

# Risques infectieux sous anti-TNF $\alpha$ et exposition professionnelle : l'exemple de la légionellose

## EN RÉSUMÉ

Un risque accru d'infections opportunistes a été observé chez des patients traités avec des molécules anti-TNF  $\alpha$ , justifiant un suivi régulier et une éducation thérapeutique. Souvent oublié par les médecins prescripteurs, le risque infectieux d'origine professionnelle est exploré à partir de cas de légionelloses publiés dans la littérature et d'une cohorte de patients sous anti-TNF  $\alpha$  suivis en Vendée. Le médecin du travail doit évaluer, prévenir et informer sur ce risque, et prendre en compte le maintien dans l'emploi de ces patients.

### AUTEURS :

V. Guilloton <sup>1</sup>, D. Dupas <sup>2</sup>, C. Cozic <sup>3</sup>, T. Guimard <sup>4</sup>, G. Cormier <sup>3</sup>

1. Service médical interentreprises de santé au travail du nord-ouest vendéen, (SMINOV), Challans.
2. Service des consultations de pathologie professionnelle et environnementale (SCPPE), Centre hospitalo-universitaire (CHU) de Nantes.
3. Service de rhumatologie, Centre hospitalier départemental (CHD) de Vendée, La Roche-sur-Yon.
4. Service de médecine post-urgences, infectiologie, CHD de Vendée, La Roche-sur-Yon.

### MOTS CLÉS

Légionellose /  
Risque biologique /  
Maladie  
infectieuse /  
Conduite à tenir /  
Maladie  
chronique /  
Médicament

**L**es inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (anti-TNF  $\alpha$ ) sont des molécules dont le développement a révolutionné la prise en charge de maladies chroniques graves et invalidantes telles que la polyarthrite rhumatoïde, les spondyloarthrites, le psoriasis ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. De plus en plus prescrites, ces molécules concernent également des patients en activité professionnelle et suivis par les services de santé au travail. Les effets secondaires de ces traitements, notamment infectieux, justifient la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique complet, d'un suivi régulier et d'une éducation thérapeutique primordiale (conduite à tenir en cas de fièvre, d'interventions chirurgicales, de voyages...). Néanmoins le risque professionnel infectieux est souvent oublié par les médecins prescripteurs. Or, il est indéniable que

de nombreuses situations professionnelles exposent à un tel risque (émission d'aérosols d'eau contaminés par des légionelles, contact avec un patient tuberculeux en milieu de soins...). Cette exposition professionnelle peut-elle remettre en cause le maintien au poste de travail ou justifie-t-elle un renforcement des mesures de prévention ? Les salariés concernés sont-ils informés de ce risque ?

### CAS CLINIQUE

En 2013, au Centre hospitalier départemental (CHD) de Vendée, un homme de 43 ans était hospitalisé pour un tableau de détresse respiratoire fébrile. Rapidement des troubles de la vigilance, une insuffisance respiratoire aiguë puis une défaillance multiviscérale ont justifié l'hospitalisation en réanimation. Le bilan étiologique a retrouvé une

**Risques infectieux sous anti-TNF  $\alpha$  et exposition professionnelle : l'exemple de la légionellose**

antigénurie légionelle positive et une culture positive à *Legionella pneumophila* de type 1. Après 3 semaines d'antibiothérapie par spiramycine, 4 semaines de réanimation et plusieurs semaines de rééducation, l'évolution clinique a été favorable.

Cet homme de 43 ans était traité depuis 2011 par un anti-TNF  $\alpha$ , l'adalimumab, pour une spondyloarthrite évolutive depuis 11 ans et résistante aux traitements conventionnels. Exerçant la profession de plombier-chauffagiste, ce patient a indiqué lors de son interrogatoire être intervenu sur un chantier de maintenance d'un réseau d'eau chaude sanitaire en mauvais état ainsi que sur un changement de climatiseur quelques jours avant l'infection. L'enquête ne retrouvant pas d'autre facteur de risque, l'exposition professionnelle est suspectée dans ce cas clinique.

