

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 145

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(Médecine du Travail)

par

GUILLOTON Vincent, Guy

Né le 10 septembre 1986 à La Roche Sur Yon

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2015

**RISQUES INFECTIEUX SOUS ANTI-TNF ALPHA ET EXPOSITION
PROFESSIONNELLE : A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA
LITTERATURE**

Président du Jury : Monsieur le Professeur MAUGARS Yves

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur CORMIER Grégoire

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Yves MAUGARS, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Rhumatologie du CHU de Nantes

Pour l'honneur que vous me faites en présidant cette thèse et pour l'attention que vous avez portée à ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Pneumologie du CHU de Nantes

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur David BOUTOILLE, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nantes

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

A Madame le Docteur Dominique DUPAS, Maître de conférence des Universités, Praticien Hospitalier, Service des Consultations de Pathologie Professionnelle et Environnementale du CHU de Nantes

Pour avoir accepté de juger cette thèse mais aussi et surtout pour votre enseignement tout au long des 4 ans d'internat et pour votre disponibilité à tout instant pour les internes, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon éternelle reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Grégoire CORMIER, Praticien Hospitalier, Service de Rhumatologie, CHD Vendée

Merci pour ton enseignement, ta gentillesse et ta bonne humeur lors de mon stage dans le service de rhumatologie. Surtout un immense merci pour m'avoir proposé ce sujet et pour ta disponibilité, tout le temps passé, tes conseils et ta patience tout au long de ce travail qui n'aurait pu aboutir sans ta précieuse aide.

A **Mme Lucie AUZANNEAU**, pour les démarches effectuées auprès de la CNIL.

A mes **co-internes**, en particulier de médecine du travail, pour les longues, très longues... semaines de cours dans les villes du Grand Ouest.

Aux médecins mais aussi à toutes **les équipes paramédicales et de secrétariat** des services où je suis passé en stage et en garde.

A **l'équipe du SMINOV**, pour m'avoir fait découvrir l'univers de la santé au travail en inter-entreprise, et pour m'accueillir parmi vous en novembre.

A mes parents,

A Marie, ma femme,

A mes enfants, Soline et Tilian.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
SOMMAIRE.....	4
ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION.....	9
CHAPITRE I : Les anti-TNF alpha	11
A) Le TNF alpha :.....	11
B) Les anti-TNF alpha :.....	12
1) Les molécules anti-TNF alpha :.....	12
2) Les indications :.....	13
3) Le bilan pré-thérapeutique :.....	14
4) Education thérapeutique :.....	15
5) Suivi :.....	15
C) Tolérance des anti-TNF alpha :.....	16
1) Le risque infectieux :	16
2) Le risque tumoral :	17
3) Autres effets indésirables :.....	18
D) Anti-TNF alpha en milieu professionnel : quels risques infectieux ?.....	18
Chapitre II : Légionellose	19
A) Généralités :.....	19
1) Physiopathologie :.....	19
2) Facteurs de risque :	19
3) Diagnostic :.....	20
4) Traitement :.....	21
5) Prévention :	22
6) Epidémiologie :.....	22
B) Présentation d'un cas clinique :	25
1) Antécédents :	25
2) Histoire de la maladie :.....	25
3) Evolution en réanimation :	25
4) Evolution à distance :	26
5) Rôle de l'exposition professionnelle :.....	26
6) Discussion :.....	26
C) Légionellose et anti-TNF alpha:.....	27

D) Légionellose professionnelle :.....	29
1) Les données de la littérature :.....	29
2) Les expositions à risque en milieu professionnel :	32
3) Les mesures de prévention en milieu professionnel :	33
4) Le rôle du médecin du travail :	35
E) Légionellose sous anti-TNF alpha et exposition professionnelle : un risque augmenté ?.....	36
1) Méthode de recueil des données de la déclaration obligatoire de la légionellose : difficultés rencontrées :	36
2) Les données de la déclaration obligatoire :.....	37
3) Discussion :.....	37
Chapitre III : Tuberculose	39
A) Généralités :.....	39
1) Physiopathologie :.....	39
2) Formes cliniques :.....	39
3) Diagnostic :.....	40
4) Prise en charge thérapeutique :	42
5) Prévention :	42
6) Epidémiologie :.....	43
B) Tuberculose et anti-TNF alpha :	44
1) Physiopathologie de l'infection tuberculeuse sous anti-TNF alpha :.....	45
2) Données de la littérature :.....	45
3) Les recommandations :	46
4) Limites des recommandations :.....	46
C) Tuberculose professionnelle :.....	47
1) Tuberculose : Maladie professionnelle :.....	47
2) Données de la littérature :.....	47
3) Les salariés concernés :	48
4) Un risque sous-estimé par les professionnels exposés :.....	48
5) La surveillance médicale :.....	48
6) Les mesures de prévention de la transmission :.....	50
7) Conduite à tenir en présence d'un cas de tuberculose professionnelle :.....	50
D) Tuberculose professionnelle et traitement par anti-TNF alpha : un risque augmenté ?.....	51
Chapitre IV : Les autres infections sous anti-TNF alpha rencontrées en milieu professionnel	52
A) Viroses du groupe herpès :	52

B) Les zoonoses :	52
1) Les aspergilloses :	53
2) La cryptococcose :	53
3) Les salmonelloses :	54
4) La listériose :	54
Chapitre V : Discussion	55
A) Caractéristiques de la population sous anti-TNF alpha : exemple d'une cohorte de patients du CHD Vendée :	55
1) Pathologie :	55
2) Traitement :	56
3) Age et sexe :	58
4) Catégories socio-professionnelles :	59
5) Activités professionnelles exposantes à un risque infectieux :	61
B) Le maintien dans l'emploi des patients sous anti-TNF alpha:	62
1) Maladies chroniques et désinsertion professionnelle : l'exemple des rhumatismes inflammatoires chroniques :	62
2) Les anti-TNF alpha : un « outil » dans la lutte contre la désinsertion professionnelle :	64
C) Le rôle des médecins prescripteurs :	65
D) Le rôle du médecin du travail :	66
1) Informer :	66
2) Proposer des mesures de prévention :	66
3) Décision de l'aptitude au poste de travail :	67
E) Salariés sous anti-TNF alpha : d'autres risques ?	67
CONCLUSION	69
BIBLIOGRAPHIE	70
Annexe 1 : Fiche de déclaration obligatoire de légionellose	80

ABREVIATIONS

AFNOR : Association Française de Normalisation

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS: Agence Régionale de Santé

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnel Index

BK : Bacille de Koch

CHSCT : Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail

CLAT : Centre de Lutte Anti-Tuberculeux

CMR : Cancérogène, Mutagène, Toxique pour la reproduction

CMV : Cytomégalovirus

CRI : Club Rhumatismes et Inflammations

CRP : Protéine C-Réactive

CRRMP : Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles

DAS : Disease Activity Score

DIRECCTE : Direction Régionale des Entreprises, de la Concurrence, de la Consommation, du Travail et de l'Emploi

ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FFP: Filtering Facepiece Particles

HAQ : Health Assessment Questionnaire

HAS : Haute Autorité de Santé

IDR : Intradermo Réaction à la Tuberculine

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

InVS : Institut National de Veille Sanitaire

IV: Intra-Veineux

NFS : Numération Formule Sanguine

PCR : Polymerase Chain Reaction

PR : Polyarthrite rhumatoïde

RATIO : Recherche sur Anti-TNF alpha et Infections Opportunistes

ROR : Rougeole-Oreillons-Rubéole

SC: Sous-Cutané

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

TAR : Tour Aéro-Réfrigérante

TNF: Tumor Necrosis Factor

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VZV : Virus Varicelle-Zona

INTRODUCTION

En 2013, au CHD Vendée, un homme de 43 ans est hospitalisé en réanimation pour une légionellose sévère. Ce patient, traité pour une spondyloarthrite par de l'adalimumab, exerçait le métier de plombier chauffagiste. Quelques jours avant de contracter l'infection, il relate être intervenu, dans le cadre de son activité professionnelle, sur un réseau d'eau chaude sanitaire en mauvais état. Les prélèvements effectués lors de l'enquête sanitaire n'ont pas permis de retrouver de légionelles sur le lieu de travail, mais en l'absence d'autres expositions, dans ce cas, la contamination professionnelle ne peut pas être écartée.

Ce patient aurait-il dû, compte tenu de son traitement, intervenir sur un chantier pouvant l'exposer à une contamination par des légionelles ? Était-il informé du risque augmenté de légionellose sous anti-TNF alpha ? Des mesures de prévention individuelle auraient-elles pu le protéger ? Son aptitude professionnelle doit-elle être remise en cause ?

Les anti-TNF alpha sont des biothérapies capables de bloquer de manière ciblée les cellules de l'immunité permettant de réguler l'inflammation et donc d'agir sur l'évolution d'une maladie inflammatoire chronique. Leur développement a révolutionné la prise en charge de maladies chroniques graves et invalidantes telles que la polyarthrite rhumatoïde, les spondyloarthrites, le psoriasis, la maladie de Crohn... Ainsi, le nombre de patients traités par anti-TNF alpha est en forte augmentation ces dernières années, dont un nombre important de ces patients sont en activité professionnelle.

Cependant, ces molécules possèdent des effets secondaires, notamment un risque d'infections augmenté parmi lesquelles la tuberculose, la légionellose, les infections herpétiques... Ainsi, un bilan pré-thérapeutique est effectué avant l'instauration du traitement et de nombreuses informations sont données dans le cadre de l'éducation thérapeutique sur la conduite à tenir en cas de fièvre, de voyages, de vaccinations...

Le risque professionnel est lui peu abordé au moment de l'éducation thérapeutique. Or, il est indéniable que de nombreuses situations professionnelles exposent à un risque infectieux (émission d'aérosols d'eau susceptible d'être contaminée par des légionelles en milieu industriel, contact avec un patient tuberculeux en milieu de soins...). Les patients exerçant de telles activités professionnelles sont-ils plus à risque de contracter une infection ? Si oui, sont-ils informés de ce risque ? Leur aptitude médicale professionnelle doit-elle être remise en cause ? Des mesures de prévention spécifiques doivent-elles être instaurées au travail ?

Je me propose, à l'aide de ce travail de thèse, de mener une réflexion sur l'évaluation du risque infectieux professionnel sous anti-TNF alpha. Dans une première partie, je ferais un rappel sur les anti-TNF alpha et le risque infectieux lors de la prise de ces traitements.

Puis, à partir d'un cas et d'une revue de la littérature, j'étudierais le risque de légionellose professionnelle sous anti-TNF alpha. De même, je mènerais une réflexion sur la tuberculose professionnelle sous anti-TNF alpha et ferais un point sur les autres infections potentiellement retrouvées en milieu de travail.

Afin de connaître les caractéristiques de la population sous anti-TNF alpha, notamment concernant l'activité professionnelle, j'étudierais les caractéristiques d'une cohorte de patients suivis par le service de rhumatologie du CHD Vendée. Enfin, dans un dernier temps, je mènerais une discussion sur la conduite à tenir en pratique quotidienne, pour les médecins prescripteurs, ainsi que pour les médecins de prévention en santé au travail, vis-à-vis de ces patients.

CHAPITRE I : Les anti-TNF alpha

Le médecin du travail est un médecin de prévention. Sa pratique quotidienne ne l'amène pas à prescrire. Aussi, et ce malgré la formation continue, les nouvelles thérapeutiques et leurs mécanismes sont peu connus des médecins du travail. Ce premier chapitre vise à faire le point sur les anti-TNF alpha actuellement disponibles, leur mode d'utilisation et leurs effets indésirables.

A) Le TNF alpha :

Le TNF alpha fait partie de la famille des cytokines, glycoprotéines solubles agissant comme des médiateurs cellulaires qui, après avoir été synthétisées et libérées par leurs cellules d'origine, vont délivrer leur message par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques.

Le TNF alpha est une cytokine pro-inflammatoire qui participe à l'activation du système immunitaire [1]. Sécrété principalement par les monocytes, les macrophages, les lymphocytes et les mastocytes en réponse à une stimulation du système immunitaire, ses effets sont nombreux [2] :

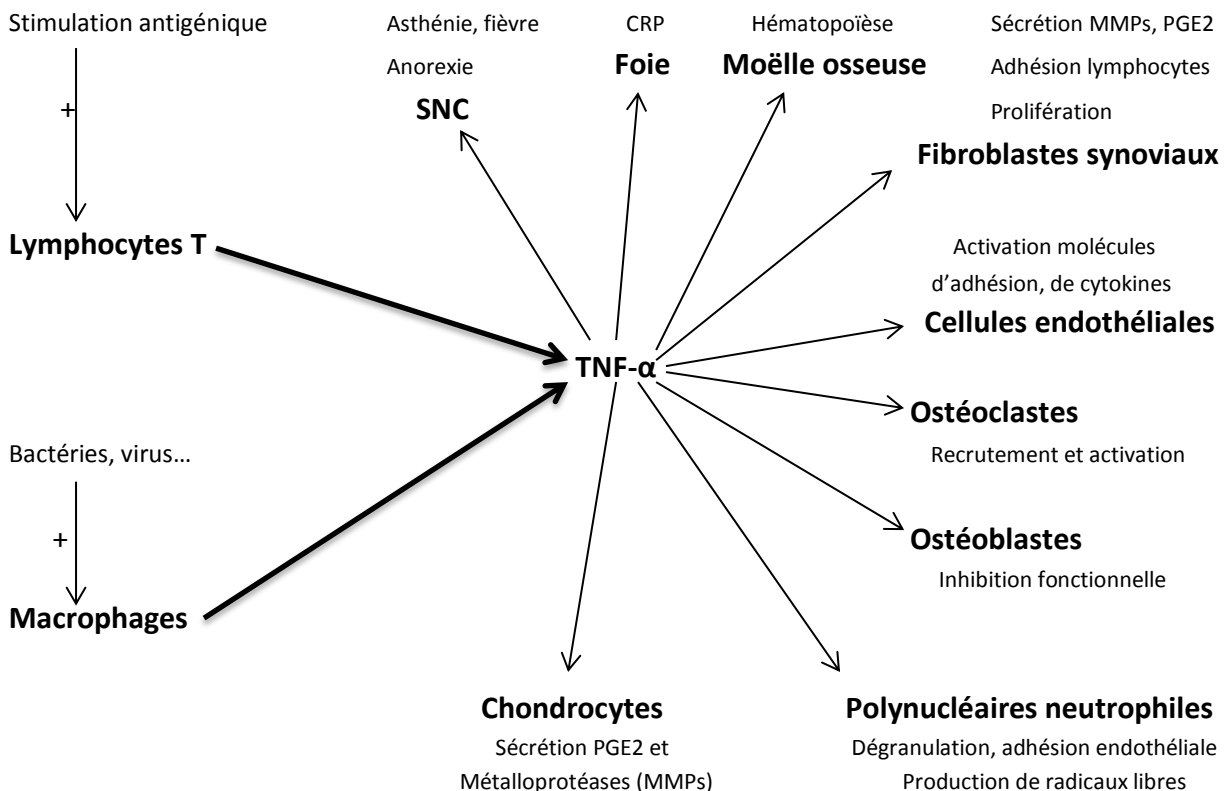


Figure 1 : Actions du TNF alpha [3]

Il existe deux types de TNF alpha : la forme transmembranaire, exprimée notamment à la surface des macrophages et des lymphocytes, et la forme soluble, produite à partir du TNF alpha transmembranaire.

Le TNF alpha se fixe à des récepteurs spécifiques, de deux types : type I, ou p55 et type II, ou p75 [1]. Ces récepteurs sont soit membranaires (la cellule est alors activée), soit solubles (le TNF alpha devient alors inactif, les récepteurs solubles agissant comme des inhibiteurs naturels régulant l'activité biologique du TNF alpha).

A l'état physiologique, il existe des mécanismes de régulation du TNF alpha, par le biais de ces récepteurs solubles ou encore de cytokines anti-inflammatoires.

Dans de nombreuses pathologies inflammatoires, cet équilibre est perturbé et le TNF alpha se trouve en excès.

Par exemple, dans la polyarthrite rhumatoïde, des taux élevés de TNF alpha ont été retrouvés dans le liquide articulaire et dans la synoviale [4]. Cette hypersécrétion de TNF alpha entraîne :

- une hyperplasie synoviale, conduisant à la formation du pannus synovial,
- une infiltration de la synoviale par des cellules inflammatoires (induction de la néo-angiogenèse et de l'expression de molécules d'adhésion inflammatoires) contribuant à l'inflammation des articulations
- une déminéralisation osseuse et une destruction cartilagineuse par stimulation de la synthèse des métalloprotéases conduisant à la destruction articulaire.

B) Les anti-TNF alpha :

1) Les molécules anti-TNF alpha :

La découverte du rôle du TNF alpha dans la physiopathologie des maladies inflammatoires a orienté les recherches thérapeutiques vers un blocage de celui-ci.

Plusieurs molécules (corticoïdes, lénalidomide, thalidomide...) possèdent une activité inhibant le TNF alpha mais de manière non spécifique et au prix d'effets secondaires multiples. Des agents plus spécifiques ont donc été développés afin de bloquer sélectivement le TNF alpha.

a) Neutralisation du TNF alpha par des anticorps :

Il s'agit d'anticorps monoclonaux se liant au TNF alpha soluble et membranaire avant sa fixation à ses récepteurs, l'empêchant ainsi d'activer ses cellules cibles. On retrouve :

-l'**infliximab** (Remicade®) : anticorps monoclonal chimérique. Il s'administre par voie intraveineuse. Les perfusions sont répétées, après une phase d'induction, toutes les 8 semaines.

-l'**adalimumab** (Humira®) : anticorps monoclonal humain. Il s'administre par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines.

-le **certolizumab pégol** (Cimzia®) : fragment d'anticorps humanisé recombinant conjugué à du Polyéthylène Glycol (PEG). Il s'administre par voie sous-cutanée tous les 15 jours.

-le **golimumab** (Simponi®) : anticorps monoclonal humain. Il s'administre par voie sous-cutanée au rythme d'une injection par mois.

b) Neutralisation du TNF par des récepteurs solubles :

L'objectif est de mimer les cibles du TNF alpha (les récepteurs) pour fixer le TNF et l'inhiber. On retrouve :

-L'**étanercept** (Enbrel®) : Protéine de fusion du récepteur p75. Il s'administre par voie sous-cutanée toutes les semaines.

2) Les indications :

Les sociétés savantes et la Haute Autorité de Santé ont mis en place des critères d'instauration des traitements anti-TNF alpha dans chaque pathologie, selon l'évolution de la maladie et les critères de qualité de vie et d'activité de chaque maladie. En règle générale, la mise en place d'un traitement anti-TNF alpha intervient après l'échec thérapeutique des traitements conventionnels et en cas de pathologie sévère et évolutive. Les détails de chaque indication relèvent de la spécialité concernée.

➤ Polyarthrite rhumatoïde et spondyloarthrites :

Plusieurs études prospectives, randomisées, contrôlées versus placebo, menées en double aveugle, ont démontré l'efficacité des inhibiteurs du TNF alpha dans les rhumatismes inflammatoires chroniques [5].

Par exemple, concernant la polyarthrite rhumatoïde, les études ATTRACT pour l'infliximab [6], l'étude TEMPO pour l'étanercept [7] ou encore l'étude ARMADA pour l'adalimumab [8] ont montré une amélioration significative des critères de rémission de la polyarthrite rhumatoïde sous anti-TNF alpha. D'autres études ont prouvés l'efficacité de ces molécules dans la polyarthrite rhumatoïde débutante [5].

Concernant les spondyloarthrites, des études ont montré une amélioration significative et rapide des atteintes axiales et périphériques, des critères de rémission et de la qualité de vie des patients atteints de cette pathologie. On citera par exemple l'étude ATLAS pour l'adalimumab [9] ou l'étude ASSERT pour l'infliximab [10].

➤ **Le psoriasis :**

Le TNF alpha joue un rôle prépondérant dans la physiopathologie du psoriasis [11]. Son inhibition permet d'améliorer significativement l'évolution de la maladie comme plusieurs études l'ont démontré [12].

➤ **Les entérocolopathies inflammatoires :**

Comme dans les rhumatismes inflammatoires et le psoriasis, le TNF alpha joue un rôle central dans la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique). Le déséquilibre de la balance cytokinique en faveur du TNF et de son effet pro-inflammatoire explique l'efficacité des anti-TNF alpha dans ces pathologies. Dès 1997, des études ont démontré l'efficacité de ces traitements dans la maladie de Crohn [13] puis en 2005 dans la rectocolite hémorragique [14].

➤ **Autres indications :**

Certains anti-TNF ont l'autorisation de mise sur le marché dans d'autres pathologies inflammatoires telle que l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

Les anti-TNF ont été testés sur d'autres maladies inflammatoires telles que les vascularites systémiques, les connectivites, la maladie de Behcet, la sarcoïdose, la maladie de Still... mais les données sont encore à ce jour insuffisantes pour recommander leur emploi dans ces pathologies.

3) Le bilan pré-thérapeutique :

En France, la société française de rhumatologie et le Club Rhumatismes et Inflammations (CRI) ont édité des recommandations de bonnes pratiques, labellisées par la Haute Autorité de Santé, qui décrivent le bilan pré-thérapeutique à effectuer [15].

Celui-ci comprend la recherche des antécédents de cancers solides et/ou d'hémopathies. Il faut également s'assurer que les dépistages recommandés (mammographie, frottis cervico-vaginal...) soient faits. L'interrogatoire recherchera également les antécédents de maladies infectieuses (herpès, varicelle, VIH, hépatites) et les antécédents généraux (cardiopathie...) à la recherche de contre-indication. Il faut s'assurer que les vaccinations recommandées sont à jour.

L'examen clinique doit être complet, à la recherche notamment de signes d'infection et de lésions cancéreuses (examen dermatologique).

Un bilan biologique doit être effectué : NFS, plaquettes, fonction rénale, bandelette urinaire, bilan hépatique, électrophorèse des protéines, CRP, Anticorps anti-nucléaires, bilan lipidique, Quantiféron®, bilan sérologique (VIH, hépatite B et C, varicelle si besoin), ECBU.

Il convient d'effectuer une radiographie pulmonaire, voire un scanner thoracique si nécessaire, à la recherche de lésions tuberculeuses notamment ou de lésions néoplasiques. Un bilan bucco-dentaire doit être effectué. Un panoramique dentaire ainsi qu'une radiographie des sinus sont réalisés en fonction de la clinique.

4) Education thérapeutique :

L'éducation thérapeutique du patient est primordiale et doit passer en revue certaines situations à risque :

- Vaccinations : Il faut mettre à jour les vaccinations recommandées avant l'instauration du traitement et contre le VZV en cas de séronégativité. La vaccination anti-pneumococcique doit être faite et la vaccination antigrippale recommandée tous les ans. Les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant le traitement.

- Fièvre et signes infectieux : Toute fièvre inexplicée doit conduire à la suspension du traitement et à une consultation médicale. Des signes d'infection (toux, brûlures urinaires, plaies cutanées...) doivent conduire à une consultation médicale.

- Grossesse : La grossesse et l'allaitement peuvent être contre-indiqués sous anti-TNF alpha et une contraception efficace doit être instaurée avant la mise en place du traitement.

- Voyages : Il est conseillé de porter sur soi une carte indiquant que l'on prend un traitement anti-TNF alpha et d'avoir sur soi une ordonnance justifiant le traitement. Le traitement doit être conservé au froid.

- Intervention chirurgicale : En cas de chirurgie programmée il faut interrompre le traitement au moins 1 à 2 mois avant le geste chirurgical et ne le reprendre qu'après cicatrisation du site opératoire. En cas de chirurgie urgente, une antibioprofylaxie en cas de risque septique sera discutée et le traitement interrompu jusqu'à cicatrisation.

Une attention particulière sera portée aux soins buccodentaires. En cas de risque infectieux (extraction dentaire...), il faut stopper le traitement. Cela n'est pas nécessaire en cas de soins usuels (carie dentaire...). Une antibioprofylaxie est discutée selon le terrain.

