). Despite

prophylactic measures to detect and prevent tuberculosis in patients treated with TNF antagonists, isolated cases of tuberculosis still occur.

There is limited information regarding tuberculosis diagnosis and management in patients treated with anti TNF antagonists and presenting with suggestive symptoms such as fever and organ abnormalities consistent with mycobacterium tuberculosis infection. There is scarce data about the prevalence, clinical characteristics of tuberculosis occurring in psoriasis patients treated with TNF antagonists. In addition there is also limited information about the ability of interferon gamma production tests to completely rule out latent tuberculosis.

The purpose of this study was to describe the clinical characteristics of tuberculosis occurring in psoriasis patients treated with TNF antagonists. In addition we aimed to evaluate tuberculosis screening measures, TNF antagonist used, tuberculosis risk factors and disease outcome. The aim of the study was to provide dermatologists with real life data about the clinical course and management of tuberculosis in psoriasis patients treated with TNF antagonists.

MATERIAL AND METHODS:

We performed a nationwide retrospective study of cases of tuberculosis diagnosed in psoriasis patients treated with TNF antagonists from 2006 to 2014. Cases were identified through the following methods: 1) Search in the national pharmacosurveillance database, 2) mailing to the members of the psoriasis research group of the French national society of dermatology (200 members), 3) Mailing to the national college of French dermatology professors (75 members). Physicians were asked to provide information on a dedicated case report form concerning patients affected by tuberculosis who received treatment with TNF antagonists for psoriasis. All data were obtained from patients' medical records supplied by the dermatologist responsible for patient care. Data were entered on the specific case report form by one of the investigator (EG) and checked with the dermatologist treating the patient.

For each patient we collected: standard demographic data, treatment for psoriasis at the time of tuberculosis diagnosis, the method used for screening latent tuberculosis infection prior to TNF antagonist therapy (Tuberculosis skin test (TST) diameter, Quantiferon-TB gold test , chest X-ray), and the results, risk factors of TB (personal and family history of TB, occupation, previous exposure to TB, BCG vaccination), the median time between the start of treatment with TNF antagonist and the first symptoms of tuberculosis, the median time between first symptoms of tuberculosis and the start of tuberculosis treatment, diagnostic test used for diagnosing TB infection and the clinical features of tuberculosis. In addition, outcome of tuberculosis and treatment of psoriasis after TB infection were recorded. All data were entered on an Excel database and analyzed.

Statistical analysis

Categorical variables are presented as absolute numbers and percentages, continuous variables as median time +/- standard deviations, minimum and maximum range and mean time.

RESULTS:

A total of 12 cases of tuberculosis were reported from eight centers between 2006 and 2014; Five cases occurred between 2006 and 2010 and 7 between 2011 and 2014.

- **Patients characteristics and tuberculosis screening methods used**

There were 9 men and 3 women, with a mean age of 49 years (range: 22 to 77). TNF antagonist therapy was introduced in 11/12 patients for psoriasis vulgaris and in one patient for SAPHO syndrome. The mean PASI at treatment introduction was 27 (range: 7.4-59). Before TNF antagonist therapy, the last treatment received for psoriasis was acitretin for one patient, cyclosporine for 2, ustekinumab for one, phototherapy with UVB for one, methotrexate for 2, etanercept for 3 patients and infliximab for one patient.

The assessment of risk factors of TB before introduction of TNF antagonist therapy showed the following results: Three patients had traveled to or were born in areas of endemic tuberculosis. No patient had a professional exposure to patients at risk of TB. One patient had a history of TB infection in his family one year before TNF antagonist introduction and three had a history of contact with a patient infected with TB during treatment. For three patients, the data on tuberculosis risk factors was not available. Nine patients had a history of BCG vaccination. For three patients, the information on BCG vaccination was not available.