Compte tenu de son traitement immunosuppresseur, ce patient était-il informé du risque ? Des mesures de prévention étaient-elles mises en œuvre ? Dans quelles conditions aurait-il dû intervenir sur ce chantier ? Des aménagements du poste de plombier chauffagiste auraient-ils dû être préconisés ?

↓ **Tableau I**

➤ **LES ANTI-TNF  $\alpha$**

Molécule	Nom commercial	Mode d'administration
Infliximab	- Remicade® - Inflectra® - Remsima®	Intra-veineux
Adalimumab	Humira®	Sous-cutané
Certolizumab pegol	Cimzia®	Sous-cutané
Golimumab	Simponi®	Sous-cutané
Etanercept	Enbrel® / Benepali®	Sous-cutané

**ANTI-TNF  $\alpha$**

**GÉNÉRALITÉS ET INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES**

Le TNF  $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire qui participe à l'activation de la réaction inflammatoire locale et générale [1] et qui est sécrétée en réponse à une stimulation du système immunitaire. À l'état physiologique, il existe des mécanismes de régulation du TNF  $\alpha$ . Or, dans de nombreuses maladies inflammatoires cet équilibre est perturbé et le TNF  $\alpha$  se trouve en excès, entraînant une réaction inflammatoire excessive et anormale. Le rôle du TNF  $\alpha$  dans la physiopathologie de ces maladies a donc orienté les recherches thérapeutiques vers le développement de molécules bloquant son action : les anti-TNF  $\alpha$  (tableau I).

En règle générale, l'instauration d'un traitement anti-TNF  $\alpha$  intervient après l'échec thérapeutique des traitements conventionnels, selon des critères dépendants de l'évolution et de l'activité de chaque maladie. Les principales indications sont la polyarthrite rhumatoïde,

les spondyloarthrites (spondylarthrite ankylosante...), le psoriasis, les entérocolopathies inflammatoires (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) et l'arthrite juvénile idiopathique articulaire.

**RISQUES INFECTIEUX**

À l'état physiologique, le TNF  $\alpha$  joue un rôle primordial dans la défense anti-infectieuse de l'organisme. Ainsi sa neutralisation par les anti-TNF  $\alpha$  constitue un facteur de risque infectieux majeur. Dès les premiers mois de mise sur le marché, des premiers cas de tuberculoses sévères ont été rapportés [2]. Afin de colliger tous les cas d'infections graves sous anti-TNF  $\alpha$ , des registres ont été créés. En France, le registre RATIO a colligé les infections opportunistes, les infections bactériennes graves et les lymphomes sous anti-TNF  $\alpha$ , entre février 2004 et janvier 2007 [3] (tableau II). Les études cas-témoins réalisées à partir de ces données ont montré une augmentation significative du risque de tuberculose [4] et de légionellose [5] sous anti-TNF  $\alpha$ . Par ailleurs, les résultats ont également rapporté 38 cas de lymphomes [7]. Cependant des études avaient déjà été réalisées pour analyser ce risque et n'avaient pas mis en évidence de sur-risque sous anti-TNF  $\alpha$  [8].

Concernant le risque de cancers solides les études divergent mais il n'y a pas assez d'arguments à ce jour pour affirmer qu'il existe un risque significatif de cancers sous anti-TNF  $\alpha$  [9, 10].

**BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE ET ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE**

Un bilan pré-thérapeutique est effectué avant l'instauration du traitement pour éliminer des pathologies tumorales ou infectieuses (examen

↓ **Tableau II**

> **CAS D'INFECTIONS NOTIFIÉS À PARTIR DU REGISTRE RATIO ENTRE FÉVRIER 2004 ET JANVIER 2007 [4 À 6]**

Tuberculose : 69  
 Légionellose : 27  
 Zona : 8  
 Pneumocystose : 5  
 Infections à Cytomégalovirus : 4  
 Listériose : 4  
 Nocardiose : 4  
 Mycobactéries atypiques : 4  
 Varicelle : 3  
 Infections à Herpes simplex : 3  
 Salmonellose : 3  
 Aspergillose : 3  
 Cryptococcose : 2  
 Leishmaniose : 2

clinique complet notamment dermatologique, bilan biologique rénal, hépatique, infectieux, sérologies [hépatites, virus de l'immunodéficience humaine – VIH –, varicelle], radiographie pulmonaire, bilan bucco-dentaire avec panoramique dentaire, dépistages des cancers les plus fréquents) [11]. La mise à jour des vaccins, selon le calendrier vaccinal, doit être effectuée avant la mise en route du traitement. Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque sont fortement recommandées.

L'éducation thérapeutique chez ces patients est primordiale. En effet, certaines circonstances peuvent imposer l'arrêt provisoire du traitement ou un avis spécialisé (fièvre, signes infectieux, interventions chirurgicales, grossesse, certains soins bucco-dentaires). De plus, un suivi régulier pour vérifier la tolérance et l'efficacité du traitement est mis en place (notamment clinique et biologique). Un renouvellement annuel du traite-

ment par un praticien hospitalier est imposé en plus du suivi par le spécialiste de ville.

**LÉGIONELLOSE**

Les données générales sur la légionellose sont reprises dans l'[encadré 1](#).

↓ **Encadré 1**

> **GÉNÉRALITÉS SUR LA LÉGIONELLOSE**

La légionellose est une infection respiratoire provoquée par une bactérie bacille gram négatif du genre *Legionella*, bactérie de la flore aquatique colonisant les eaux douces naturelles et artificielles et les sols humides [12]. La transmission de la légionellose se fait par voie respiratoire par inhalation d'aérosols de fines gouttelettes d'eau contaminées. La période d'incubation varie entre 2 et 14 jours. La forme classique débute par un syndrome pseudo-grippal, puis la phase d'état voit apparaître des signes respiratoires (dyspnée, toux, syndrome alvéolaire radiologique souvent bilatéral) associés à une fièvre importante puis à des signes neurologiques (confusion, troubles de la vigilance). L'évolution peut se compliquer d'une insuffisance respiratoire aiguë puis d'une défaillance multiviscérale. On peut retrouver une forme bénigne, dite fièvre de Pontiac, se caractérisant par un syndrome pseudo-grippal disparaissant en quelques jours, ou des formes plus rares et graves, extra-pulmonaires. Le diagnostic de confirmation se fait à l'aide de la recherche d'antigènes solubles urinaires, méthode rapide et spécifique, et par l'examen direct et la culture d'un prélèvement bactériologique (sanguin, bronchique, alvéolaire). D'autres techniques existent, moins sensibles (réaction en chaîne par polymérase – PCR –, immunofluorescence, sérologie). Tout cas confirmé de légionellose doit être déclaré à l'Agence régionale de santé (ARS) par une fiche de déclaration obligatoire. Une enquête pour retrouver la source de la contamination peut alors être effectuée.

**LÉGIONELLOSE PROFESSIONNELLE**

**CAS CLINIQUES DÉCRITS DANS LA LITTÉRATURE**

Peu de cas de légionellose professionnelle ont été documentés et rapportés dans la littérature. En effet, il est souvent difficile de retrouver l'origine de la contami-