5) Suivi :

La prescription initiale du traitement est obligatoirement hospitalière. Le renouvellement peut être fait par un spécialiste en ville, le patient devant être suivi tous les ans par un praticien hospitalier.

Le suivi doit comprendre un examen clinique régulier à la recherche de signes d'infections ou de néoplasies.

Un bilan biologique régulier doit être fait avec un bilan inflammatoire (CRP), un hémogramme, un bilan hépatique et urinaire.

L'efficacité du traitement est évaluée en vérifiant les critères d'activité de la maladie (par exemple le score DAS-28 pour la polyarthrite rhumatoïde, BASDAI, BASFI pour les spondyloarthrites ...).

C) Tolérance des anti-TNF alpha :

1) Le risque infectieux :

- A l'état physiologique, le TNF alpha joue un rôle primordial dans la défense anti-infectieuse de l'organisme. Il stimule la production de cytokines pro-inflammatoires, favorise l'expression des molécules d'adhésion, stimule le relargage d'enzymes protéolytiques et a un rôle essentiel dans la formation de granulomes par l'induction de l'apoptose des cellules infectées [5]. Ainsi sa neutralisation par les anti-TNF alpha constitue un facteur de risque infectieux majeur.
- Dès 2001 il était rapporté les premiers cas de tuberculose chez des patients traités par anti-TNF alpha [16]. Ainsi, pour développer les recherches sur l'apparition d'infections sous anti-TNF alpha sont créés des groupes de recherche pluridisciplinaire. En France, celui-ci porte le nom de RATIO (Recherche sur Anti-TNF alpha et Infections Opportunistes).
- Les objectifs de ce groupe de recherche sont de colliger tous les cas d'infections graves sous anti-TNF alpha, de les décrire, d'estimer leur incidence en créant un registre national et de déterminer des facteurs de risque de survenue à l'aide d'études cas/témoins. 486 centres en France (services de diverses spécialités : médecine interne, rhumatologie, gastro-entérologie, pédiatrie, dermatologie...) ont participé au recueil des données, chaque cas déclaré étant validé par un comité [17].

L'inclusion a duré 3 ans, de février 2004 à janvier 2007. Les infections déclarées étaient les suivantes [18-19-20-21] :

<u>Infections sous anti-TNF alpha</u>	Tuberculose : 69 Légionellose : 27 Zona : 8 Pneumocystose : 5 Infections à CMV : 4 Listériose : 4 Nocardiose : 4 Mycobactéries atypiques : 4 Varicelle : 3 Infections à <i>herpes simplex</i> : 3 Salmonellose : 3 Aspergillose : 3 Cryptococcose : 2 Leishmaniose : 2
<u>Lymphomes sous anti-TNF alpha</u>	38 cas

Tableau 1 : Cas d'infections et de lymphomes notifiés à partir du registre RATIO

Les études cas-témoins réalisées à partir de ces données ont montré une augmentation du risque de tuberculose et de légionellose chez les patients sous anti-TNF alpha [22]. Ces études seront décrites lors des chapitres suivants.

- De nombreuses autres études ont montré une augmentation du risque infectieux sous anti-TNF alpha. Nous citerons les résultats des observatoires d'autres pays, basés sur le modèle de RATIO. Par exemple, les registres britannique (BSRBR : British Society for Rheumatology Biologics Register) ou nord-américain (CORRONA : Consortium of Rheumatology Researchers of North America) ont montrés eux aussi une augmentation significative du risque d'infections sévères sous anti-TNF alpha [23-24].

Une revue de la littérature de 2006 de Bongartz et al. montre également une augmentation du risque infectieux dans plusieurs études, principalement des pneumopathies [25].

Nous disposons donc aujourd'hui de données suffisantes pour affirmer la réalité de ces infections de manière suffisamment fiable pour prendre en compte ce risque lors de la prescription d'une molécule anti-TNF alpha.

2) Le risque tumoral :

a) Lymphomes :

Il a été montré que le TNF alpha était impliqué dans la réponse T cytotoxique dirigée contre les cellules B lymphomateuses. Ainsi il est légitime de se poser la question d'un éventuel risque augmenté de lymphomes sous anti-TNF alpha [17].

Les résultats de l'observatoire RATIO ont rapporté 38 cas de lymphomes. Rapporté à l'incidence dans la population générale, ce résultat permet de conclure à un sur-risque de lymphomes sous traitement. Cependant, le risque de lymphomes est déjà augmenté chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde [5]. On ne sait donc dire si ce sur-risque est lié au traitement ou à la maladie. Plusieurs études ont par la suite été réalisées, qui n'ont pas montré une augmentation du risque de lymphomes chez les patients traités par anti-TNF alpha, par rapport aux patients non traités par ces molécules [21, 26].

b) Cancers solides :

Concernant le risque de cancers, plusieurs études ont été réalisées. Nous citerons une étude suédoise, comprenant plus de 6000 patients sous anti-TNF alpha, qui n'a pas montré d'augmentation du risque de cancers [27]. Ces résultats sont confirmés par d'autres registres tels que le registre CORRONA [5]. Une méta-analyse de 2006 portant sur le risque néoplasique sous anti-TNF alpha retrouve une augmentation du risque [25] mais le faible nombre de cas ne permet pas de tirer une conclusion définitive.

Au final, il n'y a, à l'heure actuelle, pas d'arguments pour affirmer qu'il existe un sur-risque de cancers sous anti-TNF alpha. Une attention particulière est néanmoins portée sur les

cancers cutanés et une vigilance particulière est accordée aux patients ayant des antécédents de cancers solides guéris.

3) Autres effets indésirables :

Il a été montré un risque d'aggravation d'insuffisance cardiaque sous anti-TNF alpha [27] justifiant une contre-indication de ce traitement en cas d'insuffisance cardiaque sévère et un suivi cardiaque régulier. Parmi les autres effets indésirables, nous citerons quelques cas de maladies démyélinisantes, des réactions locales bénignes à l'injection des traitements sous-cutanés et l'apparition d'anticorps antinucléaires sous traitement pouvant se traduire exceptionnellement par un lupus [15].

D) Anti-TNF alpha en milieu professionnel : quels risques infectieux ?

L'éducation thérapeutique passe en revue de nombreuses situations pouvant être rencontrées par le patient (vaccinations, chirurgie, voyages, grossesse...), lui indiquant la conduite à tenir vis-à-vis du traitement et des précautions à prendre dans ces situations [15]. Cependant, les recommandations des sociétés savantes pour l'éducation thérapeutique des patients sous anti-TNF alpha ne mentionnent pas l'exposition professionnelle à un risque infectieux.

Or, les principales infections sous anti-TNF alpha que sont la tuberculose, les infections par les virus du groupe herpès mais aussi la légionellose sont susceptibles d'être contractées en milieu professionnel. L'attention doit bien sûr être tournée vers la tuberculose dont la réalité de la contamination en milieu de travail chez des soignants a été avérée et reconnue. Mais la légionellose peut également être une infection contractée en milieu professionnel si le patient a été exposé à des aérosols d'eau contaminée sur son poste de travail. Le virus varicelle zona (VZV) ou l'herpès virus peuvent être rencontrés par les professionnels de la petite enfance notamment. D'autres infections sous anti-TNF alpha peuvent se rencontrer sur le poste de travail.

L'objectif des chapitres suivants est d'évaluer le risque infectieux professionnel des salariés sous anti-TNF alpha exposés sur leur poste de travail à ces agents infectieux particulièrement pathogènes chez ces patients immunodéprimés.

Chapitre II : Légionellose

A) Généralités :

1) Physiopathologie :

- La légionellose est une infection respiratoire provoquée par une bactérie du genre *Legionella*, bacille à Gram négatif [28]. La famille des légionelles comporte plusieurs espèces pathogènes pour l'homme mais la plus fréquemment retrouvée est *legionella pneumophila* [29]. Son identification remonte à 1977, suite à une épidémie de pneumopathies sévères lors d'une réunion de vétérans de l'American Legion où 182 personnes furent atteintes [30].
- Les légionelles sont des bactéries de la flore aquatique qui colonisent de façon ubiquitaire les eaux douces naturelles ou artificielles tièdes et les sols humides [31]. Ainsi, elles sont souvent rencontrées dans des installations où l'on retrouve de l'eau tiède et stagnante (chauffe-eaux, boucles et espaces morts, points d'eau non utilisés...), d'autant plus si elles sont mal entretenues (la corrosion et le tartre notamment apportent les nutriments nécessaires à leur développement). Ces installations, lorsqu'elles génèrent des aérosols sont ainsi particulièrement à risque.
- La transmission de la légionellose se fait par voie respiratoire, par inhalation d'aérosols de fines gouttelettes d'eau (<5µm) contaminées par des légionelles. La contamination par voie digestive (ingestion) n'a jamais été prouvée et aucun cas de transmission interhumaine n'a été documenté.

Lorsque ces aérosols atteignent les alvéoles pulmonaires, les légionelles pénètrent dans les macrophages et se multiplient. S'ensuit une réaction inflammatoire avec une multiplication bactérienne intra pulmonaire entraînant une alvéolite aiguë intense puis un tableau clinique de pneumopathie extensive [31]. Les bactéries peuvent disséminer par voie hématogène entraînant des manifestations extra-pulmonaires à la physiopathologie méconnue, en particulier chez l'immunodéprimé.

La période d'incubation varie entre 2 à 10 jours. En France, on retient généralement une période de 14 jours, au maximum, antérieure à l'apparition de la maladie pour rechercher des sources possibles de contamination, lors d'une investigation épidémiologique.

2) Facteurs de risque :

Les facteurs de risque suivants ont été identifiés comme facteurs de risque de légionellose [28] :

- âge >50 ans
- sexe masculin
- diabète

- immunodépression : -SIDA
 - chimiothérapie
 - corticothérapie
 - traitements immunosuppresseurs
 - transplantation d'organes
 - insuffisance rénale
- tabagisme
- pathologies chroniques cardio-respiratoires
- alcoolisme

De plus, certaines situations peuvent exposer aux légionelles et peuvent constituer de fait des facteurs de risque :

- hébergement dans des établissements climatisés
- fréquentation d'établissements thermaux
- exposition professionnelle
- utilisation d'un réseau de distribution d'eau peu utilisé ou pas utilisé depuis un certain laps de temps (y compris à domicile), ...

3) Diagnostic :

a) Diagnostic clinique :

Le diagnostic est souvent difficile et la légionellose doit être évoquée devant toute pneumonie. La forme classique, dite maladie des légionnaires, débute par un syndrome pseudo-grippal (associé parfois à des symptômes digestifs et des signes neurologiques (troubles de la vigilance, troubles neuropsychiques)). La phase d'état voit apparaître des signes respiratoires (dyspnée, toux) et une fièvre importante évocatrice d'une pneumonie. Une confusion mentale associée doit faire évoquer le diagnostic (triade « pneumonie-diarrhée-confusion mentale »).

La radiographie pulmonaire montre un syndrome alvéolaire, volontiers bilatéral, et touchant préférentiellement les lobes inférieurs.

L'évolution peut se compliquer d'une détresse respiratoire aiguë (insuffisance respiratoire) avec défaillance multi viscérale, notamment rénale (insuffisance rénale aiguë fréquente), pouvant conduire au décès.

On peut retrouver une forme bénigne, dite « fièvre de Pontiac » qui se caractérise par un syndrome pseudo-grippal disparaissant en quelques jours, ou des formes extra-pulmonaires, rares et graves (surtout en cas d'immunodépression)

b) Diagnostic biologique :

➤ Examen direct et culture d'un prélèvement :

Le prélèvement peut-être sanguin, bronchique (aspirations ou expectorations), alvéolaire (lavage broncho-alvéolaire), pleural... Il doit être pratiqué dès que possible, dès l'apparition des premiers symptômes, ci-possible avant la mise en place du traitement antibiotique. La culture est indispensable pour l'identification de l'agent infectieux et de son sérotype (souche) nécessaire à l'enquête épidémiologique (comparaison des souches). C'est l'examen de référence.

➤ Recherche d'antigènes solubles urinaires :

Cette méthode de diagnostic consiste en la recherche d'antigènes solubles spécifiques de la légionellose dans les urines, par méthode immuno-enzymatique ou radio-immunologique. Il s'agit d'une méthode très rapide (<1h), peu coûteuse, très spécifique, avec une sensibilité de 70 à 80%. C'est la méthode la plus utilisée en première intention actuellement.

➤ Autres techniques :

- Examen d'un prélèvement en immunofluorescence directe : Peu sensible et peu utilisé en pratique
- Détection par amplification génique (PCR) sur un prélèvement. Méthode sensible et spécifique, retenue dans les critères de définition des cas probables de légionellose [28].
- Sérologie : mise en évidence d'une augmentation des anticorps, mesurée par immunofluorescence indirecte ou par technique ELISA. Les anticorps peuvent n'apparaître qu'une semaine après le début de l'infection avec un pic un mois plus tard. Il s'agit donc d'un mode de diagnostic tardif voire rétrospectif dont la place dans le diagnostic de la légionellose est en recul et à ce jour limitée.

4) Traitement :

La légionellose se traite par une antibiothérapie active sur le germe *legionella*, avec une bonne diffusion au niveau des tissus respiratoires notamment.

Ainsi, le traitement de référence de la légionellose est une antibiothérapie par macrolides pendant 2 semaines [29]. Les fluoroquinolones peuvent être utilisés, au contraire des bêta-lactamines du fait d'une résistance (sécrétion d'une céphalosporinase). La rifampicine peut être utilisée, uniquement en association (formes graves).

Du fait de l'absence de transmission interhumaine, il n'est pas nécessaire de mettre en place des mesures de précaution d'hygiène spécifique ou d'antibioprophylaxie pour l'entourage.

5) Prévention :

a) Mesures générales de prévention :

- Les actions de prévention consistent essentiellement en la limitation des possibilités d'exposition aux légionelles [32] :

- en réduisant au maximum les conditions favorables à leur prolifération dans les installations à risque

- en limitant leur diffusion sous forme d'aérosols

La prévention doit donc intervenir en premier lieu lors de la conception et de la réalisation des installations à risque, puis lors de leur fonctionnement et de leur entretien.

- On peut retenir les grandes mesures suivantes [33] :

- Eviter la stagnation et assurer une bonne circulation de l'eau : éviter les bras morts, purger régulièrement les points d'eau peu utilisés ou non utilisés depuis longtemps.

- Lutter contre l'entartrage et la corrosion : entretien et détartrage régulier des installations, utilisation de matériaux adaptés pour limiter la corrosion et la production de biofilms.

- Maitriser la température de l'eau : une température supérieure ou égale à 50°C sur l'ensemble du réseau d'eau (hors points d'eau en raison du risque de brûlure) permet de limiter la prolifération des légionelles.

- Surveiller la concentration en légionelles dans certaines installations (établissement recevant du public, tours aéro-réfrigérantes...)

b) Survenue d'un cas de légionellose :

Tout cas confirmé de légionellose doit être déclaré, en France, à l'ARS par une fiche de déclaration obligatoire (cf annexe 1), remplie par le médecin du patient ou le biologiste. L'ARS transmet ensuite les données de la déclaration obligatoire à l'InVS qui centralise les données et les publie annuellement.

Un cas déclaré déclenche une enquête de l'ARS à la recherche d'autres cas exposés et des sources de contamination potentielles avec le but de déboucher sur des mesures adaptées de prévention. Des cas groupés peuvent déclencher des enquêtes plus poussées avec recherche active des cas dans l'entourage.

6) Epidémiologie :

L'épidémiologie des légionelloses est difficile à étudier. Un nombre important de pneumopathies restent d'étiologie inconnue et il est probable que de nombreux cas de

légionellose sont traités comme une pneumopathie commune. Une étude européenne de 2002 [34] a identifié les *legionella* comme étant responsable de 1,9% des pneumopathies en ambulatoire pour 4,9% des pneumopathies hospitalisées (et 7,9% en réanimation). En France, un état des lieux de la maladie est publié par l'InVS tous les ans [35].

a) Incidence :

En 2013, 1262 cas ont été déclarés en France (1298 en 2012) pour un taux d'incidence de 1,94 pour 100 000 habitants en 2013. Les dernières données publiées retrouvent 1348 cas déclarés en 2014 pour une incidence de 2.04 pour 100 000 habitants en France.

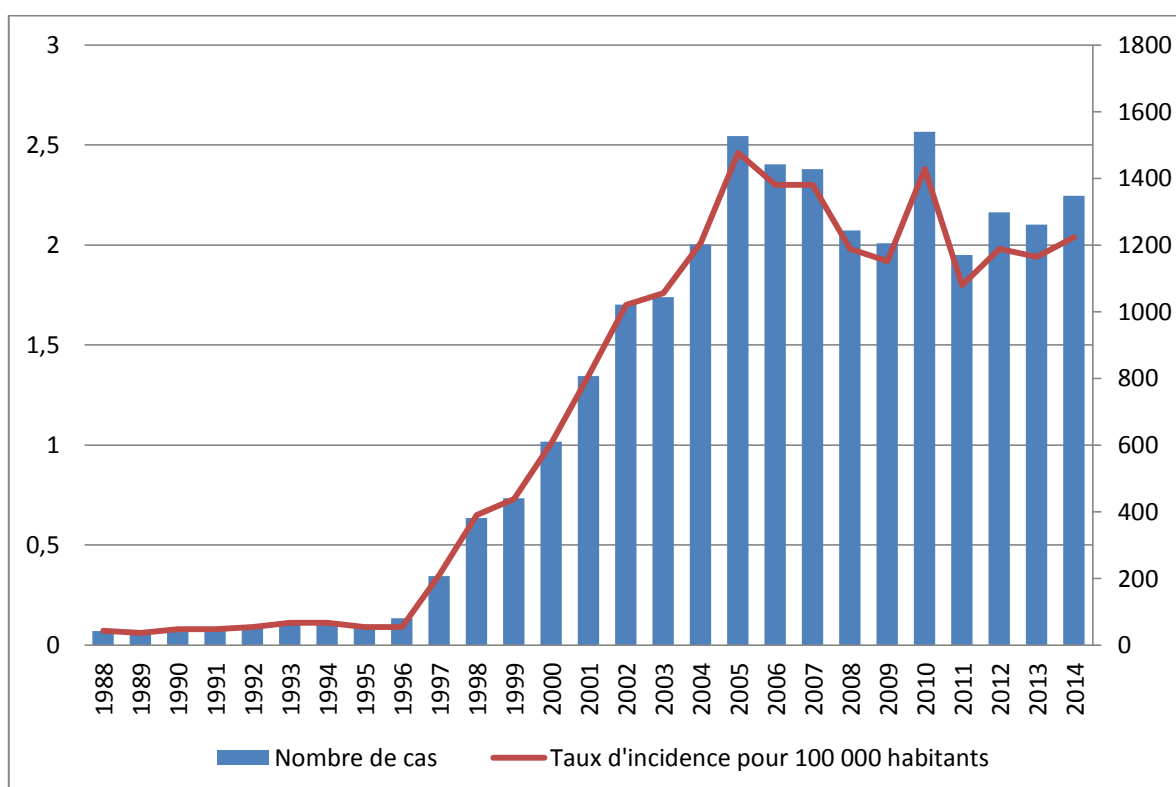


Figure 2: Evolution du nombre de cas et du taux annuel d'incidence pour 100 000 habitants. Cas déclarés de légionellose en France, 1988-2014 (Données extraites du rapport InVS Légionellose) [35]

Les chiffres sont stables depuis une dizaine d'années après une augmentation du nombre de cas au début des années 2000 que l'on peut expliquer en partie par le développement des nouvelles méthodes de diagnostic (antigénurie urinaire) et par une meilleure déclaration.

b) Facteurs de risque :

➤ *Age et sexe :*

Toujours selon les rapports de l'InVS basés sur la déclaration obligatoire, l'âge médian des cas en 2013 en France était de 65 ans, avec un sex ratio homme/femme de 2,5, l'incidence augmentant avec l'âge.

➤ *Autres facteurs de risque :*

Des facteurs de risque sont retrouvés dans près de ¼ des cas. 11% des cas en 2013 et 2012 (soit 134 cas en 2013 vs 136 en 2012) sont intervenus chez des patients immunodéprimés par un traitement immunosuppresseur ou prenant une corticothérapie.

<u>Facteurs favorisants</u>	<u>N</u>	<u>%</u>
Cancer/hémopathie	143	11
Corticothérapie/ Immunosuppresseurs	134	11
Diabète	194	15
Tabagisme	555	44
Autres	238	18
Au moins un facteur	931	74

Tableau 2: Répartition des facteurs favorisants des cas de légionellose en France, 2013 (Données extraites du Rapport InVS légionellose) [35]

c) Exposition à risque :

Une exposition à risque est reportée dans plus d'1/3 des cas (37% dans les données InVS 2013). En 2013 en France, 11% des légionelloses sont survenues à l'occasion d'un séjour en hôpital ou en maison de retraite, 34% après un voyage ou un séjour en hôtel-camping.

L'exposition professionnelle n'est pas individualisée dans le rapport annuel de l'InVS. Nous n'avons donc pas d'idée de l'incidence de la légionellose professionnelle en France.

Par ailleurs, l'InVS a publié en 2007 une étude sur les facteurs de risque de survenue de légionellose en France, qui en dehors d'un voyage récent et du tabagisme, n'a pas retrouvé d'exposition à risque statistiquement significative, la profession ayant été recueillie dans cette étude [36].

d) Gravité :

La gravité de la maladie est retrouvée avec une létalité de 12,2% en 2013 et seul 14 cas, soit 1%, n'ont pas été hospitalisés.

B) Présentation d'un cas clinique :

Le cas suivant est un cas de légionellose sévère chez un patient sous anti-TNF alpha, dont l'exposition professionnelle est mise en cause, et pour lequel le retentissement socio-professionnel de la pathologie est au premier plan. Il illustre bien la problématique retenue dans ce travail de thèse.

1) Antécédents :

Le patient est suivi pour une spondyloarthrite évolutive depuis 2000. Devant l'échec des thérapeutiques conventionnelles, un traitement par anti-TNF alpha, l'adalimumab, est introduit en 2011.

Il n'a pas d'autres antécédents hormis un pic monoclonal IgG Kappa de découverte fortuite en 2011 avec myélogramme normal, sous surveillance simple, rentrant dans la classe des GMSI (Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée). Pas de notion de tabagisme.

2) Histoire de la maladie :

Au mois de mai 2013, le patient, âgé de 43 ans, souffre d'une dyspnée fébrile d'apparition rapidement progressive avec une toux évolutive depuis quelques jours. Une antibiothérapie par amoxicilline est mise en place par le médecin traitant.

L'évolution est défavorable et le patient se présente aux urgences pour un tableau de détresse respiratoire fébrile.

Aux urgences, on retrouve une insuffisance respiratoire aiguë, de la fièvre, une hypoxie sévère (PaO₂ à 43 mmHg) et des troubles de la vigilance.

Le bilan radiologique retrouve une opacité systématisée du lobe supérieur droit et des infiltrats diffus du reste du parenchyme pulmonaire.

Une antibiothérapie large spectre est débutée (ceftriaxone, spiramycine et métronidazole) et le patient est transféré en réanimation où il est intubé et ventilé.

L'antigénurie légionelle revient positive et l'antibiothérapie rapidement adaptée pour de la spiramycine et de l'ofloxacine pour une durée décidée initialement de 14 jours.

3) Evolution en réanimation :

En réanimation, le tableau clinique se complique initialement d'une défaillance hémodynamique et rénale avec anurie. Une hémodialyse est mise en place.

La fibroscopie réalisée pour les prélèvements retrouve un arbre bronchique inflammatoire et des sécrétions purulentes abondantes diffuses.

Le patient présente par la suite une polyneuromyopathie de réanimation sévère des 4 membres avec tétraplégie initiale.

A noter que la PCR légionelle est revenue fortement positive. Les hémocultures restent négatives de même que les prélèvements respiratoires effectués après antibiothérapie. Par contre les prélèvements réalisés par aspiration trachéale retrouvent une culture positive à *Legionella pneumophila* de type 1.