All 12 patients had adequate tuberculosis screening procedures according to the French guidelines for TB chemoprophylaxis before anti-TNF alpha therapy initiation (8, 10). Of the 12 patients, three patients had TST alone, six patients had a QuantiFERON®-TB-gold test and three patients had both TST and QuantiFERON®-TB. Pre-treatment chest X-ray was performed in all patients. For nine patients, TB screening procedures were negative: normal

chest X-ray (9/9), negative QuantiFERON® (6/6) and negative or <5mm TST (1/1) and negative TST and QuantiFERON® (2/2). Three patients were diagnosed with latent tuberculosis and received tuberculosis chemoprophylaxis with a combination of isoniazid and rifampicin for three months to treat latent tuberculosis. The diagnosis of latent tuberculosis was supported by a TST diameter > 5 mm in two patients and the association of positive QuantiFERON-TB, TST>5 and abnormal chest X-Ray in one patient.

TNF antagonist exposure, time to occurrence of TB and time to treatment

At TB diagnosis, 7 patients were treated by infliximab, 4 patients with adalimumab and one with certolizumab. The median time between TNF antagonist introduction and first symptoms of tuberculosis was 23.4 weeks (range: 2-176).

The median time between the first symptoms of tuberculosis TB treatment initiation was 9 weeks (range: 1.5-32) and mean time was 11 weeks.

Clinical features of TB infection and results of diagnostic tests

There were two exclusive pleuro-pulmonary and 10 extra pulmonary tuberculosis: miliary tuberculosis was present in 7 patients, non-mediastinal adenitis in one, lymph node and liver tuberculosis in one, pulmonary and lymph node involvement in one. The diagnosis was suspected based upon clinical signs (fever, night sweats, poor general condition and/or cough), imaging procedures and laboratory investigations (Table 1).

On average, four microbiological specimens for direct examination and culture were taken in each patient. Mycobacterium tuberculosis was identified in 6/12 patients. Four of the 12 patients had a positive direct Ziehl staining showing acid-fast bacilli and a positive culture of mycobacterium tuberculosis. Two patients had a positive culture only. One out of five patients

who had a polymerase chain reaction test to identify *Mycobacterium tuberculosis* had a positive result. The QuantiFERON®-TB gold was performed in 7 patients at the time of TB diagnosis, 5/7 had a positive test. The TST was performed in 4 patients and was positive in 2. Among the 7 patients who had histological examination of the affected organs, 5 presented with caseating granulomatous inflammation indicative of TB and two with granulomatous inflammation without caseating necrosis. However, no patient had a Ziehl-Neelsen stain positive for acid-fast bacilli in histological samples.

- **Tuberculosis outcome**

Two of 12 patients died during treatment of TB, after hospitalization in an intensive care unit for disseminated TB. They were aged 77 and 32 years. Both were treated with infliximab. The time between the first symptoms and treatment for tuberculosis was 21 weeks for one and 10 weeks for the other. The diagnostic delay was due to TB diagnosis discarded because of negative bacteriological tests for one patient and one patient lost to follow-up despite symptoms suggestive of TB diagnosis. Concerning the remaining 10 patients, 2 were still receiving treatment for TB, and 8 were considered cured. At TB diagnosis, the TNF antagonist was stopped in all patients. A TNF antagonist was prescribed in three patients after tuberculosis treatment: two patients previously treated respectively with infliximab and adalimumab received etanercept and one patient had infliximab treatment reintroduced.

DISCUSSION

This is the largest study of tuberculosis in psoriasis patients treated with TNF antagonists. The key findings are that tuberculosis in patients treated with TNF antagonists still occurs despite

the availability of new diagnostic tests for latent tuberculosis and despite adherence to tuberculosis prophylaxis guidelines and prophylactic treatment of latent tuberculosis. The clinical presentation of tuberculosis is highly atypical with a large majority of extra pulmonary tuberculosis and severe disseminated forms of the disease. Mortality of tuberculosis associated with TNF antagonists is still high, 16% in our cohort.

