

# **Pneumopathies à *Legionella pneumophila* compliquant les traitements anti-TNF- $\alpha$**

Tubach F, Salmon D, Benamnar N, Leverge R, Gillet P, Lemann M Bagheri H, Emilie D, Baldin B, Hugot J.P, Mariette X, Chichemanian RM, Ravaud P,

**Lortholary O**

pour le Groupe RATIO

# Anti-TNF-a

- **TNF-a** : rôle majeur dans pathogénie des maladies inflammatoires chroniques
- **Anti-TNF-a** : efficaces dans PR, Crohn, SPA
- Trois commercialisés:
  - Infliximab, anticorps monoclonal chimérique homme-souris anti-TNF- $\alpha$  : Crohn, SPA et PR en association au méthotrexate
  - Etanercept, récepteur soluble dimérique du TNF-  $\alpha$  : PR, SPA, rhumatisme psoriasique,
  - Adalimumab, anticorps monoclonal humanisé : PR; commercialisation en France sept 2004

# TNF- $\alpha$ et protection anti-infectieuse

## TNF- $\alpha$ :

- cytokine pro-inflammatoire clé dans résistance contre microorganismes pathogènes, notamment intra-cellulaires
- induit différenciation des monocytes en macrophages
- rôle majeur dans formation de granulomes

# Anti-TNF- $\alpha$ et infections

- Augmentation de l'incidence des infections à pathogènes intra-cellulaires sous anti-TNF- $\alpha$
- *Mycobacterium tuberculosis*
- Moins fréquemment *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis jirovecii*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, ou *Coccidioides immitis*

# TNF- $\alpha$ et *Legionella in vitro*...?

- Addition de TNF- $\alpha$  dans culture macrophage: résistance à infection par *Legionella pneumophila*
- Anticorps monoclonal anti-TNF- $\alpha$  : sensibilité des macrophages à infection.
- Addition d'IL-6 ou anticorps anti-IL-6 : pas de modification de l'infection par *Legionella pneumophila*

# Anti-TNF-a et Legionella *in vivo*...?

## Légionellose

- Plus souvent pneumopathie
- Bactérie Gram-négative intracellulaire
- *Legionella pneumophila* séro groupe 1
- Deux cas chez des patients traités par infliximab pour une PR (1er cas français à Nice!)

# Méthodes

- **Observatoire national multidisciplinaire :**

## **RATIO**

- Facteurs de risque + incidence des infections opportunistes, infections bactériennes graves et lymphomes sous anti-TNF- $\alpha$
- Début: 1er février 2004

- **Participation acceptée par :**

- 486 centres cliniques français prenant en charge des patients traités par anti-TNF- $\alpha$
- Collaboration RATIO/CRPV

# Incidence de légionellose

- Estimation du nombre de patients traités par anti-TNF- $\alpha$  : 20 000 en 2004 (CNAM/industrie)
- Incidence annuelle de la légionellose en France = 1,8/100,000 [Campèse BEH 2004]
- 10 cas en 2004 sous anti-TNF- $\alpha$  : incidence de 50/100,000
- **Risque relatif de développer légionellose sous anti-TNF-a =28**



# Description des cas

- 9/10 cas sporadiques; âge médian : 51 ans (40-69)
- 8 traités pour PR, 1 pour psoriasis et 1 pour pyoderma gangrenosum
- adalimumab : 6 cas; etanercept ou infliximab : 2 cas
- durée médiane d'anti-TNF- $\alpha$  : 38.5 semaines (3-73 s)
- 8 patients + corticoïdes (< 15 mg prednisone/j)
- 6 + méthotrexate; 1 + sulfasalazine ou pipobroman

# Diagnostic de légionellose

- Détection Ag urinaire : 8 cas (Lp séro groupe 1)
- Séroconversion : 1 cas
- Culture du LBA: 2 cas
- PCR sur expectoration : 1 cas

# Traitement et évolution

- Tous patients traités par antibiotiques actifs : plus souvent association de deux parmi fluoroquinolone, rifampicine et macrolide
- Traitement par anti-TNF- $\alpha$  interrompu
- 3 patients admis en soins intensifs
- Pas de décès

# Conclusion

- *Pneumonie à Legionella pneumophila* : infection sévère sous anti-TNF- $\alpha$
- Peut survenir tardivement
- Antibiotiques actifs sur légionellose si pneumopathie sous anti-TNF- $\alpha$
- Confirme indirectement rôle du TNF- $\alpha$  dans défense anti-*Legionella* sp