Le patient a développé par la suite une probable récurrence de la pneumopathie à légionelle avec persistance du syndrome inflammatoire et d'une image radiologique pulmonaire, du fait probablement de la durée initiale de l'antibiothérapie de trop courte durée chez ce patient immunodéprimé. La durée du traitement par spiramycine a donc été allongée à 3 semaines au total.

L'état clinique du patient s'est ensuite amélioré avec reprise d'une fonction rénale correcte. L'extubation a eu lieu 20 jours après son entrée en réanimation.

La polyneuromyopathie s'est lentement améliorée après kinésithérapie et le patient est transféré en rééducation un mois après son entrée en réanimation

4) Evolution à distance :

En rééducation, le patient va récupérer progressivement la plupart de ses fonctions motrices. Une tétraparésie persistera plusieurs mois. Sur le plan pneumologique et rénal, le patient ne gardera pas de séquelles.

5) Rôle de l'exposition professionnelle :

Le patient est plombier-chauffagiste en activité. A l'interrogatoire il relate être intervenu sur un chantier de maintenance d'une école en Poitou-Charentes, sur des canalisations en très mauvais état, ainsi que sur un changement de climatiseur et de chauffage.

Une enquête a été réalisée par l'ARS qui n'a pas retrouvé de légionelles. Le patient déclare que les prélèvements n'ont pas été faits sur le chantier où il est intervenu.

Le patient ne relate pas d'autres expositions à risque dans les jours précédant l'infection. Aussi, l'origine professionnelle de la contamination est la principale exposition suspectée.

Aujourd'hui le patient n'a pu reprendre son travail et une inaptitude médicale au poste a été prononcée par le médecin du travail.

6) Discussion :

Compte tenu de son traitement immunosuppresseur, ce patient a développé une légionellose très sévère avec 1 mois de réanimation et de nombreuses complications. Cette infection aurait-elle pu être évitée ? L'exposition professionnelle est la seule retrouvée, ce

patient aurait-il dû intervenir sur un chantier à risque de contamination par des légionelles? Autrement dit, y avait-il un risque majoré pour ce patient du fait de son travail ? Si oui, avait-il été informé de ce risque et aurait-il dû mettre en œuvre des mesures de prévention supplémentaires ? Son aptitude professionnelle aurait-elle dû être remise en cause ?

Ces questions supposent de s'intéresser à la légionellose sous anti-TNF alpha et à la légionellose professionnelle afin d'évaluer le risque.

C) Légionellose et anti-TNF alpha:

Avant le développement des molécules anti-TNF alpha, il avait été étudié le rôle du TNF alpha dans la réponse immunitaire contre *legionella pneumophila*. Il avait ainsi été montré que le TNF alpha était indispensable dans la lutte contre cette bactérie [37], notamment par l'action des macrophages alvéolaires.

Il est rapidement apparu plusieurs cas de légionellose sévère chez des patients traités par anti-TNF alpha. J'ai effectué une revue de la littérature pour recenser les cas publiés de légionellose sous anti-TNF et analyser les caractéristiques des cas décrits. J'ai effectué cette recherche à partir de la base de données Pub Med en reprenant les termes MeSH suivants : legionnaire's disease, legionella, pontiac fever, anti-tumor necrosis factor, anti-TNF alpha.

Les résultats retrouvent les cas suivants :

	<u>Date, lieu</u>	<u>Age, sexe et facteurs de risque</u>	<u>Molécule et indication</u>	<u>Evolution</u>	<u>Exposition suspectée</u>	<u>Commentaires</u>
[38]	2001, Nice, France	Femme de 73 ans	Infliximab pour une PR depuis 2000	Guérison sous antibiothérapie (ceftriaxone et ofloxacin pendant 3 jours puis ofloxacin en monothérapie pendant 3 semaines). Reprise des anti-TNF 2 mois après	Non précisé	Corticothérapie et méthotrexate associés
[39]	2004		Infliximab pour une PR			

[40]	2006, Rome, Italie	Homme de 30 ans	Infliximab pour une maladie de Behcet (réinstauration du traitement depuis 2 semaines)	Guérison après antibiothérapie (lévofloxacine et rifampicine)	Non précisé	Avait réactivé une tuberculose pulmonaire en 2003 après l'instauration du traitement par infliximab (arrêté ensuite)
[41]	2007, Metz, France	Homme de 60 ans, Tabac sevré	Etanercept pour une PR depuis 2 ans	Guérison après 3 semaines de traitement par lévofloxacine et érythromycine	Non précisé	
[42]	2009, USA	Femme de 67 ans	Adalimumab pour une PR			
[43]	2009	Homme de 58 ans	3ème injection d'infliximab pour une maladie de Crohn	Guérison après 2 semaines de réanimation		- Traitements associés : corticoïdes et azathioprine
[44]	2009, Montréal, Québec	2 hommes de 26 ans (électricien) et 59 ans, fumeurs tous les deux	Sous infliximab depuis 4 semaines pour une maladie de Crohn (les 2 cas)	2 hospitalisations en réanimation, sous macrolides. Guérison pour le 1 ^{er} cas avec insuffisance rénale séquellaire. Décès pour le 2 ^{ème} cas.	Cas nosocomiaux	Corticoïdes associés
[45]	2010, Italie	1 homme, fumeur	Sous infliximab pour un psoriasis			
[46]	2010	1 femme enceinte	Sous anti-TNF alpha pour une maladie de Crohn	Guérison après traitement par érythromycine.		
[47]	2012, Nagasaki, Japon	1 homme de 65 ans, fumeur, cancer	Sous adalimumab depuis 2 ans pour	Traitement par lévofloxacine et meropenem Décès 8h après	Non précisé	Méthotrexate associé. Chimiothérapie 2 mois avant.

		gastrique métastatique, électricien	une PR	l'admission.		
[48]	2014, Florianopolis, Brésil	1 femme de 50 ans	Sous infliximab depuis 2 mois pour une PR	Traitement par macrolides et quinolones. Guérison	Non précisé	Leflunomide associé

Tableau 3 : Revue de la littérature des cas de légionellose sous anti-TNF alpha

Cependant, les descriptions les plus précises et nombreuses de cas de légionellose sous anti-TNF alpha ont été réalisées par le groupe RATIO.

Ainsi, dès 2006, une première alerte est lancée par le biais d'une publication recensant 10 cas de légionellose de février 2004 à janvier 2005 (et 1 cas en 2002) [49]. On retrouve 6 cas sous adalimumab, 3 sous infliximab et 2 sous étanercept.

En 2010, le résultat des 3 ans de suivi par le groupe RATIO est publié [50], complété par un article en 2013 analysant l'incidence et les facteurs de risque de légionellose sous anti-TNF alpha [69]. Les résultats de cette étude sur 3 ans, en France révèlent 27 cas de légionellose sous anti-TNF alpha. L'incidence moyenne calculée de la légionellose sous anti-TNF alpha est ainsi de 46.7 pour 100 000 patients. Le risque de contracter une légionellose si l'on prend un traitement anti-TNF serait ainsi, selon les auteurs, 13,1 fois plus important que pour la population générale. Ce risque est cependant moins augmenté par la prise d'un anti-TNF de la classe des récepteurs solubles en comparaison au risque lié à la prise d'un anti-TNF de la classe des anticorps.

Il est intéressant de noter que cette étude, qui étudie spécifiquement les facteurs de risque de légionellose sous anti-TNF alpha, n'aborde pas l'exposition professionnelle. De même, les cas cités dans le tableau 3 ne font que citer la profession dans certains cas, sans poser la question d'une éventuelle exposition professionnelle.

Au final, on peut considérer le risque de légionellose sous anti-TNF alpha comme étant augmenté au vu des cas publiés et des études menées, en particulier concernant les anticorps monoclonaux : adalimumab et infliximab.

D) Légionellose professionnelle :

1) Les données de la littérature :

A ce jour, peu de cas de légionellose professionnelle ont été documentés et rapportés dans la littérature. L'explication se trouve avant tout dans la difficulté de retrouver l'origine de la contamination, en particulier lors de cas isolés. De plus, le prélèvement en milieu

professionnel suppose de nombreuses contraintes (arrêt du chantier...) et de fait, rarement fait, surtout en présence d'un cas isolé.

En 2004, l'INRS a publié une revue de la littérature sur le thème « légionelles et milieu de travail » [51]. Le nombre d'articles présentant des cas de légionellose dont l'origine professionnelle était avérée et documentée était de 10. Les cas décrits retrouvaient des expositions diverses telles que la maintenance de pompes de circuits de refroidissement, la manipulation de terreau, la maintenance d'une station d'épuration ou de tours aéroréfrigérantes. Une épidémie de 317 cas liée à une contamination d'un système de refroidissement d'une chaîne de production dans l'industrie automobile avait été également documentée et rapportée dans cette revue de littérature.

Cette dernière avait également recensé les cas où l'origine professionnelle de la contamination était présumée mais sans documentation bactériologique. 8 études ont été rapportées, décrivant des cas chez des plombiers, des puisatiers, des fossoyeurs, des ouvriers exposés à des aérosols de systèmes de refroidissement ou encore des chauffeurs poids-lourds ayant utilisé une douche dans une aire de service.

Afin de faire le point sur les cas publiés dans la littérature depuis la publication de cette revue en 2004, c'est-à-dire dans les 10 dernières années, j'ai effectué une revue de la littérature à la recherche de nouveaux cas de légionelloses professionnelles. Ceci dans le but notamment de rechercher de nouvelles professions exposées par rapport aux anciennes publications et de voir si l'amélioration des techniques de détection de la légionellose s'est traduite par une augmentation de la publication des cas d'origine professionnelle.

Pour cela, j'ai utilisé la base de données Medline et fait une recherche à partir des mots clés MESH suivants : Legionnaires' disease, occupational, pontiac fever, workers, legionella. J'ai ainsi retrouvé les cas suivants :

	<u>Nombres de cas</u>	<u>Sexe, âge</u>	<u>Méthode de diagnostic</u>	<u>Lieu d'exercice</u>	<u>Circonstances de l'exposition</u>
[52]	15 cas de fièvre de Pontiac	Hommes de 22 à 53 ans	4 séroconversions	Usine de betterave à sucre Minnesota, USA	Intervention de nettoyage à haute pression dans un espace confiné
[53]	2 cas de légionellose			Usine de traitement de déchets (Japon)	Maintenance de Tours aéro-réfrigérantes
[54]	5 cas de légionellose	Age médian : 37,6 ans	Antigénuries positives, 3 cultures positives	Usine de fabrication de céramique Espagne	
[55]	2 cas de légionellose	2 hommes de 40 à 50 ans, fumeurs	Antigénuries positives	Usine de métallurgie Grande-Bretagne	Traitement de produits métalliques avec une solution aqueuse
[56]	2 cas de légionellose et 54 cas de fièvre de Pontiac		1 antigénurie et 1 culture sur les 2 cas de légionellose	Bureaux Dublin, Irlande	Employés de bureaux à proximité d'une tour aéro-réfrigérante (parking)
[57]	2 cas de légionellose	2 hommes		Chantier dans un tunnel, Grande-Bretagne	Nettoyage avec pulvérisation eau sur la paroi d'un tunnel avant mise en peinture
[58]	9 fièvres de Pontiac		2 cultures positives, 7 séroconversions	Entreprise horticole, Nouvelle-Z.	Mise en pots de fleurs avec terreau (<i>L. longbeachae</i>)
[59]	2 cas de légionellose	2 hommes de 51 et 61 ans	Antigénuries et sérologies positives	Usine de traitement des eaux	Maintenance d'une pompe
[60]	1 cas de légionellose	1 femme		Cabinet de dentiste	Utilisation d'instruments rotatifs utilisant de l'eau
[61]	8 cas de fièvres de Pontiac			Maison de retraite	Infirmière et aides-soignantes utilisant des douches pour la toilette des résidents

Tableau 4 : Cas de légionelloses professionnelles publiés depuis 2004

D'autres articles ont été publiés sur le sujet de la légionellose professionnelle.

Ainsi, une étude polonaise suggère une augmentation du risque de légionellose chez les employés arrosant des plantes à l'intérieur d'une serre [62].

Une étude danoise portant sur 258 membres du personnel soignant des hôpitaux a montré une augmentation du taux d'anticorps anti-légionelle chez ce personnel, suggérant un risque plus important de développer une légionellose chez les personnels soignants [63].

Une étude italienne a elle montré une augmentation du risque de légionellose chez les salariés intervenant dans les conduits de câbles téléphoniques, après le décès d'un travailleur d'une légionellose fulgurante [64].

Enfin, une étude polonaise de 2014 a retrouvé la présence de légionelles dans 27,2% des prélèvements effectués sur des procédés industriels utilisant des systèmes hydriques de refroidissement, confirmant l'exposition des salariés et la nécessité de mettre en place des mesures de prévention [65].

La littérature récente montre donc la réalité des cas de légionellose en milieu de travail et surtout la diversité des professions touchées. Ceci rend compte de la difficulté du ciblage spécifique de ce risque et donc la prévention difficile en milieu de travail.

2) Les expositions à risque en milieu professionnel :

a) Les réservoirs potentiels de légionellose en milieu professionnel :

1) Les réseaux d'eau chaude sanitaire:

Les nouvelles technologies et l'urbanisation ont apporté des conditions idéales pour la prolifération des légionelles. Celle-ci est maximale lorsque les légionelles y trouvent les conditions suivantes, particulièrement favorables à leur développement : température entre 25 et 40°C, faible débit ou stagnation de l'eau (présence de bras morts dans des circuits longs et complexes, circuits en boucle), présence de dépôts de tartres, corrosion [66].

Ainsi, toutes les installations générant des aérosols à partir de ces réseaux d'eau sont à risque d'exposition aux légionelles et susceptibles de contaminer les salariés : douches, bains bouillonnants, chauffe-eau, appareils individuels d'humidification, installations de climatisation, équipements de thérapie respiratoire, équipements thermaux, fontaines réfrigérantes, fontaines et bassins décoratifs, bains à remous, brumisateurs...

2) Les tours aérorefrigérantes :

A l'origine de la plupart des grandes épidémies récentes de légionellose [67], ces installations sont particulièrement à risque. Il s'agit de systèmes de refroidissement par voie humide, c'est-à-dire que l'on refroidit un procédé par de l'eau froide. L'eau à refroidir est en fait pulvérisée en fines gouttelettes dans un flux d'air circulant à contre-courant pour la refroidir. L'eau refroidie est ensuite recueillie et réinjectée dans le circuit. L'air échauffé, alors chargé de vapeur d'eau, est évacué vers l'environnement, en entraînant des microgouttelettes d'eau pouvant contenir des légionelles sur des distances allant jusqu'à plusieurs kilomètres [68]. Les épidémies sont alors causées par la dissémination bactérienne

dans le panache de vapeur d'eau émis dans l'atmosphère. Ces systèmes sont utilisés en climatisation de grands bâtiments, pour le refroidissement de salles informatiques ou pour les grandes installations industrielles générant de la chaleur [69].

3) Autres réservoirs potentiels :

-L'eau irriguant les instruments rotatifs des cabinets dentaires a été à l'origine de plusieurs cas de légionellose récents dans la littérature [70].

-Les systèmes de refroidissement industriels susceptibles de générer une exposition à un aérosol d'eau (fluides de coupe, fluides réfrigérants, distillerie...)

-Les terreaux et composts ont été à l'origine de contaminations par la souche *L. longbeachae* décrites dans la littérature [71].

-Les boues des stations d'épurations

b) Les salariés concernés :

Potentiellement tous les utilisateurs de réseaux d'eau chaude sanitaire dans le cadre professionnel peuvent être concernés (exemple : douches du personnel). Néanmoins, les personnels assurant les opérations de maintenance de ces installations sont plus à risque.

Sont potentiellement fortement exposés [72]:

-les plombiers chauffagistes

-le personnel assurant la maintenance des tours aéroréfrigérantes, ou tout professionnel dont l'activité est proche des émanations d'aérosols d'une tour aéroréfrigérante.

-le personnel travaillant sur des procédés industriels dont les systèmes de refroidissement sont susceptibles de générer une exposition à un aérosol d'eau contaminée.

-le personnel pratiquant le nettoyage à eau chaude haute pression (nettoyage agro-alimentaire) ou avec des pommes de douche (le personnel soignant).

-le personnel des stations thermales, spas, stations d'épuration.

3) Les mesures de prévention en milieu professionnel :

a) Les mesures techniques et collectives:

Les mesures de prévention doivent avoir 2 axes prioritaires [51] :

- agir sur le réservoir : lutter contre le développement des légionelles et surveiller l'état de contamination des installations

- limiter les possibilités de transmission en interposant des barrières entre le réservoir et l'hôte : éviter ou réduire l'émission d'aérosols, protéger les voies respiratoires des travailleurs exposés à des aérosols

Les mesures de prévention technique et collective doivent être mises en place dès la conception de l'installation (éviter les bras morts...) puis lors de son installation et de sa maintenance (vidange et désinfection régulières...).

Un carnet sanitaire doit être rempli pour le suivi de l'entretien des installations.

Une surveillance régulière de la concentration en légionelles des installations à risque est prévue par la loi pour les établissements recevant du public et les TAR. Une valeur cible dépassée déclenche une alerte avec mise en place progressive (ou immédiate selon l'importance de la concentration) des mesures de lutte contre les légionelles : détartrage, purge, choc thermique, désinfection, interdiction des usages à risque...

Enfin, une réglementation spécifique et dense existe, relevant des Codes du travail, de la Santé Publique et de l'Environnement.

Le Code du Travail classe la *legionella* dans le groupe 2 des agents biologiques pathogènes (agents biologiques pouvant provoquer une maladie chez l'homme et constituer un danger pour les travailleurs dont la propagation dans la collectivité est peu probable et pour lesquels il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace), obligeant l'employeur à évaluer et prendre en compte le risque.

Les textes du Code de la Santé Publique définissent les bonnes pratiques d'entretien des réseaux d'eau dans les établissements recevant du public et les moyens de prévention du risque lié aux légionelles dans les installations à risque (TAR notamment). Les modalités relatives à la surveillance des légionelles dans les installations de production, de stockage et de distribution d'eau chaude sanitaire ou dans les TAR y sont aussi définies. Des circulaires tiennent compte des cas particuliers des établissements de santé, sociaux et médico-sociaux d'hébergement pour personnes âgées.

b) Les mesures individuelles :

Il y a peu de mesures de prévention individuelle à mettre en œuvre. On retiendra pour les salariés amenés à travailler à proximité des aérosols d'eau potentiellement contaminée le port d'un équipement de protection respiratoire. Il faudra utiliser un masque muni d'un filtre FFP3. Pour les interventions prolongées ou en cas d'intervention en milieu confiné, un masque à ventilation assistée est nécessaire. Un demi-masque peut suffire en cas d'intervention courte.

La prévention individuelle repose en fait essentiellement sur l'information et la formation des salariés au risque lié aux légionelles (repérage du risque).

4) Le rôle du médecin du travail :

a) Evaluation du risque :

Dans le cadre de sa mission, le médecin du travail participe à l'évaluation du risque de légionellose dans l'entreprise.

Ainsi, s'il a pu repérer des situations d'expositions professionnelles à des aérosols d'eau potentiellement contaminée, il devra s'assurer auprès de l'employeur que toutes les mesures ont été prises pour tenter d'obtenir des taux de légionelles le plus bas possible sur les installations suspectées. Ce risque devra être recensé dans la fiche d'entreprise.

Une information claire devra être donnée à l'employeur, aux membres du CHSCT et aux salariés portant sur les mesures de prévention appropriées et sur la maladie et ses premiers symptômes.

Le médecin du travail doit être vigilant pour tous les salariés présentant des facteurs de risque de légionellose (immunodépression, diabète...). Les visites médicales seront l'occasion de refaire le point sur le risque d'exposition individuel.

b) Conduite à tenir en présence d'un cas de légionellose dans l'entreprise :

En cas de légionellose avérée chez un salarié, il faut rechercher si une éventuelle exposition professionnelle peut être mise en cause dans les 2 semaines précédant l'infection. Il est possible de demander une enquête avec réalisation de prélèvements si besoin. Il faut également rechercher si d'autres salariés ont pu être exposés et s'assurer que des mesures de prévention ont bien été mises en place.

Une déclaration de maladie à caractère professionnel peut être faite. A noter que la légionellose ne figure pas parmi les tableaux de reconnaissance en maladie professionnelle. Il faut passer par le biais du CRRMP pour une éventuelle reconnaissance ou bien déclarer un accident de travail.

c) Conduite à tenir en cas de contamination excessive d'une installation sans cas avéré de légionellose chez les salariés :

Le médecin du travail peut être contacté par l'entreprise en raison de concentrations de légionelles importantes dans une installation. Le médecin devra alors recenser les salariés qui ont pu être exposés et être particulièrement vigilant vis-à-vis de ceux présentant des facteurs de risque. Une information claire et précise devra être rapidement donnée aux salariés sur la maladie et ses premiers symptômes, surtout pour les rassurer. Au besoin, il est possible d'informer les médecins généralistes du secteur. Par la suite, il faudra s'assurer que l'employeur met bien en œuvre les mesures de prévention appropriées. Enfin, il faudra mettre à jour la fiche d'entreprise.

E) Légionellose sous anti-TNF alpha et exposition professionnelle : un risque augmenté ?

Nous avons vu précédemment que la littérature montre une augmentation du risque de légionellose chez ces patients immunodéprimés [19]. Nous avons vu également que de nombreuses études de cas publiées ont montré la présence de légionelles en milieu de travail. Aussi, sur la base de ces données on peut supposer que l'exposition professionnelle aux légionelles chez les patients sous anti-TNF alpha est un facteur de risque de légionellose à prendre en compte à part entière. Cependant, ma démarche d'évaluation du risque m'a amené à rechercher d'autres cas de légionellose professionnelle sous anti-TNF. En effet, la multiplication de cas du même type que celui décrit précédemment serait un argument fort pour affirmer que le risque est augmenté.

Parmi la littérature retrouvée sur la légionellose professionnelle et la légionellose sous anti-TNF alpha, il n'est pas fait mention et il n'est pas décrit de cas combinant ces deux facteurs de risque. Aussi, ma démarche a ensuite été d'interroger les prescripteurs de biothérapies en France sur leur connaissance ou non de tels cas parmi leurs patients. Pour cela, nous avons contacté les membres du Club Rhumatisme et Inflammation (CRI). Ces derniers nous ont conseillé, dans un but d'exhaustivité, d'utiliser les données des cas de légionellose déclarés à l'InVS en se concentrant sur les cas sous anti-TNF alpha et en recherchant la profession des patients en remontant au dossier source.

Nous avons donc contacté les responsables de l'InVS et obtenu leur accord pour la réalisation de cette étude, après autorisation de la CNIL.

1) Méthode de recueil des données de la déclaration obligatoire de la légionellose : difficultés rencontrées :

L'objectif du recueil de ces données était d'évaluer le nombre de cas de légionellose sous anti-TNF alpha, déclarés en France en 2012 et 2013, à partir des fiches de déclaration obligatoire (cf. Annexe 1) chez les patients en âge de travailler (18 à 62 ans) et exposés à la légionellose sur leur lieu de travail dans les jours précédant l'infection. En cas d'absence de renseignement de l'activité professionnelle, les médecins de l'InVS nous avaient proposé de remonter au dossier du patient source, en passant par le biais des ARS, pour retrouver la profession du patient.

Afin d'avoir accès aux fiches de la déclaration obligatoire, une demande d'autorisation à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL), décrivant la démarche de l'étude, a été envoyée le 7 mai 2014. La réponse, positive, ayant été reçue le 20 octobre 2014. Nous sommes donc revenus vers l'InVS afin d'avoir accès aux fiches de la déclaration obligatoire. Les responsables de l'INVS nous ont alors signifiés que les médecins de l'ARS et de l'INVS avaient détruits, conformément à la réglementation, les tables de correspondance entre les numéros d'anonymat et les coordonnées du patient, empêchant ainsi de revenir au dossier médical du patient pour rechercher sa profession.