En France, en 2015, 1 389 cas ont été déclarés soit une incidence de 2,09 pour 100 000 habitants. Neuf pour cent des cas ont conduit au décès [13]. Les facteurs de risque de la légionellose sont un âge supérieur à 50 ans, le sexe masculin, le tabagisme, l'alcool, le diabète, l'immunodépression (Syndrome d'immunodéficience acquise – SIDA –, corticoïdes, chimiothérapies, immunosuppresseurs, insuffisance rénale chronique...). En 2015, dans près de 76 % des cas déclarés, a été retrouvé un de ces facteurs (en dehors de l'âge et du sexe). Une exposition à risque (séjours hospitaliers, voyages, hôtels, expositions professionnelles...) a été retrouvée dans 42 % des cas. Le traitement de référence de la légionellose est une antibiothérapie par macrolides pendant 14 jours. 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'antibioprofylaxie pour l'entourage. La prévention consiste en la limitation de l'exposition aux légionelles, d'une part par le choix technologique des systèmes de climatisation, d'autre part en réduisant les conditions favorables à leur prolifération ou leur diffusion sous forme d'aérosols (par exemple, éviter la stagnation et assurer une bonne circulation de l'eau, lutter contre l'entartrage et la corrosion, assurer une température de l'eau supérieure à 50° sur le réseau d'eau chaude, surveiller la concentration en légionelles dans les installations à risque).

**Risques infectieux sous anti-TNF  $\alpha$  et exposition professionnelle :**  
l'exemple de la légionellose

nation. De plus, le prélèvement en milieu professionnel est rarement effectué, surtout en présence d'un cas isolé. En 2004, l'INRS a publié une revue de la littérature sur les infections à légionelles contractées lors d'une activité professionnelle [14]. Les cas décrits retrouvaient des expositions aussi diverses que la maintenance de pompes de circuits de refroidissement, de station d'épuration ou de tours aéroréfrigérantes (TAR), la manipulation de terreau, l'utilisation d'une douche

dans une aire de service d'auto-route par des chauffeurs poids-lourds, le creusement d'un puit par des puisatiers...

Pour faire le point sur les cas publiés depuis la parution de cet article en 2004, une recherche sur la base de données bibliographique Medline a été effectuée en utilisant les mots clés suivants issus du *Medical Subject Headings* (MeSH) : (« *Legionaire's disease* » OR « *legionella* » OR « *pontiac fever* ») AND (« *occupational* » OR « *workers* »).

Les cas cliniques issus de cette recherche sont présentés dans le **tableau III**.

D'autres articles ont par ailleurs été publiés sur le sujet de la légionellose professionnelle. Une étude danoise a montré une augmentation du taux d'anticorps anti-légionelle chez 258 membres du personnel soignant des hôpitaux, suggérant un risque plus important d'être exposés à des légionelles chez ces derniers par rapport à la population générale [26].

↘ **Tableau III**

➤ **CAS DE LÉGIONELLOSES PROFESSIONNELLES RECENSÉS DANS MEDLINE DEPUIS 2004**

Références bibliographiques	Nombre de cas	Sexe, âge, facteurs de risque	Méthode de diagnostic	Lieu d'exercice	Circonstances de l'exposition
[15]	15 cas de fièvre de Pontiac	Hommes de 22 à 53 ans	4 séro-conversions	Usine de betterave à sucre, Minnesota, USA	Intervention de nettoyage à haute pression dans un espace confiné
[16]	2 cas de légionellose			Usine de traitement de déchets, Japon	Maintenance de tours aéroréfrigérantes
[17]	5 cas de légionellose	Age médian : 37,6 ans	Antigénuries positives, 3 cultures positives	Usine de fabrication de céramique, Espagne	
[18]	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
[19]	2 cas de légionellose et 54 cas de fièvre de Pontiac	2 hommes de 48 ans non fumeur et 58 ans fumeur	1 antigénurie et 1 culture positives	Bureaux, Dublin, Irlande	Employés de bureaux à proximité d'une tour aéroréfrigérante (parking)
[20]	2 cas de légionellose	2 hommes		Chantier dans un tunnel, Grande-Bretagne	Nettoyage avec pulvérisation d'eau sur la paroi d'un tunnel avant la mise en peinture
[21]	9 cas de fièvre de Pontiac		2 cultures positives, 7 séro-conversions	Entreprise horticole, Nouvelle-Zélande.	Mise en pots de fleurs avec du terreau ( <i>L. longbeachae</i> )
[22]	2 cas de légionellose	2 hommes de 51 et 61 ans	Antigénuries et sérologies positives	Usine de traitement des eaux	Maintenance d'une pompe
[23]	1 cas de légionellose	1 femme		Cabinet dentaire	Utilisation d'instruments rotatifs utilisant de l'eau
[24]	8 cas de fièvres de Pontiac			Maison de retraite	Infirmières et aides-soignantes utilisant des douches pour la toilette des résidents
[25]	2 cas de légionellose	2 hommes		Usine de recyclage de métaux, Québec	Contamination par aérosols d'eau utilisés pour réduire l'empoussièrement des opérations