High rate of extra-pulmonary tuberculosis and low sensitivity of diagnostic tests

This high rate of extra-pulmonary tuberculosis has been observed in registries and post marketing surveillance in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF-antagonists with a frequency of 65 to 75% (1, 3, 4, 5). A lower frequency (38-45%) of extra pulmonary and severe form of tuberculosis was found in immunocompromised patients with HIV infection, patients treated with corticosteroids and transplanted patients (17, 18, 19, 20, 21). A striking feature is the low sensitivity of Mycobacterium tuberculosis diagnostic tests (e.g direct examination, culture and PCR) for tuberculosis in the cohort. Only 33% of patients had a positive direct examination showing acid-fast bacilli and 50% had a positive culture of Mycobacterium tuberculosis. In the literature, a low sensitivity of Mycobacterium tuberculosis diagnostic tests has been reported in extra pulmonary tuberculosis. In a study of extra pulmonary tuberculosis from Turunç *et al*, direct microscopic examination for acid-fast bacilli and culture on Lowenstein-Jensen media were positive in only 17 % and 22.1% of patients respectively. In contrast, histological diagnosis showing tuberculoid granuloma could be made in 79% of cases (22). To our knowledge there are few guidelines available regarding tuberculosis screening and management in patients treated with TNF antagonists and presenting with symptoms suggestive of tuberculosis, especially, when mycobacterium tuberculosis diagnostic tests are negative.

According to this study and published experience, in a patient with suggestive symptoms, a negative *Mycobacterium tuberculosis* test should not delay the decision to initiate anti-tuberculosis treatment. This is particularly important considering the high mortality of tuberculosis in patients treated with TNF antagonists (from 6 to 17%) (3, 4).

The persistence of tuberculosis despite adherence to tuberculosis screening guidelines and the availability of interferon based diagnostic tests

Careful screening for latent tuberculosis is required before starting TNF antagonists including clinical examination, history of risk factor for TB, tuberculin skin test (diameter >5mm), chest X-ray (8, 11), Interferon gamma production tests such as QuantiFERON® TB gold may replace TST (12) and (13) and simplifies TB screening (13, 14). In the cohort, six out of 12 patients were diagnosed as having TB within four months of treatment initiation despite negative tuberculosis screening tests: TST (1 patient), QuantiFERON® (3) and TST associated with QuantiFERON® (2). In these patients, the short time between TNF-antagonist treatment introduction and the occurrence of tuberculosis suggests strongly latent tuberculosis reactivation. The sensitivity of TST for the diagnosis of latent tuberculosis is estimated to be 70 % (23). TST provides with a high proportion of false positive patients in countries where BCG vaccination is mandatory like in France. In most centers, TST has been replaced by IGRAs (Interferon Gamma Release Assay) (14). It should be noted that the sensitivity of interferon gamma release tests is not 100%. According to the literature, the sensitivity of IFN gamma release test varies from 70 to 90% (23). Consequently, 10 to 30% of patients with latent tuberculosis may be false negative for IGRAs. In six patients from our cohort, the time-window between TNF-antagonist initiation and tuberculosis development was higher than 6 months. In 3 patients, there was evidence of a contact with a person infected with *Mycobacterium tuberculosis*. As a consequence, patients treated with TNF antagonists should be warned to inform their doctor about any contact with patients diagnosed with active

tuberculosis. The management of patients who are chronically exposed to patients with tuberculosis deserves special attention.

The QuantiFERON[®]-TB Gold Test can provide a diagnostic aid for extra pulmonary tuberculosis (12). In a recent meta-analysis, pooled QuantiFERON[®]-TB gold test sensitivity among persons with confirmed TB ranged from 65 to 84% with the lowest sensitivity among those with human immunodeficiency virus (HIV) infection (25). IGRAs are considered insufficient to rule out active TB (26) and specially immunocompromised patients (27) and patients treated by TNF antagonists (28).