De plus, concernant le type de traitement immunosuppresseur pris par le patient, il n'est pas précisé de quel type il s'agit (corticoïdes, chimiothérapie, anti-TNF ou autres biothérapies...). Donc sans pouvoir remonter au dossier source, il n'est pas possible de séparer les patients sous anti-TNF alpha des autres patients immunodéprimés.

L'INVS nous a cependant transmis les données de la déclaration obligatoire le 6 janvier 2015.

2) Les données de la déclaration obligatoire :

Au final, n'ont donc pu être récupérées que les données figurant sur la fiche de la déclaration obligatoire. Ne pouvant remonter aux dossiers médicaux des patients, il n'a pas été possible de séparer les patients sous anti-TNF alpha et de rechercher une exposition professionnelle les jours précédant l'infection. La recherche de cas similaires à celui décrit au CHD Vendée n'a donc pas été possible. Néanmoins quelques indications ont pu être tirées de cette étude.

- Il y a eu 118 cas de légionellose déclarés en France en 2012 et 2013 (61 en 2012 et 57 en 2013) chez des patients en âge de travailler (18 à 62 ans) et prenant un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs. Cette tranche d'âge correspond à 43.7% des patients sous corticoïdes et/ou immunosuppresseurs ayant déclarés une légionellose sur les mêmes années. A titre de comparaison, les patients moins de 60 ans représentent 41.9% des cas de légionellose déclarés au total sur la même période en France.
- La mortalité chez ces patients s'élève à 17 cas sur les 118 soit 14.4 %. En 2012 et 2013, la mortalité moyenne de la totalité des cas de légionellose était de 11.5%.
- 33% d'entre eux étaient fumeurs pour 44,5% des cas de légionellose déclarés au total.
- Concernant l'exposition à risque, l'exposition professionnelle n'est malheureusement indiquée que pour 3 cas sur les 118. Elle n'est par ailleurs pas notée sur la fiche de déclaration obligatoire du patient dont le cas est décrit dans cette thèse. On retrouve ainsi un gérant d'hôtel, un routier et un gardien de résidence pour personnes âgées. On retrouve parmi ces 118 patients, 17.8% qui ont contracté l'infection durant un séjour à l'hôpital (pour 6.83% des cas de légionellose au total sur la même période) et 16.1% ont séjourné à l'hôtel ou effectué un voyage dans les jours précédant la maladie (pour 18.8% des légionelloses au total).

3) Discussion :

Ces résultats ne montrent pas de différences sur les caractéristiques des légionelloses entre les patients sous corticoïdes/immunosuppresseurs en âge de travailler et les autres. La mortalité plus importante peut s'expliquer par la fragilité de ces patients et le nombre plus

important de cas nosocomiaux par cette même fragilité et la plus grande fréquentation des hôpitaux par cette population.

La recherche de cas de légionellose professionnelle chez les patients sous anti-TNF alpha par le biais des données de la déclaration obligatoire française n'a donc pas aboutie du fait de l'impossibilité de remonter au dossier médical des patients.

L'accès aux fiches de la déclaration obligatoire a montré une probable sous-déclaration de l'exposition professionnelle. On peut expliquer cela par une méconnaissance du risque professionnel par les médecins déclarants mais aussi par la difficulté de mettre en évidence une exposition professionnelle. On ne peut qu'encourager et informer les praticiens pour qu'ils prennent en compte cette exposition lors de leur pratique quotidienne lorsqu'ils rencontrent un cas de légionellose.

Malgré l'absence d'autres cas connus de légionellose potentiellement professionnelle sous anti-TNF alpha, qui auraient pu apporter des arguments pour l'évaluation du risque, on peut cependant dire, au vu de la littérature que les patients sous anti-TNF alpha, exposés aux légionelles sur leur milieu de travail, sont probablement plus à risque.

Cette exposition, chez ces patients, doit attirer l'attention des praticiens, qu'ils soient prescripteurs ou de prévention en milieu de travail.

Chapitre III : Tuberculose

A) Généralités :

La tuberculose reste aujourd'hui un problème de santé publique en France, du fait notamment de l'apparition de formes multi-résistantes et des flux migratoires. Pathologie à déclaration obligatoire en France depuis 1964, l'incidence, stable depuis une dizaine d'année, montre la difficulté d'éradication de cette maladie. La tuberculose reste ainsi toujours d'actualité pour les services de santé au travail, souvent confrontés à des cas d'exposition professionnelle.

1) Physiopathologie :

La maladie est causée par des mycobactéries du complexe *tuberculosis*, regroupant majoritairement *Mycobacterium tuberculosis* (aussi appelé bacille de Koch), dont le seul réservoir est humain, mais aussi *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium africanum* [73]. Ces bacilles sont acido-alcool-résistants, leur métabolisme aérobie strict et leur croissance lente.

La transmission de la tuberculose se fait par inhalation de particules infectieuses, appelées gouttelettes de Pflügge, émises par un patient atteint de tuberculose pulmonaire ou laryngée, particulièrement lors d'un effort de toux, d'éternuement ou de vocalisation.

Le bacille pénètre ensuite dans les alvéoles pulmonaires, où, phagocyté par les macrophages, il entraîne une réaction inflammatoire locale, qui aboutit à la formation d'un granulome de cellules épithélioïdes. Ces granulomes évoluent ensuite, soit vers la cicatrisation avec fibrose, soit, si la réponse immunitaire est dépassée, vers la nécrose caséuse, favorisant la dissémination par voie endo-bronchique.

Certains macrophages infectés peuvent migrer dans le système lymphatique vers des ganglions, créant un complexe ganglio-pulmonaire correspondant à la primo-infection tuberculeuse [73]. Une dissémination hématogène peut intervenir dès ce stade, particulièrement chez l'immunodéprimé, provoquant l'apparition de formes extra-pulmonaires.

2) Formes cliniques :

- La première étape de l'histoire naturelle de la tuberculose, la primo-infection, est le plus souvent asymptomatique (une fièvre modérée voire une discrète altération de l'état général sont possible). Le seul outil diagnostique de cette primo-infection est la mise en évidence de la réaction immunitaire spécifique. Cette dernière se manifeste alors par une positivité de l'intradermo réaction (IDR) à la tuberculine ou une positivité des tests immunologiques de détection de l'interféron gamma [74].

L'évolution de la primo-infection conduit dans 90% des cas à un contrôle de l'infection, c'est l'infection tuberculeuse latente, et dans 10% des cas à la tuberculose maladie.

- L'infection tuberculeuse latente : Asymptomatique, elle ne se détecte que par le virage des réactions tuberculiques cutanées et la positivité d'un des tests de détection de l'interféron gamma. On estime que ce stade concerne un tiers de la population mondiale. Il n'y a aucun risque de transmission de la tuberculose à ce stade. Les traitements anti-tuberculeux y sont néanmoins actifs.
- Le passage de l'infection tuberculeuse latente à la tuberculose maladie résulte d'une rupture de l'équilibre entre la réplication bacillaire et son contrôle par la réponse immunitaire, avec un affaiblissement de cette dernière [74]. Il dépend essentiellement des caractéristiques du sujet contact avec un risque plus important dans les cas suivants : âges extrêmes, malnutrition, immunodépression (par maladie : la tuberculose est une des principales causes de décès chez les patients VIH ; ou par traitement : immunosuppresseurs), alcoolisme, diabète, insuffisance rénale, toxicomanie...

La tuberculose maladie peut prendre plusieurs formes :

- La tuberculose pulmonaire commune : Dissémination par voie bronchique des bacilles, elle associe des signes respiratoires : toux, hémoptysie, douleurs thoraciques, dyspnée, et des signes généraux : fièvre, altération de l'état général avec amaigrissement et asthénie, sueurs nocturnes.
- La miliaire tuberculeuse : Dissémination hémotogène du bacille : se caractérise par l'apparition de multiples granulomes dont les formes cliniques vont de l'altération de l'état général avec fièvre et dyspnée aux signes neuroméningés et au syndrome de détresse respiratoire aiguë.
- Les formes extra pulmonaires : Dissémination par voie hémotogène ou lymphatique : tuberculose ganglionnaire, tuberculose osseuse (l'atteinte vertébrale est appelée mal de Pott avec formation d'abcès para vertébraux voire d'épidurite avec risque de compression médullaire), pleurésies et péricardites tuberculeuses, méningites tuberculeuses, atteintes laryngées, hépatiques, spléniques, urogénitales ou encore surrénaliennes [75] peuvent être retrouvées.

3) Diagnostic :

a) Radiologique :

La radiographie pulmonaire est souvent évocatrice mais peut parfois être normale. En cas de primo-infection tuberculeuse, on peut retrouver un nodule pulmonaire ou une adénopathie médiastinale/hilaire. En cas de tuberculose pulmonaire les images sont plus spécifiques : infiltrats des sommets, asymétriques, parfois excavés ; caverne en cas de foyer de nécrose caséuse ; nodule isolé. En cas de tuberculose miliaire on retrouve de multiples lésions

miconodulaires diffuses. Le scanner peut être utile en cas de formes complexes ou de recherches de formes extra-pulmonaires.

b) Bactériologique :

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de la bactérie à l'examen microscopique direct ou après culture.

Les prélèvements sont ceux de l'expectoration spontanée matinale ou induite. En cas de difficulté la recherche peut être menée sur le contenu gastrique par tubage gastrique réalisé au réveil, à jeun avant le lever. En cas de prélèvements négatifs la recherche peut être menée sur des sécrétions bronchiques distales prélevées par fibroscopie bronchique ou par lavage broncho alvéolaire [75].

En cas de suspicion de tuberculose extra pulmonaire la nature du prélèvement dépend de la localisation : ponction lombaire en cas de suspicion de méningite tuberculeuse, hémocultures, ponction ganglionnaire...

L'examen microscopique repose sur la mise en évidence du caractère acido-alcool-résistant des mycobactéries puis sur la culture avec mise en évidence du bacille.

Une détection du bacille par PCR est également de plus en plus réalisée et recommandée en première intention par l'OMS.

c) Histologique :

La découverte d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse sur un prélèvement (biopsie ganglionnaire, osseuse...) oriente vers le diagnostic de tuberculose.

d) Diagnostic indirect :

1) IDR à la tuberculine :

Injection de 0,1mL de tuberculine par voie intradermique sur la face antérieure de l'avant-bras avec lecture 72h plus tard en mesurant le diamètre d'induration en mm. Un diamètre supérieur à 10 mm (ou 5 mm chez l'immunodéprimé) traduit une infection tuberculeuse latente ou maladie. Attention en cas de vaccination récente, le diamètre peut être supérieur à 10 mm.

2) Tests de détection de l'interféron gamma:

Basés sur la mesure de la réponse cellulaire T par la production d'interféron gamma spécifique d'un antigène de *Mycobacterium tuberculosis*, sur un prélèvement sanguin [75]. Non modifié par la vaccination et très sensible, ils sont utilisés pour le dépistage des formes latentes.

4) Prise en charge thérapeutique :

L'objectif du traitement de la tuberculose est multiple :

- Eradiquer l'infection à mycobactéries
- Prévenir l'émergence de résistance
- Eviter les rechutes et la dissémination

A ces fins, une quadri-antibiothérapie est préconisée pour le traitement curatif de la tuberculose. Il existe plusieurs schémas thérapeutiques selon les indications et les formes de la maladie, le schéma le plus courant dans le cadre de la tuberculose maladie associe l'isoniazide et la rifampicine pendant 6 mois, associés pendant les 2 premiers mois du traitement à l'éthambutol et à la pyrazinamide [75].

Une surveillance de l'efficacité et de la tolérance du traitement doit être instituée tout au long de la période thérapeutique, en particulier compte tenu des effets secondaires de ces traitements (risques hépatique, rénal, ophtalmologique) et du risque d'émergence de mutants résistants.

Concernant l'infection tuberculeuse latente, le traitement est, en France, surtout mis en place pour maîtriser l'épidémie tuberculeuse (certaines indications imposent un traitement : âges extrêmes, immunodépression...). Plusieurs schémas thérapeutiques sont utilisés, le plus fréquent associant la rifampicine et l'isoniazide durant 3 mois.

5) Prévention :

La prévention de la tuberculose repose sur la vaccination et la prise en charge des sujets atteints.

a) La vaccination :

Elle repose sur l'administration par voie intradermique du bacille de Calmette et Guérin (BCG), souche vivante atténuée de *Mycobacterium bovis*. Son efficacité a été évaluée à 50% pour les formes pulmonaires et 80% pour les formes disséminées [75]. L'obligation vaccinale des enfants et adolescents a été levée en 2007, mais reste obligatoire pour les personnels et étudiants des professions sanitaires et sociales. La vaccination est fortement recommandée pour les enfants à risque (venant d'un pays de forte endémie ou dont l'un des parents en est originaire, antécédents familiaux de tuberculose, enfant résidant en Ile-de-France ou Guyane...)

Le vaccin est contre-indiqué en cas de déficits immunitaires. Une suppuration locale ou une adénite (« BCG-ite ») est l'effet secondaire le plus fréquent.

b) Prévention en présence d'un cas :

Tout malade atteint de tuberculose pulmonaire doit être hospitalisé et placé en isolement respiratoire jusqu'à négativation de l'examen direct des prélèvements respiratoires (après 10 à 20 jours de traitement).

Un signalement doit alors être fait auprès du CLAT (Centre de Lutte Antituberculeuse) local qui effectue une enquête pour rechercher dans l'entourage du patient les cas secondaires et le cas « source », qui seront alors dépistés et pris en charge.

Toute tuberculose doit être déclarée auprès de l'ARS, la tuberculose étant une maladie à déclaration obligatoire en France.

6) Epidémiologie :

La tuberculose est la deuxième cause de décès par maladie infectieuse dans le monde avec près de 1,4 millions de décès par an [73]. Les pays en voie de développement sont les plus touchés (Inde, Chine, Indonésie, Bangladesh... et le continent africain où l'incidence est la plus forte) ce qui en fait une maladie touchant principalement une population précaire. On estime qu'un tiers de la population mondiale aurait été en contact avec la bactérie.

En France, malgré une forte baisse de l'incidence à la fin du XXème siècle, il persiste des disparités selon les zones géographiques et le niveau socio-économique. Environ 5000 cas par an sont déclarés en France avec une incidence plus élevée en île de France et en Guyane et dans les populations précaires. L'apparition de mycobactéries multi-résistantes est également un facteur empêchant la diminution de l'incidence de cette maladie.

En France, l'InVS publie chaque année un rapport sur l'épidémiologie de la tuberculose en France à partir des cas déclarés [76].

a) Prévalence et incidence :

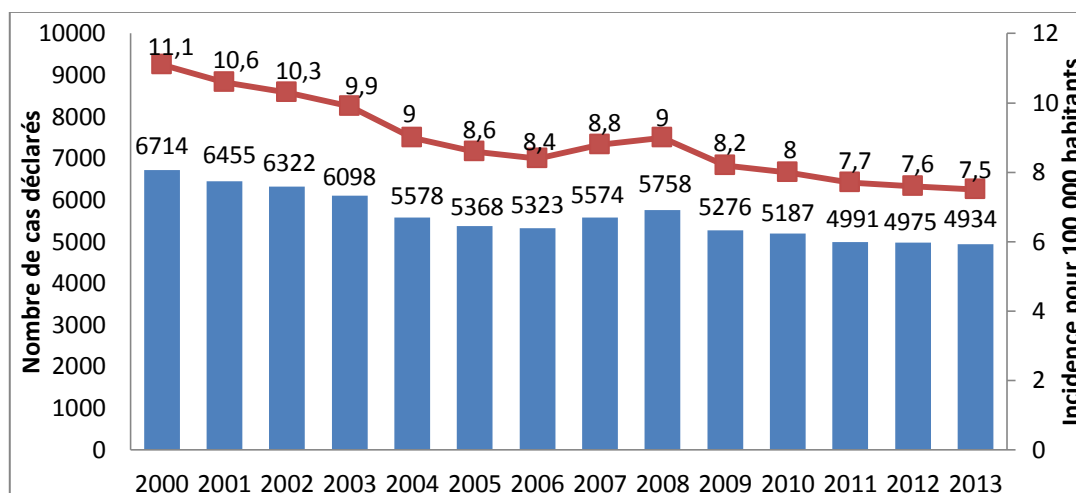


Figure 3 : Prévalence et incidence des cas de tuberculose déclarés en France (extrait des données de l'InVS [76])

Concernant l'âge, les jeunes adultes et les sujets âgés sont majoritairement touchés, avec une prédominance d'hommes.

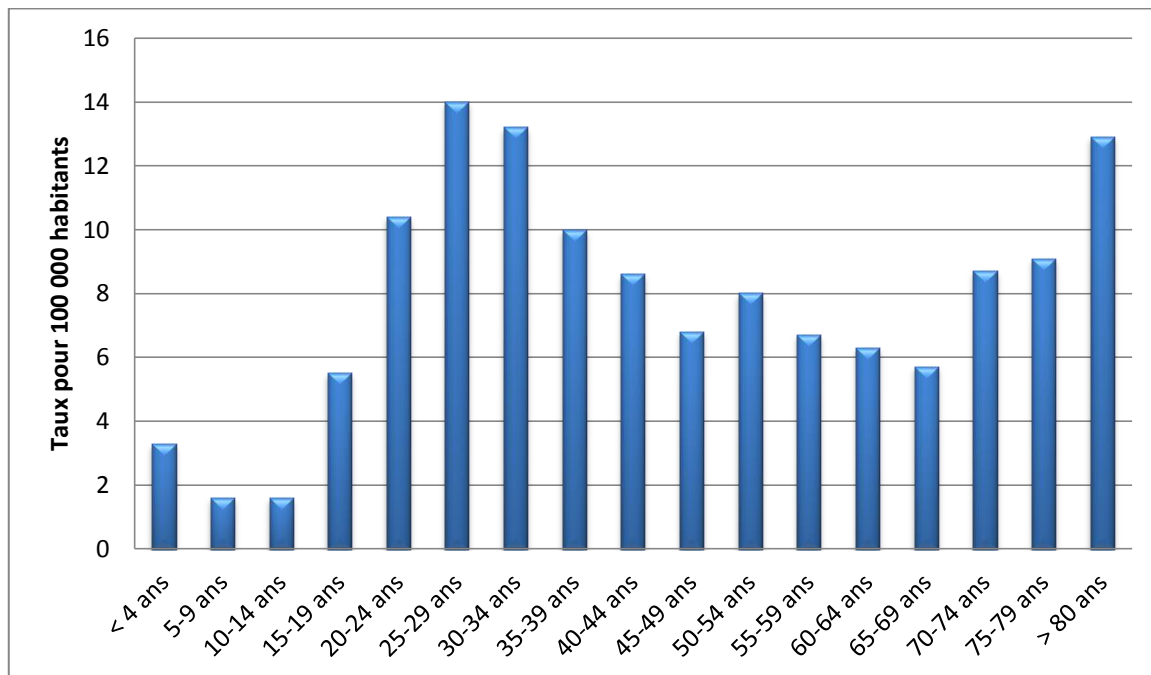


Figure 4 : Répartition des cas de tuberculose déclarés en France en 2013 selon les classes d'âge (extrait des données InVS [76])

b) Autres caractéristiques :

En 2013, sur les 4934 cas déclarés, on retrouve 3579 formes pulmonaires (soit 72,5%) et 1334 formes extrapulmonaires (soit 27%). En 2012 la répartition est identique.

Le pourcentage de cas de tuberculoses déclarés chez des personnes immunodéprimées n'est pas renseigné dans le rapport de l'InVS.

L'incidence est plus élevée en Guyane (18,1/100 000 hab.), en île de France (14,7/100 000 hab.) et à Mayotte (13,6/100 000 hab.) que dans les autres régions française (incidence <7,5/100 000 hab.)

En 2013, 14% des cas de tuberculose maladie déclarés se sont déclarés chez des personnes vivant en collectivité (centres d'hébergement collectif, établissements pénitentiaires, établissements pour personnes âgées...) et 5,4% chez des personnes sans domicile fixe.

Plus de la moitié des cas déclarés (2566 sur 4934 cas) ont atteint des personnes nées en dehors de France.

B) Tuberculose et anti-TNF alpha :

Dès les premières années d'utilisation des anti-TNF alpha la survenue de cas de tuberculose, souvent sévères, ont amené les sociétés savantes à étudier ce risque et à mettre en place une politique de dépistage et de prévention.

1) Physiopathologie de l'infection tuberculeuse sous anti-TNF alpha :

Dans un premier temps, l'inhalation du Bacille de Koch (BK) par voie respiratoire entraîne la mise en jeu de l'immunité innée [77]. Cette dernière correspond à la phagocytose des BK par les macrophages. Lorsque cette étape ne permet pas l'éradication de tous les bacilles, l'immunité dite adaptative entre en jeu. Les bacilles qui ne sont pas éliminés sont phagocytés par les cellules dendritiques qui migrent dans les ganglions lymphatiques régionaux où elles présentent l'antigène aux lymphocytes CD4 et CD8 qui vont être activés [78]. Ces lymphocytes ainsi activés affluent sur le site de l'infection et s'opposent à la dissémination du BK grâce à la formation du granulome, avec la production d'interféron gamma et de TNF alpha, cytokine très impliquée dans la formation et le maintien du granulome. Ainsi, la plupart des sujets infectés hébergent durablement les BK à l'état quiescent dans ce granulome, c'est la tuberculose latente.

Quand le système immunitaire ne parvient plus à maîtriser l'infection, par exemple à l'occasion de l'introduction d'un traitement immunosuppresseur, le granulome ne peut plus être maintenu et la dissémination du bacille a lieu, c'est la tuberculose maladie.

On comprend ainsi, vu le rôle majeur du TNF alpha dans la formation et le maintien du granulome, que l'introduction d'un traitement anti-TNF alpha favorise la dissémination du BK.

2) Données de la littérature :

La première alerte a été lancée en 2001 par Keane et al. [79] qui, sur une période entre 1998 et 2001, a relevé 70 cas de tuberculose sous anti-TNF alpha, quasi exclusivement dans des pays de faible endémicité. Le délai moyen de survenue était de 12 semaines, laissant supposer une réactivation de la maladie à l'introduction du traitement. Dans plus de la moitié des cas la localisation était extra-pulmonaire avec parfois des localisations rares (urogénitales, digestives, méningées...) et une mortalité importante avec 12 décès rapportés.

Depuis 2001, une littérature abondante a confirmé ce risque. Nous citerons une revue de la littérature française de 2011 [80] qui, après avoir sélectionné 14 articles, retrouve les mêmes conclusions tirées à partir de l'article de Keane et al. En effet, plus de la moitié des tuberculoses surviennent lors de la première année de traitement, avec 60% de localisations extra-pulmonaires et une mortalité 10 à 20 fois supérieure à la tuberculose commune.

Ces constatations ont amené les sociétés savantes à mener des études afin d'émettre des recommandations pour les prescripteurs. Ainsi, le groupe français RATIO a mené une étude cas-témoin entre 2004 et 2007 afin de comparer l'incidence de la tuberculose entre les patients sous anti-TNF alpha et la population générale [18]. Les résultats montrent une incidence globale de la tuberculose sous anti-TNF alpha de 116.7/100 000 habitants soit un risque augmenté de 12.2 fois par rapport à la population générale. Les résultats montrent par ailleurs un risque plus important pour l'infliximab (18.6 fois) et l'adalimumab (29.3 fois)

que pour l'étanercept, récepteur soluble (1.8 fois). Les autres facteurs de risque retrouvés étaient l'âge, la première année du traitement et être originaire d'une zone d'endémie tuberculeuse. Le registre britannique fait état des mêmes résultats dans une étude de 2010 [81].

3) Les recommandations :

Les résultats de ces études ont abouti rapidement à des recommandations destinées aux prescripteurs des anti-TNF alpha pour le dépistage et la prévention des sujets à risque. L'objectif étant de dépister et traiter une tuberculose latente ou active avant l'introduction du traitement. En France l'ANSM (anciennement AFSSAPS) [82] et le CRI [83] ont émis des recommandations :

- Dépistage des sujets à risque :
 - Interrogatoire : vaccinations anciennes par le BCG, résultats ancien d'IDR, notion de contagé ou d'exposition, antécédents personnels de tuberculose, notion de traitement anti-tuberculeux antérieur

 - Recherche de signes cliniques de tuberculose généraux, pulmonaires ou extra-pulmonaires

 - Radiographie pulmonaire à la recherche de séquelles tuberculeuses notamment

 - Dosage de l'interféron gamma ou IDR (seuil de positivité de 5 mm)

- En cas de découverte de tuberculose latente : traitement préventif anti-tuberculeux par rifampicine et isoniazide pendant 3 mois dont au moins 3 semaines avant la première injection d'anti-TNF alpha.