Une étude italienne, réalisée après le décès d'un travailleur d'une légionellose fulgurante, a montré une augmentation du titre d'anticorps chez les salariés intervenant dans les conduits de câbles téléphoniques [27]. Enfin, une étude polonaise a retrouvé la présence de légionelles dans 27,2 % des prélèvements effectués sur des procédés industriels utilisant des systèmes hydriques de refroidissement, suggérant l'exposition des salariés et la nécessité de mettre en place des mesures de prévention [28].

Ainsi, l'analyse des cas de légionellose professionnelle publiés dans la littérature montre la diversité des professions touchées, rendant compte de la difficulté du ciblage spécifique de ce risque et donc de la prévention difficile en milieu de travail.

## EXPOSITIONS À RISQUE EN MILIEU PROFESSIONNEL

### Réservoirs potentiels de légionelles

#### Réseaux d'eau chaude sanitaire

Les réseaux d'eau chaude peuvent permettre la prolifération des légionelles : 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 [29]. 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, ballons d'eau chaude, appareils individuels d'humidification, équipements de thérapie respiratoire, équipements thermaux, fon-

taines et bassins décoratifs, bains à remous, brumisateurs...

#### Tours aéroréfrigérantes (TAR)

À l'origine de la plupart des grandes épidémies récentes de légionellose [30], ces installations sont particulièrement à risque. Il s'agit de systèmes de refroidissement utilisés en climatisation de grands bâtiments, pour le refroidissement de salles informatiques ou pour les grandes installations industrielles générant de la chaleur [31]. Les épidémies sont causées par la dissémination bactérienne dans le panache de vapeur d'eau émis dans l'atmosphère.

#### Autres réservoirs potentiels

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

La manipulation des boues de stations d'épuration est potentiellement exposante [32].

L'eau irriguant les instruments rotatifs des cabinets dentaires a été à l'origine de plusieurs cas de légionellose [33].

Les terreaux et composts ont été à l'origine de contaminations par la souche *L. longbeachae* [34].

#### Salariés concernés

Les salariés considérés comme exposés lors de certaines de leurs activités sont [35] :

- les plombiers chauffagistes ;
- le personnel assurant la maintenance des TAR, ou tout professionnel dont l'activité est proche des émissions d'aérosols d'une TAR ;
- 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 haute pression (nettoyage agro-alimentaire) ;
- le personnel utilisant des pommeaux de douche (soins à la personne) ;
- le personnel des stations thermales, spas ;
- le personnel des stations d'épuration.

## MESURES DE PRÉVENTION EN MILIEU PROFESSIONNEL

Les mesures de prévention s'orientent selon deux axes prioritaires :

- agir sur le réservoir notamment en luttant contre le développement des légionelles et en surveillant l'état de contamination des installations ;
- limiter les possibilités de transmission en évitant ou en réduisant les émissions d'aérosols, ou en interposant des barrières entre le réservoir et l'hôte, par exemple 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 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 réglementation sur les établissements recevant du public et les TAR [13]. En cas de dépassement d'une concentration supérieure à 1 000 UFC.l<sup>-1</sup>, des mesures de lutte contre les légionelles doivent être entreprises : détartrage, purge, choc thermique, désinfection, interdiction des usages à risque...