Since the systematic screening and treatment for latent tuberculosis, incidence of tuberculosis during TNF antagonists has decreased significantly. Although isolated cases still occur, half of them appear to be latent tuberculosis reactivation and half new contamination (18, 29, 30). In a recent prospective study of 370 psoriasis patients from Turkey treated with TNF antagonists and followed for at least 6 months, a total of four patients (1.08%) developed tuberculosis (31). All of them had latent tuberculosis at screening. Three developed tuberculosis in spite of treatment of latent tuberculosis with isoniazide monotherapy (31).

Unfortunately we could not estimate the incidence of tuberculosis in psoriasis patients in France from our cohort. This is due to the retrospective nature of the study and the absence of exhaustive case collection. In addition, there is no data on the number of patients exposed to TNF antagonists specifically for the psoriasis indication in France. Indeed, the exposure to TNF antagonists is not split by indication. The only information available is the population of psoriasis patients who correspond to the indication of TNF antagonists in France: this population is estimated to amount to 10 000 patients (32).

Of note, after complete treatment of tuberculosis, reintroduction of a TNF antagonist agent is possible as suggested by the French recommendations (8). This was done in three patients from our cohort. The limitations of this study are the retrospective and non-exhaustive nature of cases identification. Although we included in our search all University hospitals and all members of the French psoriasis research group, it is not possible to estimate the completeness of cases collection. Moreover, the documentation of tuberculosis cases was retrospective based upon charts review. For some patients the data regarding risk factors for tuberculosis (i.e. exposure to patients with tuberculosis) could not be assessed.

CONCLUSION

This study shows tuberculosis in patients treated with TNF-antagonists still occurs despite adherence to tuberculosis prevention guidelines. Rapid initiation of effective anti-tuberculosis treatment, despite negative direct examination and culture for *Mycobacterium tuberculosis* is important in patients with suggestive symptoms. Tuberculosis prevention guidelines for patients on TNF antagonists need to include recommendation on tuberculosis screening and treatment in patients presenting with suggestive symptoms.

REFERENCE

1. Keane J, Gershon S, Wise RP *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrotising factor-neutralizing agent. *N Eng J Med* 2001; **345**: 1098-1104.
2. Xie X, Li F, Chen JW, Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti TNF alpha biological therapy : from bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; **47**: 268-274.
3. J.J. Gomez-Reino, L. Carmona, V.R. Valverde, E.M. Mola, M.D. Montero. BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. *Arthritis Rheum* 2003; **48**: 2122–2127.
4. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD *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; **69**: 522-528.
5. Tubach F, Salmon D, Ravaud P *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 biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; **60**: 1884-1894.
6. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 2368-2376.
7. Baronnet L, Barnetche T, Kahn V, Lacoïn C, Richez C, Shaevebeke T. Incidence de la tuberculose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Revue systématique de la littérature. *Rev Rhum* 2011; **78**:140-6.
8. Afssaps. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α . 2005.
Available at :

<http://www.ansm.sante.fr/content/download/12022/143647/version/2/file/reco.pdf>

9. Ormerod LP, Milburn HJ, Gillespie S, Ledingham J, Rampton D. BTS recommendations for assessing risk, and for managing M.tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005; **60**: 800–805.
10. Dohert SD, Van Voorhes A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2008; **59**: 219-217.
11. Fraisse P. Groupe tuberculose de la SPLF. Traitement des infections tuberculeuses latentes. *Rev Mal Respir* 2012; **29**: 579-600.
12. Test de détection de la production d'IFN γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses. HAS. 2006. Available at :http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_detection_de_linterferon-gamma.pdf
13. Lioté H, Lioté F. Place des tests à l'interféron (IGRAs) dans le dépistage de la tuberculose latente (TBL) avant prescription d'agents anti-TNF : le point. *Rev Rhum* 2011;**78**:116-121.
14. Mariette X, Lioté F, Goupille P *et al.* Le remplacement de l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine par les tests sanguins spécifiques permet de diviser par deux la fréquence de la tuberculose (TB) latente. Résultats de l'étude ETAT chez 369 patients avant mise sous anti-TNF. *Rev Rhum* 2010; **77**: 37-38.
15. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V *et al.* BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; **52**:1766-1772.

16. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y *et al.* Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; **67**: 189–194.
17. European best practice guidelines for renal transplantation (expert group). Section IV: Long-term management of the transplant recipient IV.7.2. Late infections. Tuberculosis. *Nephrol Dial transplant* 2002 ; **17**: 39-42.
18. Lioté H. Tuberculose, agents anti TNF et autres immunosuppresseurs : évolution des stratégies de prévention. *Rev mal Respir* 2008; **10**: 1237-1249.
19. Sayarlioglu M, Iranc C, Kamali S *et al.* Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus* 2004; **13**: 274-278.
20. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J *et al.* Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation infection Study group. GESIDRA. *Transplantation* 1997; **63**: 1278-1286.
21. Centers for disease control and prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; **47**:1-51.
22. Turunç T, [Habesoğlu MA](#), [Demiroğlu YZ](#) *et al.* Comparative evaluation of 113 cases with severe and mild forms of extrapulmonary tuberculosis. *Mikrobiyol Bul* 2008; **42**: 399-406.
23. Lalvani A, Pareek M. Interferon gamma release assays: principles and practice. *Enfer Infecc Microbiol Clin* 2010; **28**: 245-252.

24. Pai M, Denkinger CM, Kik SV *et al.* Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev* 2014; **27**: 3–20.
25. Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR *et al.* Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2011; **204** (Suppl 4):1120–1129.
26. Yong-Soo K, Yee Hyung K, Kyeongman J *et al.* Factors that Predict Negative Results of QuantiFERON- TB Gold in-Tube Test in patients with culture-confirmed tuberculosis: A multicentre retrospective cohort study. *PLoS One* 2015; **10**: e0129792.
27. Jung JY, Lim JE, Lee HJ *et al.* Questionable role of interferon-gamma assays for smear-negative pulmonary TB in immunocompromised patients. *J Infect* 2012; **64**:188–196.
28. 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; **67**: 84-90.
29. Perez J, Kupper H, Radin A, Spencer-Green G: (Abbot Laboratories, Germany). Impact of screening for latent TB prior to initiating anti-TNF therapy. *ACR* 2005; abstract number 1877.
30. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V *et al.* Biobadaser Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; **52**:1766-1772.
31. Ergun T, Seckin D, Baskan Bulbul *et al.* The risk of tuberculosis in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *Int J Dermatol.* 2015; **54**: 594-599.
32. [HAS. Commission de la transparence 2008. Available at : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/ct-5381_humira_.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/ct-5381_humira_.pdf)

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Age/gender	43/M	68/M	77/M	56/F	28 /F	33/M	60/M	24/M	74/F	45/M	47/M	32/M
Anti TNF	IFX	IFX	IFX	IFX	ADA	IFX	ADA	IFX	ADA	ADA	CER	IFX
TST	+	-	ND	ND	+	ND	+	ND	-	ND	-	ND
QT	ND	-	-	-	ND	-	+	-	-	-	ND	-
Latent TB treatment	Y	N	N	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N
Contact	Y	N	N	N	Y	Y	ND	N	N	ND	ND	Y (one year before)
Time (weeks) to first symptoms	32	6	4	7	176	96	96	56	2	50	10	15
Presentation TB	E.P	E.P	E.P (mil)	E.P (mil)	E.P (mil)	P	E.P	E.P (mil)	E.P (mil)	P	E.P (mil)	E.P (mil)
Time (weeks) between first symptoms and treatment	8	15	21	5	2	16	12	5	6	32	1.5	10
Outcome	Cured	Cured	Deceased	Still treated	Cured	Cured	Cured	Still treated	Cured	Still treated	Cured	Deceased