- En cas de tuberculose active : traitement complet de la maladie par quadrithérapie antituberculeuse pendant 6 à 12 mois selon la localisation. Il n'est pas recommandé de débiter le traitement anti-TNF alpha avant la fin du traitement anti-tuberculeux.

4) Limites des recommandations :

La mise en place de ces recommandations a rapidement permis une diminution du nombre de tuberculoses sous anti-TNF alpha avec un retour à une incidence normale [84].

Néanmoins, le risque de tuberculose reste présent sous anti-TNF alpha. Ainsi le groupe RATIO rapporte 37 cas de tuberculose survenus en France sous anti-TNF alpha malgré l'application des recommandations [85]. Ces cas peuvent s'expliquer par un manque de sensibilité des tests de dépistage, notamment l'IDR, mais aussi par le risque de contracter l'infection durant le traitement par anti-TNF alpha en cas de contagé.

Ainsi, les patients exposés, notamment sur leur lieu de travail, sont à risque plus important de tuberculose que les salariés ne prenant pas d'anti-TNF alpha, et ce malgré le dépistage effectué à l'instauration du traitement.

C) Tuberculose professionnelle :

En France, les services de santé au travail sont régulièrement sollicités, tant sur l'évaluation du risque que sur la surveillance médicale des salariés exposés ou sur la conduite à tenir en cas de contact avec un sujet ou collègue malade [86]. La tuberculose est ainsi un sujet central et d'actualité en prévention de la santé au travail.

1) Tuberculose : Maladie professionnelle :

En France, la tuberculose est reconnue comme maladie professionnelle pour les personnels de soins, de laboratoire, d'entretien, de service ou des services sociaux, dans le régime général de la Sécurité Sociale (tableau n°40). Ce tableau prend en charge non seulement les tuberculoses maladie mais aussi les primo-infections depuis 1998.

Ainsi en 2013, 39 tuberculoses ont été déclarés, 62 en 2012. Ces chiffres ne prennent en compte que les salariés du secteur privé. Le mode de prise en charge est différent pour la fonction publique hospitalière où on parle d'imputabilité au service reconnue après expertise par les commissions de réforme. Ainsi, il n'existe pas de recueil centralisé des cas de tuberculose pour la fonction publique hospitalière, ne permettant donc pas de connaître le nombre de tuberculose professionnelle dans les hôpitaux publics. De même, la situation des personnels de santé libéraux n'est pas connue. Malgré tout, les cas déclarés en maladie professionnelle dans le secteur privé sont le témoin de l'existence du risque de tuberculose professionnelle.

2) Données de la littérature :

La littérature est particulièrement abondante sur le sujet. Ainsi une recherche bibliographique effectuée à partir de la base de données Pubmed avec les termes MeSH « occupational AND tuberculosis » retrouve 2893 résultats dont 775 sur les 10 dernières années. La littérature sur le sujet émane d'équipes de nationalité très diverses : européenne, américaines, asiatiques ou africaines, rendant compte de l'importance de la problématique.

Il est néanmoins difficile de retrouver des données épidémiologiques sur la tuberculose chez les professionnels exposés en France. En 2005, la notion de profession à caractère sanitaire était retrouvée dans 244 cas de tuberculose déclarés à l'INVS, soit 4,54% des cas de tuberculose en France cette année-là. Les chiffres étaient similaires l'année suivante avec 256 cas. En 2008, 191 cas de tuberculose ont été déclarés chez des salariés d'établissements de santé ou travaillant au contact d'enfant de moins de 15 ans [87]. Depuis ces données de 2008, les rapports de l'InVS n'indiquent pas de données épidémiologiques sur la tuberculose professionnelle en France.

Dans son rapport de 2011, le Haut Conseil de la Santé Publique a tenté d'estimer l'incidence de la tuberculose maladie chez les professionnels de la santé. Il cite par exemple un rapport d'une étude menée sur les infirmières de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris qui

retrouvait une incidence de la maladie de 17,3 pour 100 000 habitants chez ces infirmières soit deux à trois fois supérieure à l'incidence des femmes françaises de même classe d'âge.

Ce même rapport cite deux études internationales dont les résultats concordent avec les données françaises c'est-à-dire que l'incidence de la tuberculose maladie chez les professionnels de santé est deux à trois fois supérieure à l'incidence dans la population générale au même âge [88].

3) Les salariés concernés :

- Etablissements de santé et assimilés : sont concernés les salariés travaillant en contact avec les malades (unités de soins des hôpitaux et cliniques) et les produits biologiques (services médico-techniques : laboratoires, radiologie...)
- Etablissements et services médico-sociaux : personnels des maisons de retraites, foyers sociaux,...
- Etablissements pénitentiaires : gardiens de prison...
- Thanatopracteurs (pompes funèbres) [89]
- Ambulanciers
- Personnels des abattoirs et zoos (mycobacterium bovis...)

4) Un risque sous-estimé par les professionnels exposés :

Deux études françaises, récentes, effectuées chez des personnels d'établissement de soins, retrouvent une sous-estimation du risque tuberculeux en milieu de travail [90,91]. On retrouve par exemple, en cas de contact avec un patient contagieux, un faible rendement des campagnes de dépistage avec un nombre important de perdus de vue. On retrouve dans les 2 études un retard diagnostique en cas de tuberculose, mettant en évidence un manque de sensibilisation des professionnels vis-à-vis de la tuberculose, par exemple en cas de toux prolongée. Par ailleurs les études ont retrouvées des difficultés de dépistage à l'embauche et un manque de suivi par la médecine du travail vis-à-vis du risque tuberculeux.

Nous pouvons donc dire que malgré la connaissance du risque et l'efficacité des mesures de prévention, la tuberculose professionnelle reste sous-estimée par les professionnels exposés.

5) La surveillance médicale :

- A l'embauche :
 - Recueil des antécédents tuberculeux et résultats précédents des IDR ou dosage des tests d'interféron gamma
 - Examen clinique de référence
 - Cliché radiologique pulmonaire datant de moins de 3 mois obligatoire pour la fonction publique hospitalière

-Dosage de l'interféron gamma ou IDR avec mesure de l'induration datant de moins de 3 mois (sert de référence et élimine une infection tuberculeuse: si l'IDR est <5mm sans preuve de vaccination, celle-ci doit être faite, si l'IDR est >15mm, il faut rechercher une tuberculose maladie ou une primo-infection).

➤ Vaccination des personnels exposés par le BCG :

En France, une obligation de vaccination par le BCG persiste pour les professionnels de soins et étudiants des carrières sanitaires et sociales. Cette obligation persiste malgré l'efficacité discutée du BCG, en particulier pour les formes pulmonaires, avec une efficacité estimée à 50% [92]. Dans de nombreux pays l'obligation vaccinale des personnels de soins n'est pas instituée. Ces données ont amené le Haut Conseil de la Santé Publique à donner un avis en mars 2010 recommandant la levée de l'obligation vaccinale pour tous les personnels sauf ceux en contact répétés avec les patients tuberculeux et les personnels de laboratoire travaillant sur les cultures de BK. La réglementation n'a cependant pas été modifiée à l'heure actuelle.

➤ Le suivi médical :

Le médecin du travail évalue le risque d'exposition professionnelle à la tuberculose et organise la surveillance médicale selon le résultat de cette évaluation.

Un risque élevé (exposition à plus de 5 patients bacillifères par an) impose une surveillance clinique, radiologique et un test de détection de l'interféron ou un IDR tous les 2 ans. Pour les autres salariés, les modalités de la surveillance médicale sont laissées à l'appréciation du médecin du travail [93].

➤ La place des tests de détection de la production d'Interféron Gamma :

Dès 2006, la HAS émet des recommandations pour l'utilisation des tests de détection de l'interféron gamma [94]. Il est ainsi recommandé d'utiliser, entre autres indications, ces tests lors de l'embauche des salariés exposés, ou lors de l'enquête autour d'un cas, en remplacement de l'IDR.

Dans un rapport de 2011, le Haut Conseil de la Santé Publique a émis des recommandations concernant l'utilisation de ces tests, confirmant leur utilisation pour ces indications [88]. Les arguments retrouvés sont: une meilleure efficacité de ces tests pour dépister une infection tuberculeuse latente et une meilleure spécificité en comparaison avec l'IDR chez des personnes vaccinées par le BCG (les personnels de soins ont souvent été plusieurs fois vaccinés). De plus, on retrouve une meilleure adhésion des salariés, soumis à la répétition des IDR pendant leur carrière, avec les tests de détection de l'interféron gamma (un seul rendez-vous au lieu de deux pour l'IDR (réalisation et lecture), un prélèvement sanguin au lieu d'une injection intradermique).

6) Les mesures de prévention de la transmission :

En présence d'un cas suspecté de tuberculose, des mesures de prévention de la transmission aérienne doivent être prises. Elles visent à empêcher l'inhalation d'aérosols de particules et de gouttelettes contaminées en suspension dans l'air par les soignants et visiteurs. Ces mesures comprennent :

- Un isolement respiratoire du malade suspecté contagieux : chambre seule, porte fermée, sans sorties du malade (ou limitées, avec un masque chirurgical).
- Le port d'un demi-masque jetable pour les soignants et visiteurs, de type FFP2.
- Cet isolement respiratoire est maintenu jusqu'à ce que le malade ne soit plus contagieux (en moyenne une quinzaine de jours) c'est-à-dire lorsque l'examen direct des sécrétions ne retrouve plus de BK.

7) Conduite à tenir en présence d'un cas de tuberculose professionnelle :

- **Signalement :**
Tout cas de tuberculose doit être signalé, en même temps qu'à l'ARS (maladie à déclaration obligatoire), au centre de lutte antituberculeux (CLAT) du département. Ce dernier débute alors l'enquête dans les jours qui suivent.
- **L'enquête :**
Le médecin du travail informé d'un cas de tuberculose s'assurera auprès du CLAT que celui-ci est informé, puis l'enquête et l'organisation du dépistage des sujets contacts doit alors être le fruit d'une collaboration étroite entre le CLAT et le médecin du travail [94]. Les salariés de l'entreprise sont informés, de même que le chef d'entreprise, avec le respect du secret médical. Le médecin du travail, avec le CLAT, établit la liste des sujets contacts pour le personnel de l'entreprise mais aussi pour les personnels extérieurs (entretien, sous-traitance) et le public, qui seront contactés et suivis par le CLAT. La décision du nombre de personnes à dépister est prise conjointement par le CLAT et le médecin du travail en fonction du risque.
- **Le dépistage :**
Le CLAT organise le dépistage des sujets contacts en concertation avec le médecin du travail. Les visites et examens de dépistage seront réalisés, selon le contexte, soit par le médecin du travail, soit par le CLAT. Ces visites comprennent un examen clinique, une radiographie pulmonaire et un IDR (ou un test de détection de l'interféron gamma). Le suivi ultérieur (clinique, biologique et radiologique) sera déterminé et réalisé également en concertation.
- **La réparation :**
La tuberculose est prise en charge et indemnisée au titre des maladies professionnelles (tableau 40), en prenant en charge non seulement les tuberculoses maladie mais aussi les primo-infections.

D) Tuberculose professionnelle et traitement par anti-TNF alpha : un risque augmenté ?

Il est légitime, compte tenu de la fréquence de la tuberculose professionnelle, de se poser la question du risque chez un salarié sous anti-TNF alpha exposé régulièrement au Bacille de Koch sur son poste de travail.

Ma démarche d'évaluation de ce risque m'a conduit tout d'abord à rechercher des cas de tuberculose professionnelle chez des patients sous anti-TNF alpha. Les praticiens que j'ai interrogés, notamment au service de rhumatologie du CHD Vendée, n'avaient pas de tels cas parmi leurs patients. Aussi, j'ai analysé les données de la littérature. Malheureusement celle-ci est très pauvre sur le sujet, les études concernant la tuberculose sous anti-TNF alpha n'abordant que très peu le caractère professionnel d'une exposition au BK. Néanmoins, une étude de cas britannique de 2011 montre deux cas de tuberculose parmi des personnels de soins sur les cinq cas de tuberculose sous anti-TNF alpha décrits dans l'étude [96]. Les auteurs insistent ainsi sur l'importance du risque professionnel chez ces personnes. On peut également noter une autre étude de cas, allemande cette fois-ci, qui aborde le cas d'une tuberculose professionnelle sous corticoïdes [97]. Les auteurs s'interrogent sur la question de l'aptitude au poste chez cette patiente immunodéprimée et qui était exposée au BK sur son lieu de travail.

Compte tenu de la fréquence de la tuberculose en milieu de soins et du nombre croissant de salariés sous anti-TNF alpha, il ne serait pas surprenant de voir apparaître d'autres cas similaires à l'avenir. Ce risque doit donc, à mon avis, être pris en compte à la fois par le prescripteur lorsqu'il s'adresse à un patient exposé à la tuberculose sur son poste de travail, mais aussi et surtout par le médecin du travail qui doit prendre en compte ce facteur de risque dans l'appréciation de l'aptitude médicale au poste et qui doit rappeler au salarié et à l'employeur les mesures de prévention nécessaires.

Chapitre IV : Les autres infections sous anti-TNF alpha rencontrées en milieu professionnel

Hormis les cas de tuberculose et de légionellose, les résultats du groupe RATIO ont montré l'existence d'autres infections sous anti-TNF alpha en France (cf tableau 1 du chapitre I). Certaines de ces infections peuvent être contractées en milieu professionnel. Elles sont bien sûr bien beaucoup plus rares que la tuberculose et la légionellose mais doivent être connues des médecins assurant le suivi des patients sous anti-TNF alpha.

A) Viroses du groupe herpès :

Ces infections, lorsqu'elles interviennent sous anti-TNF alpha, concernent principalement les réactivations du VZV (zona) et les infections au cytomégalovirus (CMV). Le bilan pré-thérapeutique réalisé avant la mise en place du traitement comprend notamment une sérologie varicelle en l'absence d'antécédent. Une vaccination est alors réalisée si celle-ci est négative.

- Concernant l'exposition professionnelle au CMV, les données de la littérature retrouvent un risque augmenté pour le personnel de crèche, c'est-à-dire le personnel travaillant au contact des jeunes enfants [98]. Il n'y a, a priori, pas de sur risque pour le personnel de soins autre. En cas de sérologie négative, il convient de prendre en compte ce risque chez les salariés travaillant au contact des jeunes enfants, compte tenu de la sévérité potentielle d'une infection à CMV chez une personne immunodéprimée (lésions multi-viscérales sévères). Tout contact avec la salive des jeunes enfants devra être évité et une information claire devra être délivrée avec rappel des mesures de prévention.
- L'exposition professionnelle au virus varicelle zona (VZV) est quant à elle reconnue. Il existe un tableau de reconnaissance en maladie professionnelle (tableau 76 du régime général) des varicelles contractées par le personnel de soins au contact de malades contagieux. La littérature retrouve elle des arguments pour la contamination de soignants après contact avec des patients contagieux [99]. Ainsi les salariés sous anti-TNF alpha devront être informés des mesures de prévention à appliquer (éviction des sujets contagieux) s'ils doivent être exposés sur leur milieu de travail (personnel de soins).

B) Les zoonoses :

Les zoonoses sont des maladies infectieuses transmissibles de l'animal à l'homme. Les principales zoonoses retrouvées en milieu professionnel et pouvant être retrouvées chez des patients sous anti-TNF alpha sont : l'aspergillose, la cryptococcose, les salmonelloses ou encore la listériose.

Peu de données épidémiologiques sur ces infections en milieu professionnel existent du fait de l'absence de centralisation des données et d'une méconnaissance de ces pathologies, qui lorsque le diagnostic est fait, sont rarement reliées avec l'activité professionnelle. Il faut donc raisonner en termes d'exposition potentielle, mais qui, chez des personnes immunodéprimées, peut conduire à de graves infections, justifiant une prise en charge de ce risque.

Les salariés potentiellement exposés sont tous les travailleurs au contact d'animaux ou de leur environnement souillé (déjections...). Cela peut donc concerner par exemple les agriculteurs éleveurs, les vétérinaires, les personnels d'animalerie ou de parcs zoologiques, les garde-forestiers...

Il convient surtout de rappeler que ces infections sont exceptionnelles en milieu professionnel en comparaison avec la tuberculose et la légionellose. Elles doivent donc surtout faire l'objet d'une information avec, pour les rares patients sous anti-TNF alpha exposés, un rappel des mesures de prévention nécessaires.

1) Les aspergilloses :

Causée par un champignon microscopique (moisissure), du genre *Aspergillus*, cette infection se transmet par inhalation de spores survenant lors de la mise en suspension de poussières contaminées par ces moisissures (manipulation de foin, de grains, de compost...). Elle concerne donc principalement les agriculteurs. La forme clinique la plus fréquente est une forme allergique mais l'augmentation du nombre de personnes immunodéprimées, en particulier sous anti-TNF alpha, fait craindre une augmentation du nombre d'aspergillose invasive, pouvant conduire au décès. Ainsi ces salariés devront être informés du risque et des mesures de prévention (éviter toute activité avec manipulation entraînant la dispersion de poussières végétales (foin, compost...) ou porter un masque de type FFP2 au minimum).

2) La cryptococcose :

Causée par un champignon microscopique (levure), *Cryptococcus neoformans*, cette infection se transmet par inhalation de levures survenant lors de la mise en suspension de poussières contaminées par ce champignon. Ces levures sont surtout retrouvées dans les fientes d'oiseaux où elles se multiplient et peuvent survivre plusieurs années. Ainsi, les activités exposantes sont toutes celles entraînant la mise en suspension de poussières souillées par des fientes d'oiseaux (intervention ou nettoyage de bâtiments abritant des oiseaux, combles, greniers...). Pour les personnes immunodéprimées effectuant de tels travaux et se contaminant, la pathologie rencontrée peut être très sévère avec atteinte du système nerveux central. Aussi, après information du risque, ces salariés devront éviter tout type d'activité exposant à ce risque, et si exposition il y a, devront porter une protection respiratoire de type FFP2.

3) Les salmonelloses :

Causées par des bactéries du genre *Salmonella*, présentes dans le tube digestif et les déjections d'animaux infectés, cette infection se transmet uniquement par voie digestive. En milieu professionnel la contamination se fait en portant à la bouche des mains souillées. Cela peut concerner les éleveurs, les vétérinaires ou encore les ouvriers d'abattoirs. Les salariés sous anti-TNF alpha potentiellement exposés devront être informés du risque et il conviendra de leur rappeler les mesures générales de prévention (port de gants, lavage des mains, ne pas manger ni boire sur le lieu de travail...)

4) La listériose :

Causée par des bactéries du genre *Listeria*, elle se transmet principalement par ingestion de produits contaminés (fromages, charcuteries). Les rares expositions professionnelles rencontrées concernent le contact cutané avec des produits d'avortements ou de mise-bas d'animaux d'élevage [100]. Cela peut donc concerner les éleveurs ou les vétérinaires. Survenant chez un salarié sous anti-TNF alpha, l'infection peut être potentiellement sévère (atteinte du système nerveux central et des méninges). Cependant sa rareté dans le milieu professionnel conduit à la délivrance d'une simple information pour ces salariés exposés et d'un rappel des mesures de prévention, en évitant si possible la participation aux mises-bas et la manipulation des produits d'avortements des animaux.

Chapitre V : Discussion

Les chapitres précédents ont mis en évidence un risque infectieux professionnel bien présent pour les salariés sous anti-TNF alpha.

Ainsi, ce risque doit être connu par les professionnels de santé. Néanmoins, concerne-t-il un nombre de salariés important ou est-ce une population majoritairement exclue du monde du travail et donc non concernée ? Dans un premier temps, pour apprécier l'importance à donner à ce risque infectieux, j'ai essayé d'établir les caractéristiques démographiques et socio-professionnelles des patients sous anti-TNF alpha, à l'aide de l'étude d'une cohorte de patients du service de rhumatologie du CHD Vendée.

A) Caractéristiques de la population sous anti-TNF alpha : exemple d'une cohorte de patients du CHD Vendée :

Il n'existe pas de données nationales ou internationales sur les caractéristiques socio-professionnelles des patients sous anti-TNF alpha.

On estime en France le nombre de patients sous anti-TNF alpha à 71 000 personnes, uniquement pour les rhumatismes inflammatoires chroniques (environ autant de patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde que de patients traités pour des spondyloarthrites). Il faut donc ajouter à ce chiffre les patients traités pour les autres indications (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et psoriasis notamment). La population sous anti-TNF alpha en France est donc importante et le développement de ces molécules, avec l'apparition récente sur le marché du golimumab et du certolizumab pégol, ne va faire qu'accroître le nombre de personnes, et donc de salariés, sous traitement.

Afin d'avoir une estimation des caractéristiques de cette population, j'ai étudié une cohorte de patients correspondant aux patients sous anti-TNF alpha suivis par le CHD Vendée, dans le service de rhumatologie au 16 septembre 2014. Les données ont été recueillies par le biais du logiciel informatique de suivi des dossiers puis complétées par l'interrogatoire des médecins référents de chaque patient pour les données manquantes.

1) Pathologie :

Le service de rhumatologie du CHD Vendée suit 422 patients sous anti-TNF alpha. On retrouve majoritairement des spondyloarthrites : 229 cas soit 54,3%.