**Risques infectieux sous anti-TNF  $\alpha$  et exposition professionnelle :**  
l'exemple de la légionellose

En complément des mesures de prévention collective, des mesures de prévention individuelle peuvent être mises en œuvre. Pour les salariés amenés à travailler à proximité des aérosols d'eau potentiellement contaminée, le port d'un équipement de protection respiratoire muni d'un filtre FFP3 est conseillé. 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 sera complétée par l'information et la formation des salariés au risque lié aux légionelles (repérage des

situations à risque, mesures de prévention, conduite à tenir en cas de symptômes...).

**LÉGIONELLOSE ET ANTI-TNF  $\alpha$**

Une revue de la littérature a été réalisée pour recenser les cas publiés de légionellose sous anti-TNF  $\alpha$  et analyser les caractéristiques des cas décrits. La recherche a été effectuée sur la base de données bibliographique Medline, en utilisant les mots clés suivants issus du MeSH : (« *legionnaire's disease* » OR « *legionella* » OR « *pontiac fever* ») AND

(« *anti-tumor necrosis factor* » OR « *anti-TNF alpha* »).

Les résultats sont décrits dans le **tableau IV**. Il est à noter qu'une relation éventuelle avec une exposition professionnelle n'est pas recherchée même si la profession peut être mentionnée.

Par ailleurs, les résultats du groupe RATIO, complétés par un article en 2013 analysant l'incidence et les facteurs de risque de légionellose sous anti-TNF  $\alpha$  [5], montrent l'existence de 27 cas sur 3 ans en France, ce qui représente une incidence moyenne calculée de légionellose sous anti-TNF  $\alpha$  de 46,7 pour 100 000 patients. Le risque de contracter une légionellose lors de la prise d'un traitement

↓ **Tableau IV**

➤ **CAS DE LÉGIONELLOSE SOUS ANTI-TNF  $\alpha$  RECENSÉS DANS MEDLINE**

Références bibliographiques	Date, lieu	Age, sexe et facteurs de risque	Molécule et indication	Évolution	Exposition professionnelle suspectée ou évoquée
[36]	2001, Nice, France	Femme de 73 ans	Infliximab pour une polyarthrite rhumatoïde (PR) depuis 2000	Guérison sous antibiothérapie. Reprise des anti-TNF $\alpha$ 2 mois après	Non
[37]	2004		Infliximab pour une PR		Non
[38]	2006, Rome, Italie	Homme de 30 ans	Infliximab pour une maladie de Behçet	Guérison après antibiothérapie	Non
[39]	2007, Metz, France	Homme de 60 ans, tabac sévré	Etanercept pour une PR depuis 2 ans	Guérison après 3 semaines de traitement par lévofloxacine et érythromycine	Non
[40]	2009, USA	Femme de 67 ans	Adalimumab pour une PR		Non
[41]	2009	Homme de 58 ans	Infliximab pour une maladie de Crohn	Guérison après 2 semaines de réanimation	Non
[42]	2009, Montréal, Québec	2 hommes de 26 ans (électricien) et 59 ans, fumeurs	Infliximab pour une maladie de Crohn (les 2 cas)	Hospitalisation en réanimation. Guérison pour le 1 <sup>er</sup> cas. Décès pour le 2 <sup>e</sup> cas	Non (cas nosocomiaux)
[43]	2010, Italie	1 homme, fumeur	Infliximab pour un psoriasis		Non
[44]	2010	1 femme enceinte	Anti-TNF $\alpha$ pour une maladie de Crohn	Guérison après traitement	Non
[45]	2012, Nagasaki, Japon	1 homme de 65 ans, fumeur, cancer gastrique, électricien	Adalimumab depuis 2 ans pour une PR	Décès 8h après l'admission	Non
[46]	2014, Florianopolis, Brésil	1 femme de 50 ans	Infliximab depuis 2 mois pour une PR	Guérison sous antibiothérapie	Non



anti-TNF  $\alpha$  serait donc 13,1 fois plus important que pour la population générale. Il est intéressant de noter que cette étude, qui s'intéresse spécifiquement aux facteurs de risque de survenue de cette maladie chez des patients traités par anti-TNF  $\alpha$ , n'aborde pas l'exposition professionnelle. La littérature actuelle ne fait donc pas mention et ne décrit pas de cas combinant exposition professionnelle à la légionellose et traitement anti-TNF  $\alpha$ . Ainsi, ce risque reste méconnu par les professionnels de santé et, en particulier, les médecins du travail.