Table 1: Characteristics of tuberculosis in patients treated with TNF antagonists

Legends:

Table 1: ND : non determined, No: N, Yes: Y, infliximab: IFX, adalimumab: ADA, certolizumab: CER, Quantiferon TB Gold Test at screening: QT, Tuberculin Skin Test at screening: TST, Extra Pulmonary tuberculosis: E.P, Pulmonary tuberculosis: P, miliary: mil

Figure 1: miliary nodules on Chest Computed Tomography in patient 3

Résumé de la thèse en anglais

Background

There is limited information about active tuberculosis (TB) occurring in psoriasis patients treated with TNF antagonists.

Objective

To describe the clinical characteristics of TB in psoriasis patients treated with TNF antagonists.

Methods

Nationwide retrospective study of psoriasis patients having experienced TB. Cases of TB were collected via three methods: search in the national pharmacosurveillance database, questionnaire to members of the French psoriasis research group, the college of French dermatology professors. We collected demographic data, TNF antagonist used, screening for latent tuberculosis infection, median time between TNF antagonists introduction and first symptoms, tests used for diagnosing TB infection, clinical features of tuberculosis and outcome.

Results

Eight centers reported 12 cases of TB between 2006 and 2014. They were 9 men/3 women, mean age 49 years. All patients had adequate screening for latent tuberculosis. Three patients had stayed in endemic areas, three reported contact with a patient with TB. Tuberculosis presentation was extra pulmonary in 10 patients. Seven patients were treated with infliximab, four with adalimumab and one with certolizumab. The median time between TNF antagonist introduction and first symptoms of tuberculosis was 23.4 weeks (2-176). Six of the 12 patients had a positive direct examination and/or positive culture for *Mycobacterium tuberculosis*. Histological samples of affected organs taken in 7 patients showed granulomatous inflammation in 6 with caseating necrosis in 5. Two of the 12 patients died of disseminated TB.

Conclusion

This study shows tuberculosis in patients treated with TNF-antagonists still occurs despite adherence to tuberculosis prevention guidelines. Prophylactic measures do not fully prevent the occurrence of tuberculosis. Rapid initiation of effective anti-tuberculosis treatment is important even in patients with negative mycobacteriological examination presenting with suggestive symptoms and organ involvement.

KEY WORDS

Tuberculosis, psoriasis, anti-TNF alpha, infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab

Nom : GUINARD, prénom : Elisabeth

2016 TOU3 1523

**TUBERCULOSE CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR ANTI TNF ALPHA POUR
UN PSORIASIS :
ETUDE NATIONALE**

Ville et date de soutenance : Toulouse, le 19/04/2016

RESUME:

Peu de données existent sur le risque de TB (tuberculose) avec les anti-TNF alpha dans le psoriasis. Notre objectif était d'analyser les caractéristiques cliniques de la tuberculose chez ces patients.

Nous avons réalisé une étude nationale rétrospective sur les cas de TB survenus chez les patients traités par anti-TNF alpha pour un psoriasis.

Nous avons rapporté un total de total de 12 patients avec TB active entre 2006 et 2014. On note la fréquence des formes extra pulmonaires et disséminées et un retard diagnostic chez certains patients dû à une négativité des examens bactériologiques.

Cette étude souligne la gravité de la TB chez les patients traités par anti-TNF. Devant une forte suspicion de TB chez un patient sous anti-TNF, la mise en route probabiliste d'un traitement anti tuberculeux doit être considérée.

TITRE EN ANGLAIS: Active tuberculosis in psoriasis patients treated with TNF antagonists: a french nationwide study

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée dermatologie et vénérologie

MOTS-CLÉS : Tuberculose, psoriasis, anti TNF alpha, infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Carle PAUL