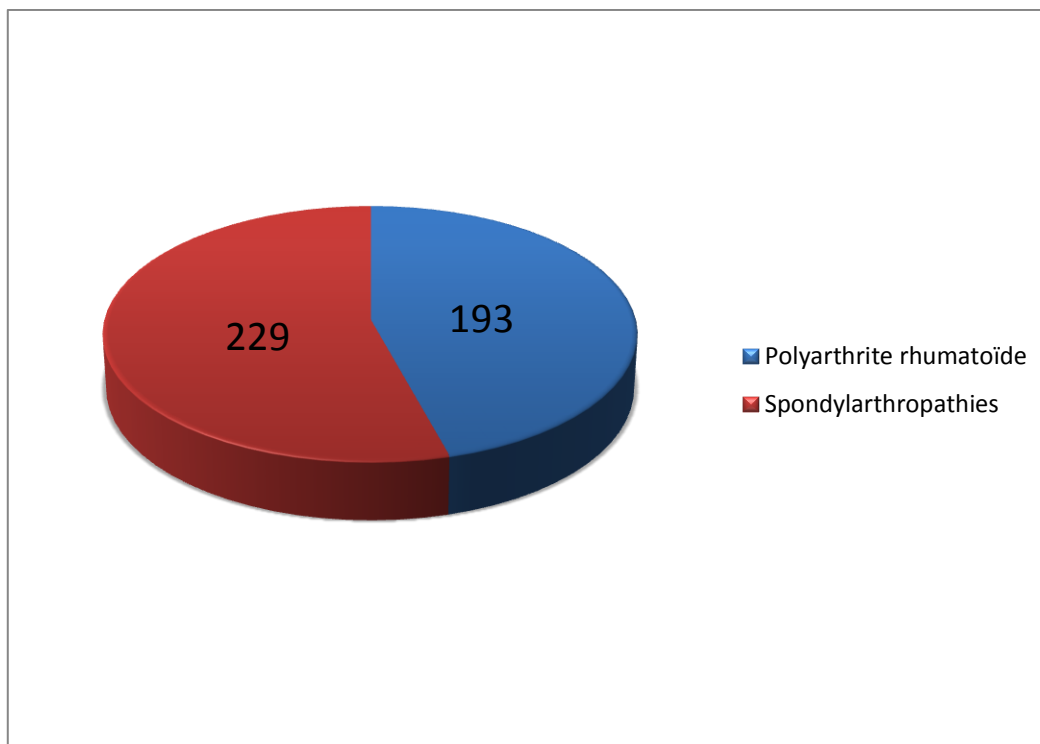


Figure 5: Nombre de patients sous anti-TNF alpha suivis au service de rhumatologie du CHD par pathologie

2) Traitement :

➤ Total des patients :

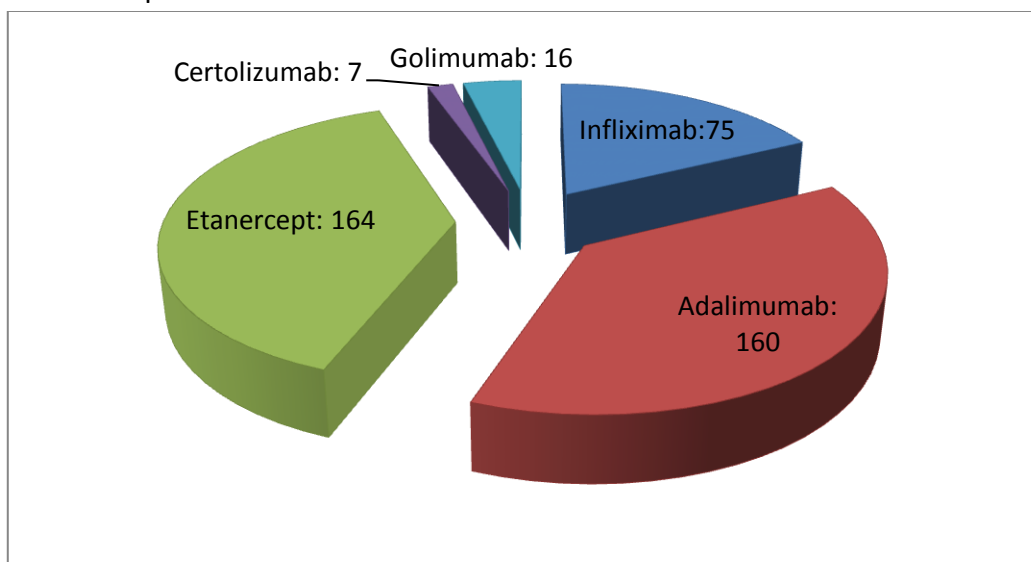


Figure 6: Nombre de patients sous anti-TNF alpha suivis au service de rhumatologie du CHD selon la molécule

L'étanercept est, avec l'adalimumab, la principale molécule prescrite (76,7% à elles deux). Le certolizumab et le golimumab sont des molécules récemment mises sur la marché ce qui explique le faible nombre de patients suivis pour l'instant. Concernant l'infliximab, son mode

d'administration (IV) peut expliquer le nombre moins important de patients traités par cette molécule.

Le détail par pathologie ne montre pas de différences notables :

➤ Polyarthrite rhumatoïde :

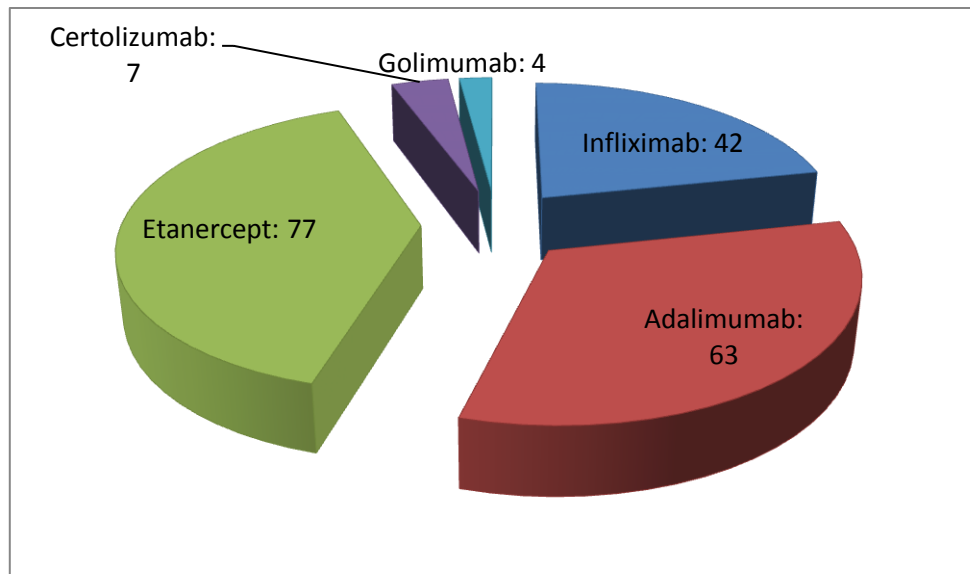


Figure 7: Nombre de patients sous anti-TNF alpha atteints de polyarthrite rhumatoïde suivis au service de rhumatologie du CHD selon la molécule

➤ Spondyloarthrites :

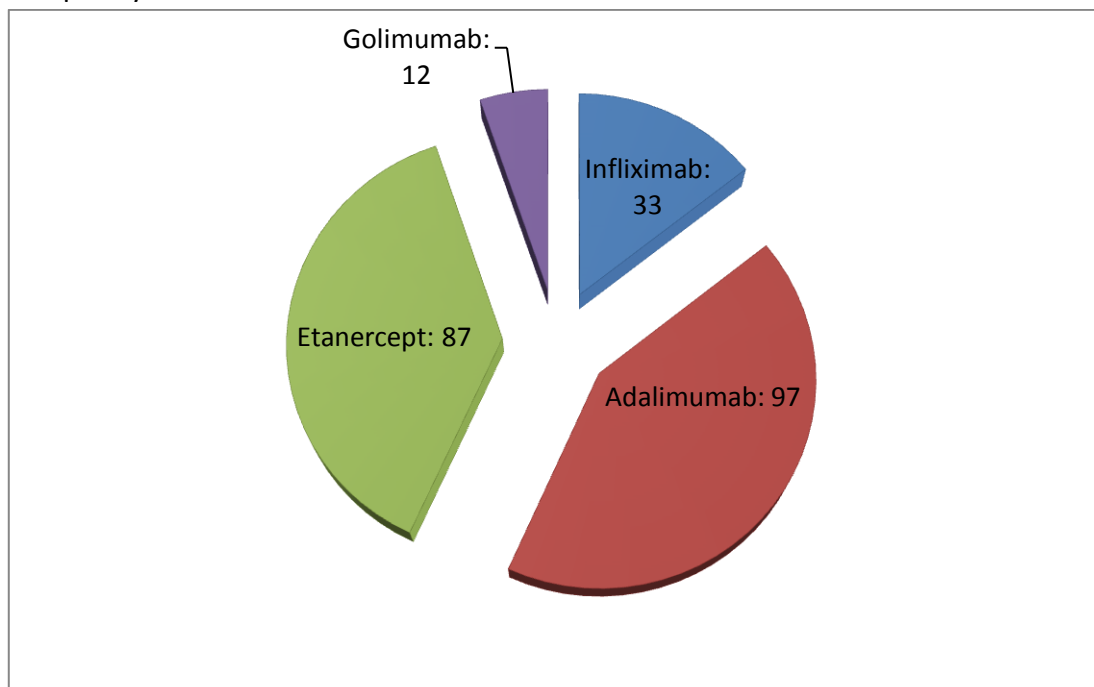


Figure 8: Nombre de patients sous anti-TNF alpha atteints de spondyloarthrites suivis au service de rhumatologie du CHD selon la molécule

3) Age et sexe :

➤ Total des patients :

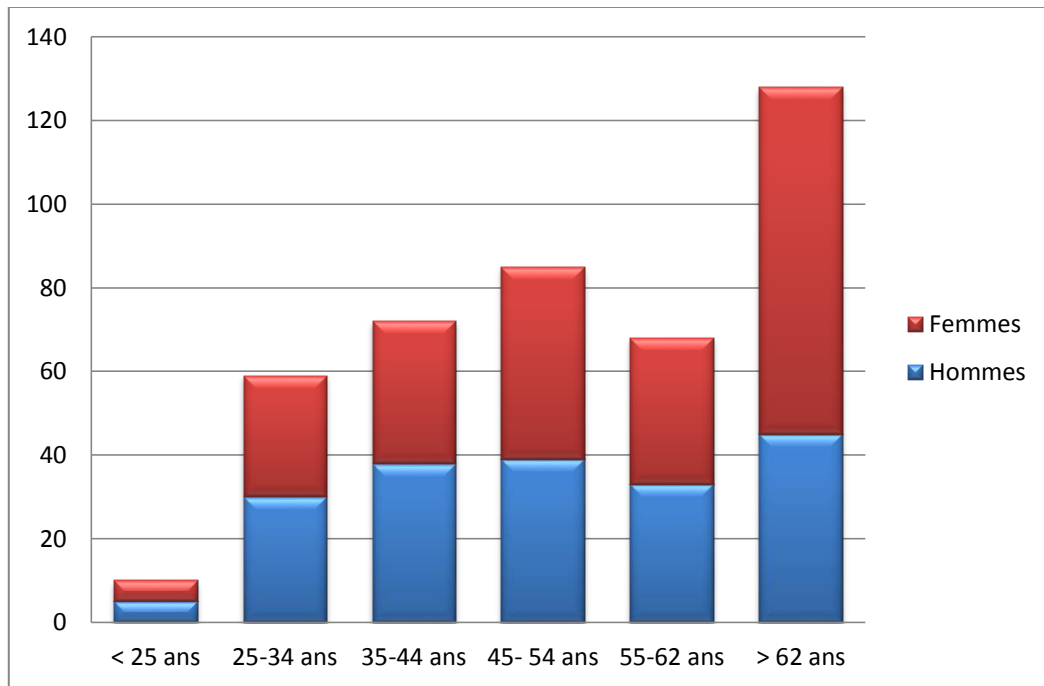


Figure 9: Age des patients sous anti-TNF alpha suivis par le service de rhumatologie du CHD

➤ Polyarthrite rhumatoïde :

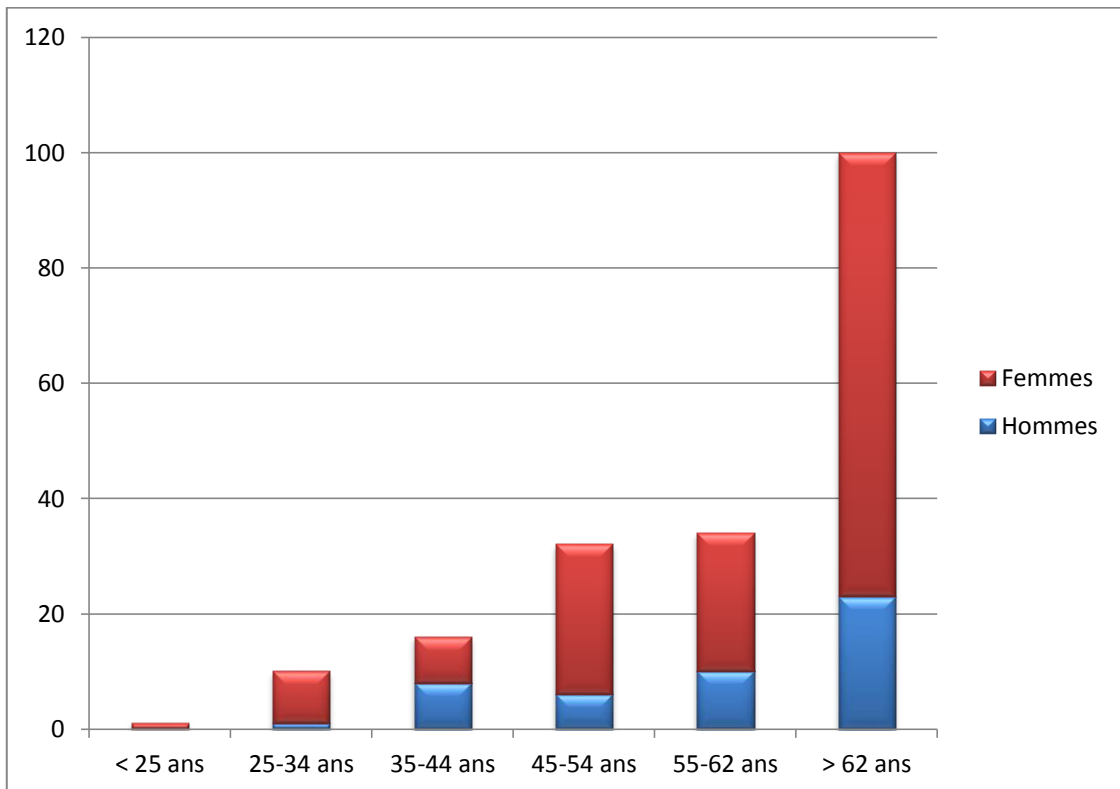


Figure 10: Age des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sous anti-TNF alpha suivis par le service de rhumatologie du CHD

➤ Spondyloarthrites :

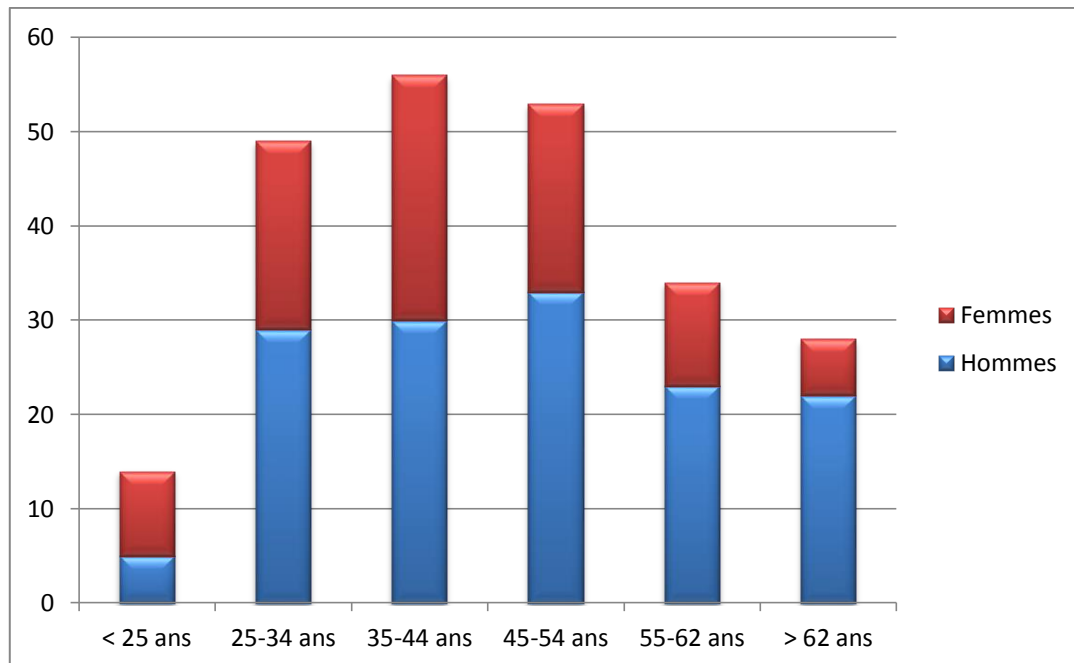


Figure 11: Age des patients atteints de spondyloarthrites sous anti-TNF alpha suivis par le service de rhumatologie du CHD

La majorité des patients (294 sur 422 soit 70% des patients) sont en âge d'exercer une activité professionnelle (<62 ans, âge légal de départ à la retraite).

Ceci est moins vrai pour la polyarthrite rhumatoïde (93 patients de moins de 62 ans sur 193 soit 48%) mais bien plus flagrant pour les spondyloarthrites (173 patients ont moins de 62 ans sur 201 soit 86%).

On peut supposer que la population suivie dans les services de gastro-entérologie (MICI) et dermatologie (psoriasis) suit les mêmes caractéristiques en termes d'âge que les spondyloarthrites mais il faudrait analyser les dossiers de ces patients.

4) Catégories socio-professionnelles :

L'étude des données sur les caractéristiques socio-professionnelles concerne les 294 patients en âge de travailler (âge <62ans). La profession des patients de la cohorte a été recueillie au moment de la prescription du traitement. Elle a donc possiblement pu évoluer durant la prise en charge : reclassement, changement de profession, invalidité, chômage, retraite...

Les catégories socio-professionnelles correspondent à la nomenclature de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE).

Dans 6 dossiers, soit 2% des patients suivis en âge de travailler, l'activité professionnelle n'a pu être retrouvée dans le dossier. Ainsi sur les 294 patients en âge de travailler de la

cohorte, l'activité professionnelle au moment de l'instauration du traitement a pu être retrouvée pour 288 d'entre eux.

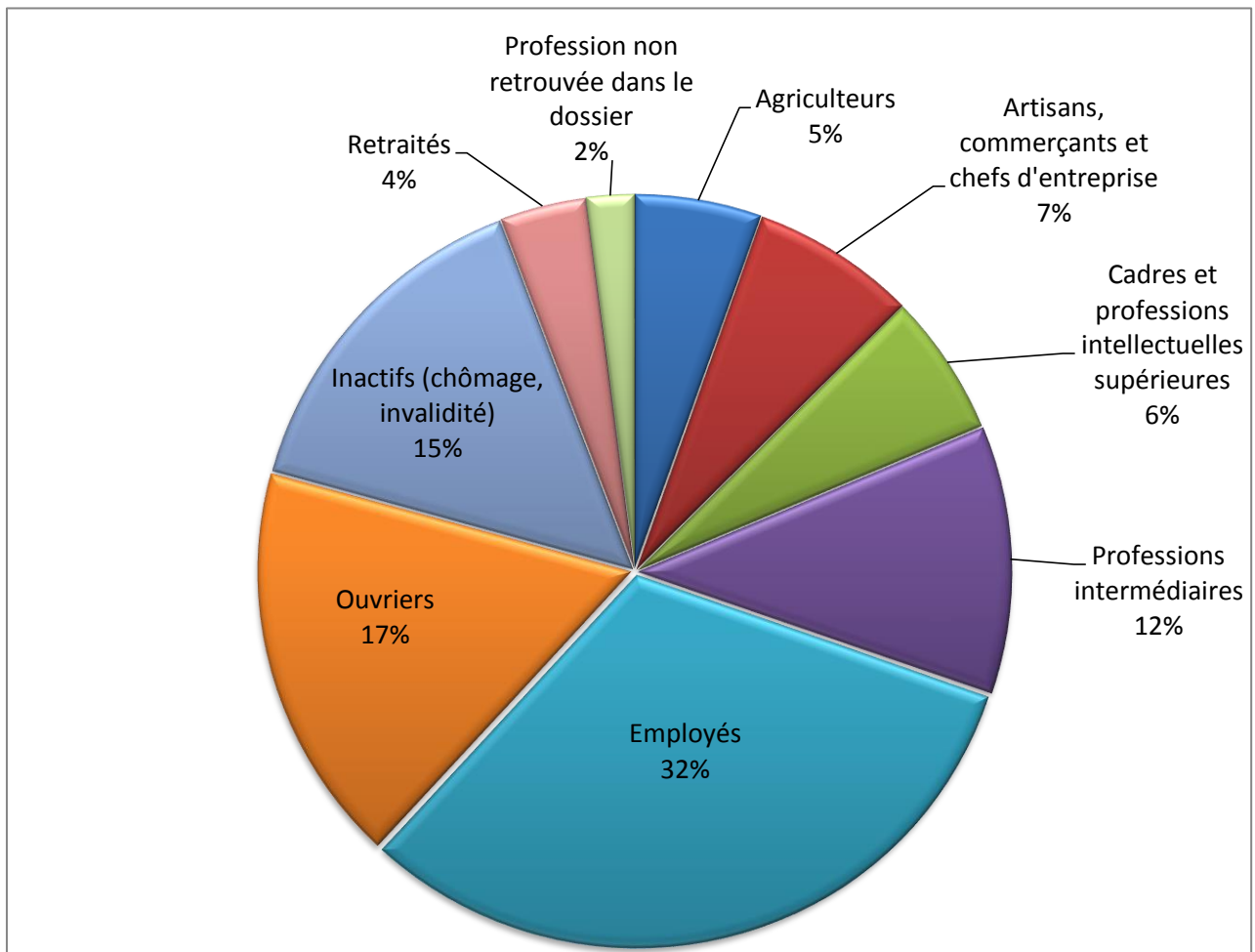


Figure 12: Catégories socio-professionnelles des patients âgés de 18 à 62 ans, sous anti-TNF alpha, suivis dans le service de rhumatologie du CHD Vendée, à l'instauration du traitement

Parmi les 288 patients dont la profession a été retrouvée, 44 sont inactifs (invalidité, chômage ou retraite anticipée) soit 15% et plus de 80 % exercent une profession.

Par comparaison, dans la population générale exerçant un emploi, en France, en 2013, on retrouve [101] :

- 2 % d'agriculteurs
- 6,2 % d'artisans, commerçants et chefs d'entreprise
- 17,5 % de cadres et professions intellectuelles supérieures
- 25,2 % de professions intermédiaires
- 28,3 % d'employés
- 20,6 % d'ouvriers

Les pourcentages dans notre cohorte retrouvent un nombre plus faibles de cadres et professions intellectuelles et un nombre plus important d'agriculteurs. Cela peut s'expliquer par de nombreux facteurs, tels que la population majoritairement rurale en Vendée par exemple.

5) Activités professionnelles exposantes à un risque infectieux :

Certaines professions parmi les salariés sous anti-TNF alpha de la cohorte sont particulièrement exposantes au risque infectieux retrouvé sous anti-TNF alpha. Ainsi, on retrouve, parmi les 288 patients de moins de 62 ans pour lesquels la profession a été retrouvée :

-23 membres du personnel soignant (infirmières, aides-soignantes...) (exposition à la tuberculose entre autres) soit 8% de ces patients

-2 plombiers, 3 employés en hôtellerie, 1 employée de piscine (exposition à la légionellose)

-14 patients travaillant avec des jeunes enfants (assistantes maternelles, aide maternelle, éducateurs...) (exposition au VZV, à l'herpès virus, au CMV) soit 4,9% de l'effectif

-16 salariés ou exploitants agricoles (exposition aux aspergillus, aux zoonoses...) soit 5,6% de ces patients

On retrouve également entre autres, exposés à un risque infectieux important : 1 employé de déchetterie, 1 technicien vétérinaire, 1 assistante dentaire, 1 ambulancière, 1 jardinier, 1 paysagiste, 9 ouvriers agro-alimentaires...

Au total, 74 patients sur les 288 pour lesquels la profession a été retrouvée sont potentiellement exposés sur leur lieu de travail à des agents infectieux pour lesquels le risque d'infections sous anti-TNF alpha est augmenté. Cela représente 25,7% de l'effectif pour lequel la profession a été retrouvée.

On peut donc voir, à travers l'exemple de cette cohorte de patients, que la population des patients sous anti-TNF alpha est une population majoritairement au travail, jeune pour les spondyloarthrites, et pouvant potentiellement être exposée au risque infectieux professionnel sous anti-TNF pour plus d'un quart des patients.

Ce risque doit-il cependant conduire à remettre en cause l'aptitude médicale à leur poste de travail de ces salariés ? En effet, l'inaptitude est trop souvent synonyme de licenciement et de désinsertion socio-professionnelle. Or le maintien dans l'emploi est un facteur pronostic important dans l'évolution de ces pathologies chroniques potentiellement invalidantes.

B) Le maintien dans l'emploi des patients sous anti-TNF alpha:

1) Maladies chroniques et désinsertion professionnelle : l'exemple des rhumatismes inflammatoires chroniques :

Les rhumatismes inflammatoires chroniques peuvent devenir particulièrement invalidants sur le plan professionnel lorsque leur évolution commence à engendrer un handicap fonctionnel. Par exemple, Eberhardt et al, en 2007 a suivi le taux d'incapacité au travail de patients en âge de travailler atteints de polyarthrite rhumatoïde [102]. Il a ainsi retrouvé un taux d'incapacité au travail passant de 28% au moment de l'inclusion, à 44% après 15 ans d'évolution.

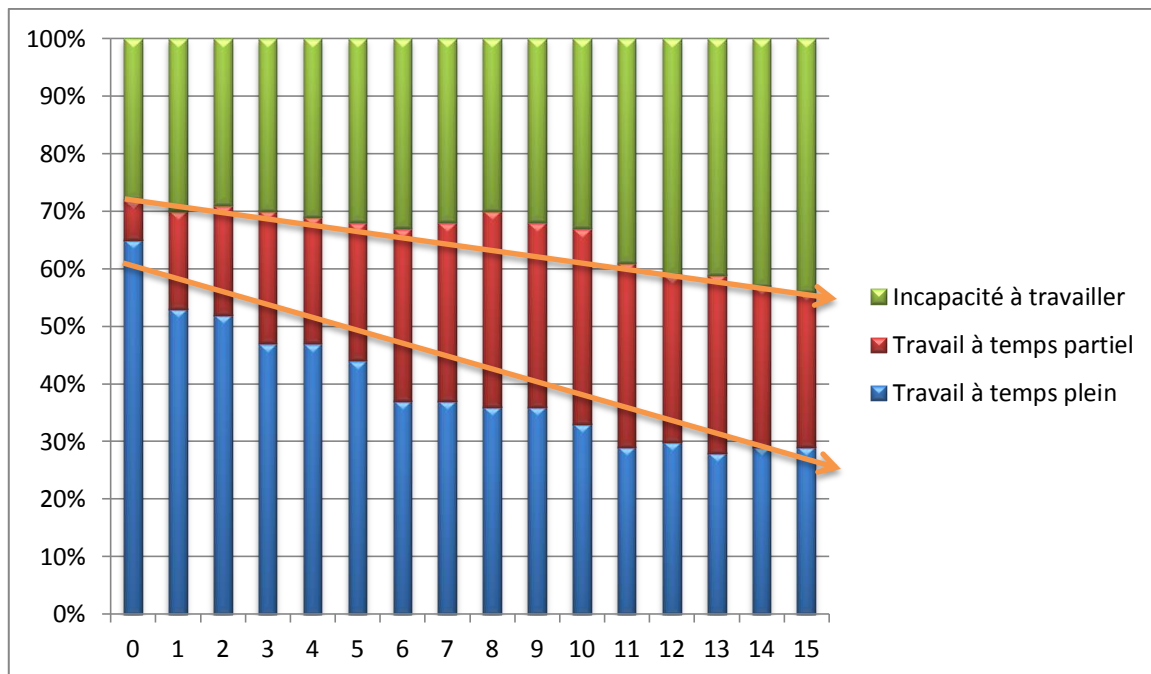


Figure 13: Survenue d'une incapacité à travailler dans une cohorte de 148 patients, suivis sur 15 ans, atteints d'une polyarthrite rhumatoïde [102]

L'incapacité au travail n'est pas la seule conséquence des maladies chroniques sur le plan professionnel. L'absentéisme (arrêt de travail répétés) et le présentéisme (perte de productivité) en sont aussi des conséquences. Une revue de la littérature de 2006 confirme ces données avec par exemple une moyenne de 66% de salariés atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant été en arrêt de travail durant l'année précédente [103]

En France, en 2014, une étude menée par l'ANDAR (Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde) et UCB, une entreprise pharmaceutique, l'étude PRET (Polyarthrite Rhumatoïde et Travail), a analysé la relation entre le travail et la polyarthrite rhumatoïde [104]. Réalisée sur 488 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, en âge de travailler, les résultats ont montré que sur les 19% des patients sortis du marché du travail, les trois quarts déclarent avoir cessé leur activité à cause de leur maladie. Sur les actifs, la moitié ont bénéficié d'un arrêt de travail dans l'année écoulée, d'une durée moyenne de 2 mois. Plus

d'un tiers des actifs travaillent à temps partiel. 17% des personnes perçoivent une pension d'invalidité.

Concernant les spondyloarthrites et les autres rhumatismes inflammatoires chroniques, les données sont similaires : invalidité, arrêt de travail et diminution de la productivité [105].

L'impact sur l'activité professionnelle est d'autant plus important si la profession exercée est manuelle mais l'inactivité touche tous les métiers.

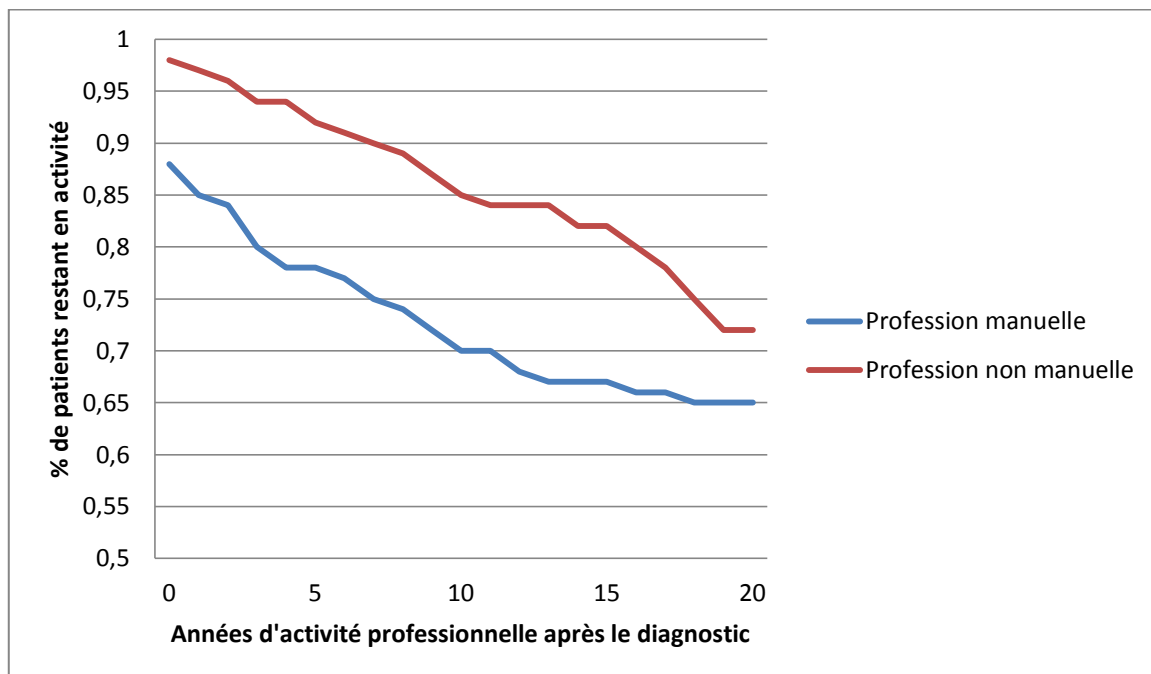


Figure 14: Comparaison des courbes du taux de patients en emploi atteints de spondyloarthrites selon le type de profession [106]

Sur le plan individuel la désinsertion professionnelle de ces patients atteints de rhumatismes inflammatoires chronique est donc une réalité. Mais il ne s'agit pas de la seule conséquence. Les coûts pour la société engendrés par ces pathologies sont très importants. Il y a bien sur les coûts directement liés à la prise en charge (traitements, hospitalisation, examens, transports) mais aussi tous les coûts indirects liés par exemple à l'absentéisme, au présentéisme.

Maetzel et al. en 2004 a évalué les coûts liés à l'absentéisme à 44,9% des coûts liés à la polyarthrite rhumatoïde au Canada [107]. Les coûts liés au travail des spondyloarthrites ont également été étudiés et confirment l'importance sur le plan socio-économique de l'évolution au travail de ces pathologies chroniques [108].

Ainsi le maintien dans l'emploi de ces patients revêt un enjeu individuel mais aussi collectif. L'arrivée des biothérapies ces quinze dernières années, en révolutionnant la prise en charge de ces malades, a aussi considérablement amélioré leur quotidien au travail.

2) Les anti-TNF alpha : un « outil » dans la lutte contre la désinsertion professionnelle :

Ainsi, en 2008, Kimel M, a montré que l'association méthotrexate et adalimumab dans la polyarthrite rhumatoïde débutante permettait à ces patients d'avoir moins de difficulté pour garder leur emploi [109].

Une étude australienne de 2014 a montré qu'un traitement anti-TNF alpha chez des patients atteints de spondyloarthrites a permis d'améliorer leur présence au travail (gain de 6,6 heures/ semaines) mais a aussi permis d'améliorer leur productivité [110].

La figure suivante illustre la diminution de la perte de productivité chez des patients atteints de spondyloarthrites après l'instauration d'un traitement par adalimumab :

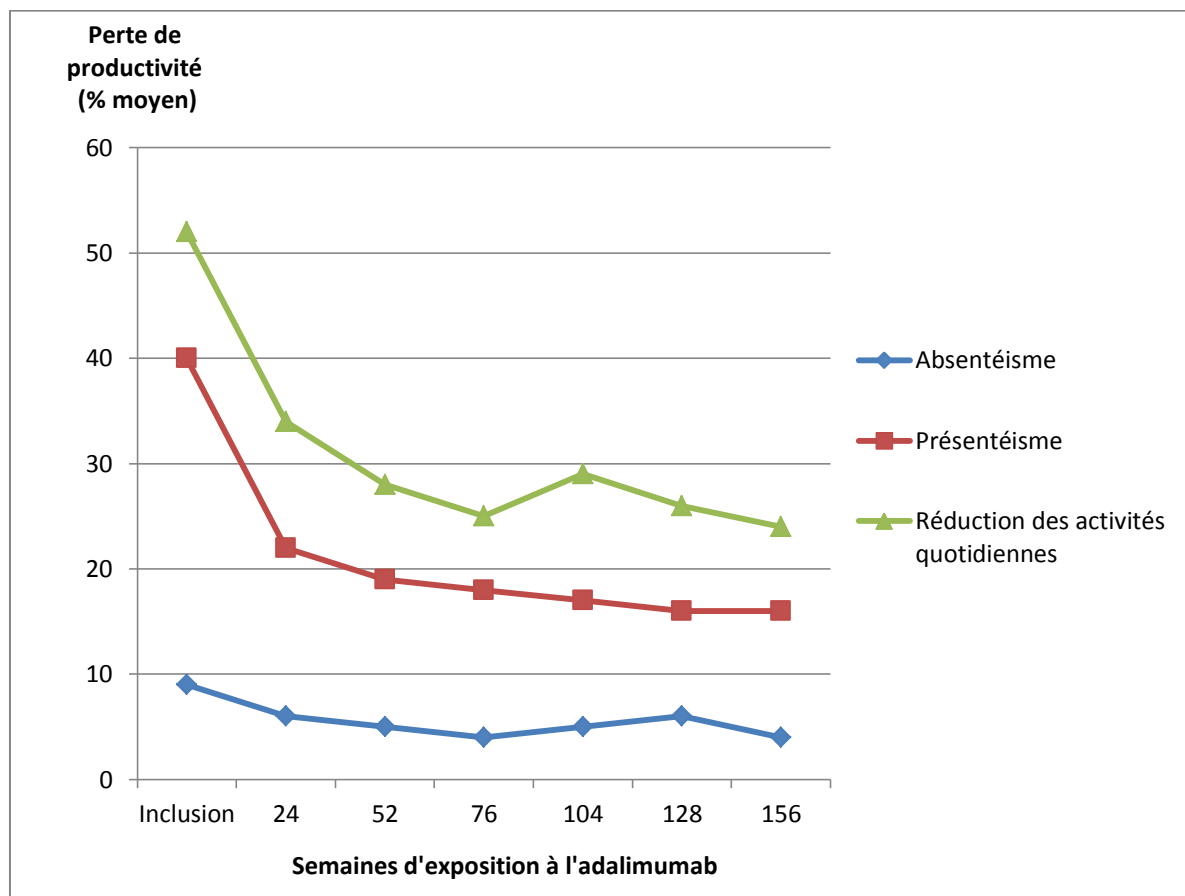


Figure 15: Evolution de la perte de productivité après traitement par adalimumab chez des patients atteints de spondyloarthrites [111]

Une autre étude, britannique, a conclu à l'intérêt de l'introduction précoce des anti-TNF alpha dans les rhumatismes inflammatoires chroniques pour limiter les arrêts de travail [112]. Les auteurs ont notamment montré que les patients exerçant un métier manuel avec un score HAQ élevé avaient moins de risque d'être en arrêt s'ils avaient pris un traitement anti-TNF que ceux n'en n'ayant pas pris, exerçant la même activité.

En 2009, une revue de la littérature a montré que l'adalimumab notamment, a permis, dans la polyarthrite rhumatoïde, d'améliorer la présence au travail et de réduire les coûts liés à la désinsertion professionnelle de ces patients [113].

Nous citerons pour finir, une étude de 2009, qui montre que les coûts liés au travail (absentéisme, perte productivité...) pour la polyarthrite rhumatoïde, passaient pour un employé, de 16 335 dollars en cas de traitement conventionnel, à 9071 dollars pour un traitement par adalimumab [114].

Nous voyons donc que le médecin du travail, lors de sa décision médicale d'aptitude au poste, doit peser la balance bénéfice/risque et prendre en compte l'importance du maintien dans l'emploi pour ces patients atteints de pathologies chroniques et pour lesquels l'introduction des anti-TNF alpha a été synonyme d'amélioration de la qualité de vie, en particulier au travail. Les risques et en particuliers infectieux, doivent être pris en compte, mais l'intérêt pour le patient et la collectivité, de la prise de ces traitements doit faire prendre du recul vis-à-vis de risques qui, en plus d'être rares, peuvent être prévenus, en particulier par une bonne information des patients et des médecins. Ces derniers ont donc un rôle important à jouer, qu'ils soient prescripteurs ou de prévention au travail.

C) Le rôle des médecins prescripteurs :

C'est le médecin spécialiste assurant le suivi de la pathologie chronique qui décide de l'instauration du traitement anti-TNF alpha. Pour cela, il s'appuie notamment sur des critères d'évolution de la maladie (par exemple, le score DAS 28 pour la polyarthrite, l'indice HAQ,...). Suite à cette décision d'instaurer le traitement, et après la réalisation du bilan pré-thérapeutique, le patient bénéficie d'une éducation thérapeutique. Celle-ci permet au patient d'apprendre les bonnes modalités d'usage de son traitement mais aussi de connaître les risques de celui-ci. Le rôle du médecin prescripteur prend alors toute sa place.

En effet, celui-ci peut à cette occasion délivrer une information claire au patient sur les risques infectieux des anti-TNF alpha afin que celui-ci comprenne le risque et applique correctement les mesures de précaution en cas d'exposition.

Le versant professionnel du risque infectieux ne figure pas dans les recommandations officielles sur l'éducation thérapeutique de ces patients et reste peu abordé en pratique quotidienne. Le rôle du médecin prescripteur est de faire comprendre au patient que le risque infectieux peut aussi être présent au travail. Il peut alors aborder, avec lui, selon son activité professionnelle, les différents risques infectieux auxquels il peut être exposé et les mesures de précaution à prendre. Il doit également s'assurer que le patient connaisse les premiers signes des maladies en question et la conduite à tenir en cas de symptômes.

Le médecin prescripteur peut ensuite orienter si besoin le patient vers le médecin du travail pour que celui-ci aborde plus spécifiquement les risques dans l'entreprise et les mesures de prévention spécifiques aux risques présents, voire aborder une adaptation du poste de

travail. Dans tous les cas, le médecin prescripteur devra prévenir le patient qu'il est dans son intérêt de signaler au médecin du travail la prise du traitement anti-TNF alpha pour que celui-ci s'assure que toutes les mesures de prévention nécessaires soient prises au poste de travail.

Il n'appartient pas au médecin prescripteur de décider de l'aptitude ou non au poste, rôle exclusivement dévolu au médecin du travail, qui peut s'appuyer sur l'avis du spécialiste.

D) Le rôle du médecin du travail :

Selon la réglementation, le rôle du médecin du travail est exclusivement préventif et a pour but d'éviter toute altération de la santé des travailleurs du fait de leur travail.

Ce rôle préventif n'amène pas le médecin du travail à prescrire ces nouvelles thérapeutiques telles que les anti-TNF alpha. Néanmoins le suivi des salariés pouvant prendre de tels traitements doit amener le médecin du travail à suivre l'évolution des thérapeutiques et des pratiques médicales. Une bonne connaissance de ces traitements permet ensuite de mieux en appréhender les risques et de conseiller le patient sur les mesures de prévention au travail.

Le rôle du médecin du travail lors de la prise en charge d'un salarié sous anti-TNF alpha exposé à un risque infectieux professionnel est triple : informer le salarié, s'assurer que des mesures de prévention sont prises sur le poste de travail et décider de l'aptitude ou non du salarié à son poste de travail.

1) Informer :

Le médecin du travail, au contraire du médecin spécialiste, a une connaissance du poste de travail, des conditions de travail et de l'entreprise. Il connaît donc parfaitement les risques professionnels, notamment infectieux, auxquels est exposé le salarié. Le premier rôle du médecin du travail est donc d'informer le salarié sur ces différents risques infectieux qu'il est susceptible de rencontrer sur son poste de travail. Cela suppose que le salarié prévienne le médecin qu'il suit un traitement immunosuppresseur. Le médecin du travail peut ensuite réaliser une étude de poste afin de compléter l'évaluation des risques professionnels pour donner la meilleure information possible au salarié.

2) Proposer des mesures de prévention :

A partir de l'évaluation des risques professionnels du poste de travail, le médecin du travail peut proposer au salarié des mesures de prévention selon l'agent infectieux auquel il est exposé. Par exemple, un port de protection respiratoire lors d'activités exposant aux légionelles ou en cas de contact avec un patient contagieux pour les personnels de soins,... (cf. chapitres précédents).

3) Décision de l'aptitude au poste de travail :

Le médecin du travail est le seul à pouvoir décider de l'aptitude du salarié à son poste de travail. Ainsi, s'il juge que les risques à maintenir le salarié à son poste sont de nature à altérer sa santé, il peut décider, ou d'une inaptitude médicale, ou d'une aptitude avec restrictions c'est-à-dire avec retrait de certaines tâches.

Dans les cas des patients sous anti-TNF alpha exposés à un risque infectieux, la décision d'inaptitude doit être le dernier recours. En effet, comme nous avons pu le voir dans ce travail de thèse, le maintien dans l'emploi pour ces personnes joue un rôle très important. De plus, les infections retrouvées sous anti-TNF restent exceptionnelles en milieu de travail, hormis peut-être la tuberculose mais pour laquelle les mesures de prévention, lorsqu'elles sont bien appliquées sont efficaces.

Il est possible de prononcer une aptitude avec restrictions dans certains cas pour ces salariés immunodéprimés, en excluant les tâches les plus exposantes aux risques infectieux. Cela doit se faire si les mesures de prévention, qui restent la priorité, ne sont pas applicables dans l'entreprise.

Dans tous les cas, il est important de mettre en place un suivi plus rapproché par le médecin du travail, qui informe également le salarié qu'il peut le consulter à sa demande à tout moment en cas de doute sur une exposition par exemple.

E) Salariés sous anti-TNF alpha : d'autres risques ?

Le risque infectieux reste la principale préoccupation des prescripteurs de biothérapies. Cependant le risque tumoral n'est pas formellement écarté. Une vigilance particulière est portée sur les lymphomes ou encore les cancers cutanés sous anti-TNF alpha, malgré l'absence d'arguments pour un sur-risque à ce jour.

Il est donc légitime de se poser la question de l'exposition professionnelle de ces patients sous anti-TNF alpha aux produits CMR (produits cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction) sur leur lieu de travail.

L'actualité récente avec le décret du 9 juin 2015 créant un nouveau tableau de maladie professionnelle réparant les salariés du régime agricole atteints de lymphome non hodgkiniens après exposition aux pesticides est venu nous rappeler que le risque cancérigène au travail est toujours bien présent.

Quelle conduite à tenir vis-à-vis d'un agriculteur sous anti-TNF alpha exposé aux pesticides dont on sait qu'ils augmentent le risque de lymphomes non hodgkinien [115] ?

L'aptitude des salariés exposés, par exemple, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, facteurs de risques de cancers cutanés, vésicaux... [116] doit-elle être remise en cause si ces salariés sont sous anti-TNF alpha ?

Qu'en est-il de l'exposition aux rayonnements ionisants ?

Les produits CMR sont très répandus dans le milieu professionnel. Une exposition sur le poste de travail est-elle compatible avec la prise d'un traitement anti-TNF alpha ?

Des mesures de protections individuelles et collectives existent et sont impératives pour tous les salariés lors de l'exposition aux produits CMR. Néanmoins, une étude spécifique sur le risque professionnel des salariés sous anti-TNF alpha exposés à ces produits pourrait être menée.

CONCLUSION

Depuis une quinzaine d'années, l'arrivée des anti-TNF alpha a révolutionné la prise en charge de maladies chroniques invalidantes telles que les rhumatismes inflammatoires chroniques, le psoriasis ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Actuellement de plus en plus de patients prennent ce traitement qui améliore considérablement leur quotidien.

Mais la prise de ce traitement immunosuppresseur n'est pas sans conséquences. Elle s'accompagne notamment d'une augmentation du risque infectieux. Un bilan pré-thérapeutique est effectué et l'éducation thérapeutique tient une place prépondérante dans la prise en charge de ces patients pour réduire au maximum ce risque.

Malgré tout, des cas d'infections sévères sous anti-TNF alpha sont décrits, notamment de tuberculose et de légionellose. Les agents infectieux responsables de ces infections peuvent notamment être rencontrés en milieu professionnel. Or, l'exemple du service de rhumatologie du CHD Vendée nous montre qu'un nombre important de ces patients, et ils le seront de plus en plus, exerce une activité professionnelle. Si celle-ci expose à un risque infectieux, quel est le risque pour le patient ?

La légionellose professionnelle est une réalité, les données de la littérature nous le rappellent. Et le cas décrit au CHD Vendée d'une légionellose très sévère chez un plombier chauffagiste oriente vers la présence d'un risque potentiel chez ces salariés sous anti-TNF alpha, et ce malgré l'absence d'autres cas décrits.

Concernant la tuberculose, le risque professionnel est prouvé et reconnu par la sécurité sociale comme une maladie professionnelle. Les salariés sous anti-TNF alpha exposés quotidiennement à ce risque doivent faire preuve d'une vigilance accrue.

Ce risque doit donc être pris en compte, non seulement par les médecins prescripteurs qui doivent l'aborder dans l'éducation thérapeutique, mais aussi et surtout par les médecins du travail. Ceux-ci doivent intégrer ce risque dans leur évaluation des risques professionnels au poste de travail de ces salariés. Ils doivent pouvoir proposer au salarié et à l'entreprise des mesures de prévention adéquates. Et si le maintien dans l'emploi doit rester la priorité, l'aptitude médicale peut être remise en cause si le risque s'avère non contrôlé.

Ce travail de thèse a permis de soulever le problème du risque infectieux au travail pour ces patients immunodéprimés. Mais d'autres questions se posent désormais, notamment vis-à-vis du risque cancérigène lié à la manipulation de produits dits CMR.

L'augmentation importante du nombre de salariés sous anti-TNF alpha doit attirer l'attention des médecins du travail sur les risques spécifiques liés à ce traitement et doit renforcer encore les liens avec les médecins spécialistes pour une meilleure prise en charge de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Fautrel B, Cherin P. Intérêt des molécules anti-TNF alpha dans les maladies inflammatoires et infectieuses. *Rev Med Interne*. 2000 ; 21 : 872-88.
- [2] Brousse C. Les inhibiteurs du TNF alpha. *Rev Med Interne*. 2003 ; 24 : 123-126.
- [3] Lioté H. Complications respiratoires des nouveaux traitements de la maladie rhumatoïde. *Rev Mal Respir*. 2004 ; 21 : 1107-15.
- [4] Mugnier B, Bouvenot G. Les anticorps monoclonaux anti-TNF-alpha dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Med Interne*. 2000; 21 : 854-62.
- [5] Lanfant-Weybel K, Lequerré T, Vittecoq O. Anti-TNF alpha dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. *Presse Med*. 2009 ; 38 : 774-787.
- [6] Lipsky PE, Van der Heijde D, St Clair W, Furst DE, Breedveld FC, Kaiden JR et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1594-602.
- [7] Van der Heijde D, Klareslog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Boïosiu H, Meslo-Gomes J et al. Comparison of étanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006: 1063-74.
- [8] Weinblett ME, Keystone E, Furst D, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 3003; 38: 35-45.
- [9] Van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J et al. ATLAS Study Group. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankyloses. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 1218-21.
- [10] Van der Heijde D, Dijkans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P et al. Ankylosing spondylitis study for the evaluation of recombinant infliximab therapy study group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 582-91.
- [11] Rozieres A, Hennino A, Nicolas J-F. Le TNF-alpha dans la physiopathologie du psoriasis. *Ann Dermatol Venerol*. 2006 ; 133 :174-80.
- [12] Levy-Roy A, Porcher R, de Fonclare AL, Morel P, Dupuy A. Efficacy of TNF-alpha antagonists for plaque-type psoriasis: a systematic review and graphical presentation. *Ann Dermatol Venereol*. 2009; 136(4): 315-22.

- [13] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's Disease; Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1029-35.
- [14] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2462-76.
- [15] Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A et al. Recommendations for using TNF-alpha antagonists and French Clinical Practice Guidelines endorsed by the French National Authority for Health. *Joint Bone Spine.* 2013; 80 (6): 574-81.
- [16] Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Scwierterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1098-104.
- [17] Tubach F, Salmon-Céron D, Ravaud P, Mariette X. The RATIO observatory: French registry of opportunistic infections, severe bacterial infections, and lymphomas complicating anti-TNF α therapy. *Joint Bone Spine.* 2005; 72: 456-460.
- [18] Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy : The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (7): 1884-94.
- [19] Lanternier F, Tubach F, Ravaud P et al. Incidence and risk factors of Legionella pneumophila Pneumonia during anti-tumor necrosis factor therapy, a prospective French study. *Chest.* 2013; 144 (3): 990-998.
- [20] Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (4): 616-23.
- [21] Mariette X, Tubach F, Bagheri H et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (2): 400-8.
- [22] Mariette X, Gottenberg J.E, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases : data from the Fench registries. *Rheumatology.* 2011; 500: 222-229.
- [23] Galloway J.B., Hyrich K.L., Mercer L.K. et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology.* 2011; 50: 124-131.

- [24] Greenberg JD, Reed G, Kremer JM et al. Association of methotrexate and tumor necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (2): 380-386.
- [25] Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295 (19): 2275-2285.
- [26] Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effects of methotrexate and antitumor necrosis factor therapy in 18 572 patients. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 1740-51.
- [27] Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DPM. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 1538-1543.
- [28] Haut Conseil de la Santé Publique. Risque lié aux légionelles, Guide d'investigation et d'aide à la gestion, Rapport. 11 juillet 2013. <http://www.hcsp.fr>.
- [29] Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Légionellose. In E. PILLY : Vivactis Plus Ed : 2010 ; pp 301-303.
- [30] Fraser DW and al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med*. 1977. 297: 1189-1197.
- [31] Bornstein N. Légionelloses. *EMC – Maladies infectieuses*. 2012 ; 9 (3):1-12.
- [32] Brosselin P. Légionellose. AFSSET. Janvier 2006.
http://www.afssa.fr/ET/DocumentsET/07_legionellose.pdf
- [33] Agence Régionale de Santé de l'Île de France. Dossier Légionellose.
<http://www.ars.iledefrance.sante.fr/Moyens-de-prevention.117892.0.html>
- [34] Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J (suppl)*. 2002; 36: 205-75.
- [35] Bilan des cas de légionellose survenus en France. Rapport InVS.
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Legionellose/Donnees-de-surveillance>
- [36] Che D et al. , InVS - Service des maladies Infectieuses. Les facteurs de risque de survenue des légionelloses sporadiques communautaires en France. Rapport InVS Juillet 2007. 34p. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Legionellose/Publications>.

- [37] Skerrett SJ, Bagby GJ, Schmidt RA, Nelson S. Antibody-Mediated Depletion of Tumor Necrosis Factor- α Impairs Pulmonary Host Defenses to *Legionella pneumophila*. *J Infect Dis*. 1997; 176 (4): 1019-28.
- [38] Albert C, Vandebos F, Brocq O, Carles D, Euller-Ziegler L. Légionellose chez une patiente sous infliximab. *Rev Med Intern*. 2004; 25(2): 167-168.
- [39] Wondergem MJ, Voskuyl AE, van Agtmael MA. A case of legionellosis during treatment with a TNF alpha antagonist. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36 (4):310-1.
- [40] Mancini G, Erario L, Gianfreda R et al. Tuberculosis and legionella pneumophila pneumonia in a patient receiving anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13 (10):1036-1037.
- [41] Lagier J.C., Andriamanantena D., Damiano J, Dot J.M., Chaudier B, Margery J. Traitement par anti-TNF alpha : un risque accru de légionellose. *Rev Mal Respir*. 2007; 24 : 1159-1160.
- [42] Jinno S, Pulido S, Pien BC. First reported United States case of Legionella pneumophila serogroup 1 pneumonia in a patient receiving anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Hawaii Med J*. 2009; 68 (5): 109-12.
- [43] Beigel F, Jürgens M, Filik L et al. Severe legionella pneumophila pneumonia following infliximab therapy in a patient with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15 (8): 1240-1244.
- [44] Hofmann A, Beaulieu Y, Bernard F, Rico P. Fulminant legionellosis in two patients treated with infliximab for Crohn's disease: Case series and literature review. *Can J Gastroenterol*. 2009; 23(12): 829-833.
- [45] Fabroni C, Gori A, Prignano F, Lotti T. A severe complication of anti-TNF alpha treatment. *G Ital Dermatol Venereol*. 2010; 145 (6): 775-7.
- [46] Epping G, van der Valk PD, Hendrix R. Legionella pneumophila pneumonia in a pregnant woman treated with anti-TNF α antibodies for Crohn's disease: a case report. *J Crohns Colitis*. 2010; 4 (6): 687-9.
- [47] Kaku N, Yanagihara K, Morinaga et al. Detection of legionella pneumophila serogroup 1 in blood cultures from a patient treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *J Infect Chemother*. 2013; 19 (1): 166-70.
- [48] Giassi Kde S, Furlanetto Junior V, Fialho S, Gomes Ribeiro G, Pereira IA. Legionella pneumonia after infliximab in a patient with Rheumatoid Arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2014. 54 (5): 397-9.

- [49] Tubach F, Ravaud P, Salmon-Céron D et al. Emergence of legionella pneumophila pneumonia in patients receiving Tumor Necrosis Factor- α Antagonists. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 95-100.
- [50] Tubach F, Mariette X, Ravaud P et al. The risk of legionella pneumophila infection in patients treated with anti-TNF. Results of the French 3-year prospective ratio observatory. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (3): 523.
- [51] Balty I, Bayeux-Dunglas M.C. Légionelles et milieu de travail. *DMT. INRS*. 2004. 98 : 173-199.
- [52] Castor ML, Wagstrom EA, Danila RN and al. An outbreak of Pontiac fever with respiratory distress among workers performing high-pressure cleaning at a sugar-beet processing plant. *J Infect Dis*. 2005; 191 (9): 1530-7.
- [53] Isozumi R, Ito Y, Ito I and al. An outbreak of legionella pneumonia originating from a cooling tower. *Scand J Infect Dis*. 2005; 37(10): 709-11.
- [54] Bellido-Blasco JB, Pelaz-Antolín C, Delas-Gonzalez MA, Sanión-Martinez J, Moreno-Muñoz MR, Herrero-Carot C. Aggregation of cases of legionella pneumonia in workers related to the ceramic industry in Castellán, Spain, 2006. *Rev Esp Salud Publica*. 2008; 82 (1): 111-6.
- [55] Coetze N, Liu WK, Astbury N and al. Legionnaires' disease cluster linked to a metal product aqueous pre-treatment process, Staffordshire, England, May 2008. *Euro Surveill*. 2009; 14 (40). 3p.
- [56] Ward M, Boland M, Nicolay N. A cluster of legionnaires' disease and associated Pontiac fever morbidity in office workers. Dublin. June-July 2008. *J Environ Public Health*. 2010; 2010: 463926; 5p.
- [57] Williams P, Liu WK, Coetze N, Boulton L. Legionella colonization of powder paint pretreatment tunnels. *Ann Occup Hyg*. 2010; 54 (4): 475-6.
- [58] Cramp GJ, Harte D, Douglas NM, Graham F, Schousboe M, Sykes K. An outbreak of Pontiac fever due to legionella longbeacheae serogroup 2 found in potting mix in a horticultural nursery in New Zealand. *Epidemiol Infect*. 2010; 138 (1): 15-20.
- [59] Kusnetsov J, Neuvonen LK, Korpio T and al. Two legionnaires' disease cases associated with industrial waste water treatment plants: a case report. *BMC Infect Dis*. 2010; 10: 343.
- [60] Chikte UM, Khondowe O, Gildenhuis I. A case study of a dental receptionist diagnosed with Legionnaires' disease. *SADJ*. 2011; 66 (6): 284-7.

- [61] Renon T, Mathieu L, Hautemanière A, Deloge-Abarkan M, Hartemann P, Zmirou-Navier D. Pontiac fever among retirement home nurses associated with airborne legionella. *J Hosp Infect.* 2011 ; 78 (4) :269-73.
- [62] Stojek NM, Dutkiewicz J. Legionella in sprinkling water as a potential occupational risk factors for gardeners. *Ann Agric Environ Med.* 2002; 9 (2): 261-264.
- [63] Rudbeck M, Viskun S, MØlback K, Uldum SA. Legionella antibodies in a Danish hospital staff with known occupational exposure. *J Environ Public Health.* 2009; 2009: 812829.
- [64] Ricci ML, Fontana S, Bella A and al. A preliminary assessment of the occupational risk of acquiring Legionnaires' disease for people working in telephone manholes, or new workplace environment for legionella growth. *Ann J Infect Control.* 2010; 38 (7): 540-5.
- [65] Krogulska B, Matuszewska R, Krogulski A and Al. Occurrence of legionella in technological water and studies of the total number of bacteria and fungi in indoor air at workplace where water aerosol is generated. *Med Pr.* 2014; 65(3): 325-34.
- [66] Peyrethon C, Château M.F. Cas de légionellose en milieu professionnel. *Arch Mal Prof Env.* 2011 ; 72: 52-65.
- [67] Che D, Campèse C, Jarraud S. Légionelles et légionellose : qu'a-t-on découvert depuis 30 ans ? *Pathol Biol.* 2009; 59 (3) : 134-136
- [68] Nhu Nguyen T-M, Ilf D, Jarraud S et al. A community-wide outbreak of Legionnaires' disease linked to industrial cooling towers. How far can contaminated aerosols spread? *J Infect Dis.* 2006; 193 (1) 102-111.
- [69] Balty I, Bayeux-Dunglas M.C, Dornier G. Les légionelles en milieu de travail – Point des connaissances. *Editions INRS 2006 ; ED 5012 : 4p.*
- [70] Ajami B, Ghazvini K, Movakhed T, Ariaee N, Shakeri M, Makarin S. Contamination of a dental unit water line system by legionella pneumophila in the mashad school of dentistry in 2009. *Iran Red Crescent Med J.* 2012; 14 (6): 376-8.
- [71] Ministère de l'écologie et du développement durable. Rapport d'étude – Recensement des sources potentielles de légionelles (hors tours aéroréfrigérantes et eaux chaudes sanitaires) pouvant présenter un risque de contamination croisée sur un site industriel – 4 avril 2007. <http://www.picardie.drire.gouv.fr>. 11p.
- [72] DIRECCTE de Rhone-Alpes. Légionellose, un risque professionnel, des mesures de prévention à appliquer. [http://www.rhone-alpes.direccte.gouv.fr/IMG/pdf/plaquette-prevention-risques-legionellose_1 .pdf](http://www.rhone-alpes.direccte.gouv.fr/IMG/pdf/plaquette-prevention-risques-legionellose_1.pdf)
- [73] Dinh A, Peronne C. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'adulte et l'enfant. *EMC - Maladies infectieuses.* 2013. 10 (4) : 1-11.

- [74] Tattevin P, Carcelain G, Fournier A et al. Tuberculose et santé au travail. *Références en santé au travail*. 2012. 132 : 15-31.
- [75] Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Tuberculose. In *E. PILLY* : Vivactis Plus Ed : 2010 ; pp 323-328.
- [76] Epidémiologie de la tuberculose en France. Données 2013. Rapport InVS <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Tuberculose/Donnees-epidemiologiques>
- [77] Lioté H. Tuberculose, agents anti-TNF et autres immunosuppresseurs : évolution des stratégies de prévention. *Rev Mal Respir*. 2008 ; 25 : 1237-49.
- [78] Bdioui F. Anti-TNF alpha et tuberculose. *Hegel*. 2013 ; 3 (2) : DOI : 10.4267/2042/51157.
- [79] Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001; 345 (15): 1098-104.
- [80] Baronnet L, Barnette T, Kahn V, Lacoïn C, Richez C, Schaefferbeke T. Incidence of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. A systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2011; 78 (3): 279-84.
- [81] Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (3): 522-8.
- [82] <http://www.afssaps.sante.fr>. « Recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF alpha ». 2005.
- [83] <http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques>. « Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'une tuberculose ? ». Décembre 2006.
- [84] Lioté H, Lioté F. Role for interferon-gamma release assays in latent tuberculosis screening before TNF-alpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine*. 2011; 78 (4): 352-7.
- [85] Tubach F, Salmon D, Lemann M, Chichermanian R-M, Alili F, Benammar N et al. Le risque tuberculeux persiste chez les patients traités par anti-TNF alpha. Identification des facteurs de risque chez ces patients. Abstracts. *Rev Rhum*. 2006 ; 73 : 1028.
- [86] Tattevin P, Carcelain G, Fournier A et al. Tuberculose et santé au travail. *Références en Santé au travail, INRS*. 2012 ; 132 : 15-31.
- [87] Antoine D, Che D. Epidémiologie de la tuberculose en France : bilan des cas déclarés en 2008. *Bull Epidemiol Hebd*. 2010 ; (27-28): 289-93.

- [88] Haut Conseil de la Santé Publique. Tuberculose et test de détection de l'interféron gamma. Rapport du groupe de travail. Juillet 2011.
- [89] Seidler A, Nienhaus A, Diel R. Review of epidemiological studies on the occupational risk of tuberculosis in low-incidence areas. *Respiration*. 2005; 72 (4): 431-46.
- [90] Miguères B, Carbonne A, Abiteboul D et al. Tuberculose pulmonaire chez les personnels de santé de l'inter-région Nord (2002-2007) : description des cas signalés et des campagnes de dépistage des sujets contacts. *Médecine et maladies infectieuses*. 2010 ; 40: 524-529.
- [91] Noël D, Antoine D, Thiolet JM, Poujol I, Che D. Investigations autour d'un cas de tuberculose chez un professionnel en milieu de soin, France, 2004-2007. *BEH thématique*. 2009 ; (18-19) : 187-189.
- [92] Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994; 271 (9): 698-702.
- [93] Abiteboul D. Risques infectieux professionnels pour le personnel de santé. *EMC, Toxicologie-Pathologie professionnelle*. 2006 ; 16-546-A-10.
- [94] Haute Autorité de Santé. Test de détection de la production d'interféron gamma pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Service évaluation des actes professionnels Décembre 2006. www.has-sante.fr
- [95] Groupe de Travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Enquête au cours d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. 2006.
- [96] Mankia S, Peters JE, Kang S, Moore S, Ehrenstein MR. Tuberculosis and anti-TNF treatment : experience of a central London hospital. *Clin Rheumatol*. 2011; 30: 399-401.
- [97] Schmid K, Schoerner C, Drexler H. Occupationally acquired tuberculosis in an administrative assistant: aspects of an expert report. *Dtsch Med Wochenschr*. 2003; 128(9):432-4.
- [98] CHU de Rouen - Médecine du travail du Personnel hospitalier. Cytomégalovirus (CMV). <http://www.chu-rouen.fr/mtph/fiches/CYTOMEGALOVIRUS.pdf>
- [99] CHU de Rouen - Médecine du travail du Personnel hospitalier. Virus de la Varicelle et du Zona (VZV). <http://www.chu-rouen.fr/mtph/fiches/VARICELLE.pdf>
- [100] Site du ministère de l'agriculture. http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/listeriose_020408.pdf
- [101] Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Population en emploi selon le sexe et la catégorie socioprofessionnelle en 2013. <http://www.insee.fr>

- [102] Eberhardt K, Larsson BM, Nived K, Lindqvist E. Work disability in rheumatoid arthritis-development over 15 years and evaluation of predictive factors over time. *J Rheumatol*. 2007; 34 (3): 481-7.
- [103] Burton W, Morrison A, Maclean R, Ruderman E. Systematic review of studies of productivity loss due to rheumatoid arthritis. *Occup Med*. 2006; 56 (1): 18-27.
- [104] Andar. Etude PRET (Polyarthrite Rhumatoïde et Travail). http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/brochure_etude_PRET.pdf
- [105] Mau W, Listing J, Huscher D, Zeidler H, Zink A. Employment across chronic inflammatory rheumatic diseases and comparison with the general population. *J Rheumatol*. 2005 ; 32 (4):721-8.
- [106] Boonen A, Chorus A, Miedema H et al. Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov; 60 (11): 1033–1039.
- [107] Maetzel A, Li LC, Pencharz J et al. The economic burden associated with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and hypertension: a comparative study. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63 (4): 395-401.
- [108] Boonen A. A review of work-participation, cost-of-illness and cost-effectiveness studies in ankylosing spondylitis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006; 2 (10): 546-53.
- [109] Kimel M, Cifaldi M, Chen N, Revicki D. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. *J Rheumatol*. 2008; 35 (2): 206-15.
- [110] Prince DS, McGuigan LE, McGirr EE. Working life and physical activity in ankylosing spondylitis pre and post anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Int J Rheum Dis*. 2014; 17 (2): 165-72.
- [111] Maksymowych WP, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010 Feb; 37 (2): 385-92.
- [112] Verstappen SMM, Watson KD, Lunt M et al. Working status in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 2010; 49: 1570-1577.
- [113] Birnbaum H, Shi L, Pike C, Kaufman R, Sun P, Cifaldi M. Workplace impacts of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis: review of the literature. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10 (2): 255-69.


[114] Birnbaum H, Pike C, Kaufman R, Cifaldi M. Employer model of workplace impacts of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. *J Occup Environ Med.* 2009; 51 (10): 1167-76.

[115] Schinasi L, Leon ME. Non-hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11 (4): 4449-527.

[116] Testud F. Hydrocarbures aromatiques polycycliques. Toxicologie Médicale Professionnelle et environnementale. Ed ESKA. 2012 ; pp 521-530

Annexe 1 : Fiche de déclaration obligatoire de légionellose

République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	Maladie à déclaration obligatoire  Légionellose N° 12202*02 Important : cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS avant même confirmation par le CNR ou envoi de cette fiche.
---	--	--

Initiale du nom : Prénom : Sexe : M F Date de naissance : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Sexe : M F Année de naissance : _____ Code postal du domicile du patient : _____

Signes cliniques : Date des 1 ^{ers} signes cliniques : _____ Date d'hospitalisation : _____ Signes cliniques évocateurs de pneumopathie : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Pneumopathie confirmée radiologiquement : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Evolution : <input type="checkbox"/> guérison <input type="checkbox"/> encore malade <input type="checkbox"/> décès Si décès, date : _____	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Légionellose</th> </tr> <tr> <td colspan="2"> Critères de notification : pneumopathie associée à au moins un des résultats suivants : Cas confirmé : 1. isolement de <i>Legionella</i> spp. 2. augmentation du titre d'anticorps (x4) avec un 2^e titre minimum de 128 3. présence d'antigène soluble urinaire Cas probable : 4. titre d'anticorps élevé (≥256) 5. PCR positive </td> </tr> </table>	Légionellose		Critères de notification : pneumopathie associée à au moins un des résultats suivants : Cas confirmé : 1. isolement de <i>Legionella</i> spp. 2. augmentation du titre d'anticorps (x4) avec un 2 ^e titre minimum de 128 3. présence d'antigène soluble urinaire Cas probable : 4. titre d'anticorps élevé (≥256) 5. PCR positive	
Légionellose					
Critères de notification : pneumopathie associée à au moins un des résultats suivants : Cas confirmé : 1. isolement de <i>Legionella</i> spp. 2. augmentation du titre d'anticorps (x4) avec un 2 ^e titre minimum de 128 3. présence d'antigène soluble urinaire Cas probable : 4. titre d'anticorps élevé (≥256) 5. PCR positive					

Confirmation du diagnostic : <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Pos</td> <td>Nég</td> <td>Non effectué</td> <td>En cours</td> </tr> <tr> <td>Culture</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Antigène soluble urinaire</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>PCR</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		Pos	Nég	Non effectué	En cours	Culture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Antigène soluble urinaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PCR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sérologie <table border="1"> <tr> <td></td> <td>1^{er} prélèvement</td> <td>2^e prélèvement</td> </tr> <tr> <td>Date :</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>Titre 1 :</td> <td>_____</td> <td>Titre 2 : _____</td> </tr> </table>		1 ^{er} prélèvement	2 ^e prélèvement	Date :	_____	_____	Titre 1 :	_____	Titre 2 : _____
	Pos	Nég	Non effectué	En cours																										
Culture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
Antigène soluble urinaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
PCR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
	1 ^{er} prélèvement	2 ^e prélèvement																												
Date :	_____	_____																												
Titre 1 :	_____	Titre 2 : _____																												

Espèce/sérogroupe : *L. pneumophila* sérogroupe 1 autre espèce, préciser :
 L. pneumophila autre sérogroupe, préciser : en cours

Facteurs favorisants : hémopathie ou cancer corticothérapie autres immunosuppresseurs
 tabagisme diabète autres, préciser :

Exposition à risque (dans les 10 jours précédant les premiers signes de légionellose) : indiquer précisément les lieux d'exposition, types d'hébergements (ville, pays) et adresse (si nécessaire, détails sur une feuille jointe)

	Oui	Non	Période	Etablissement :
Hôpital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	du _____ au _____	Service : _____
Maison de retraite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	du _____ au _____	Ville : _____
				Préciser : _____
Station thermale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	du _____ au _____	_____
Hôtel, camping, voyage...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	du _____ au _____	_____
Piscine, jacuzzi...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	du _____ au _____	_____
Autre exposition (loisirs, professionnelle...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	du _____ au _____	_____

Notion de cas groupés (cas liés aux mêmes lieux d'exposition) :
 oui non Si oui, préciser :

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	ARS (signature et tampon) _____ _____
---	--	--

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

NOM : **GUILLOTON**

PRENOM : **VINCENT**

**Titre de thèse : RISQUES INFECTIEUX SOUS ANTI-TNF ALPHA ET EXPOSITION
PROFESSIONNELLE : A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE**

RESUME :

L'objectif de cette thèse est d'évaluer le risque infectieux lié à l'exposition professionnelle chez les salariés sous anti-TNF alpha en analysant les données de la littérature et en recherchant des cas similaires à un cas de légionellose survenu chez un plombier sous anti-TNF alpha au CHD Vendée.

Les données scientifiques actuelles montrent un risque de légionellose et de tuberculose fortement augmenté avec la prise de ces traitements mais l'exposition professionnelle n'est jamais spécifiquement étudiée dans la littérature, malgré la fréquence de ces infections au travail.

Néanmoins, ce travail de thèse permet de soulever la problématique du risque infectieux d'origine professionnelle chez ces patients lorsqu'ils exercent une activité professionnelle potentiellement exposante, ce qui est le cas d'un quart des patients d'une cohorte suivie au CHD Vendée.

Le maintien dans l'emploi, capital dans les maladies chroniques, doit alors rester prioritaire vis-à-vis de ce risque qui peut être prévenu par des mesures de protection individuelles ou collectives.

MOTS-CLES : Anti-TNF alpha, Risque infectieux, Exposition professionnelle, Légionellose, Tuberculose, Prévention, Maintien dans l'emploi