## RÔLE DU MÉDECIN DU TRAVAIL

### FACE À LA LÉGIONELLOSE PROFESSIONNELLE

Si le médecin du travail a pu repérer des situations d'expositions professionnelles, ou s'il est contacté par l'entreprise en raison de concentrations de légionelles importantes dans une installation, 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 et en tous cas inférieur à 1 000 UFC/l<sup>1</sup> sur les installations suspectées. Ce risque devra être recensé dans la fiche d'entreprise et les mesures de prévention mises en œuvre.

Une information claire devra être donnée à l'employeur, aux membres du Comité d'hygiène de sécurité et des conditions de travail (CHSCT) et aux salariés portant sur les mesures de prévention appropriées, la maladie et ses premiers symptômes. Éventuellement, l'information sera transmise également aux médecins traitants du secteur.

Le médecin du travail doit être vigilant pour tous les salariés pré-

sentant des facteurs de risque de légionellose (immunodépression, diabète...). Les visites médicales seront l'occasion de refaire le point sur le risque d'exposition individuelle.

En cas de légionellose avérée chez un salarié, il faut rechercher une éventuelle exposition professionnelle dans les deux 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. Si l'exposition professionnelle est avérée et un fait accidentel peut être déterminé, une déclaration en accident du travail peut être effectuée. En l'absence de fait accidentel, si la maladie a entraîné le décès ou une incapacité prévisible supérieure à 25 %, une déclaration au titre de l'alinéa 4 de l'article L461-1 du Code de la Sécurité sociale peut être envisagée. Le dossier sera alors examiné par le Comité régional de

reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP).

### FACE AUX SALARIÉS SOUS ANTI-TNF $\alpha$

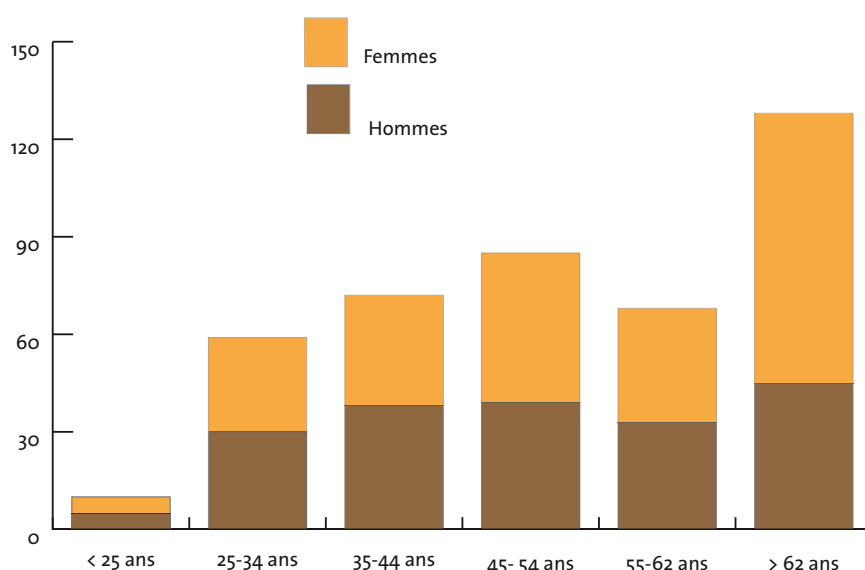
#### ÉVALUATION DE LA POPULATION CONCERNÉE

Il n'existe pas de données nationales ou internationales sur les caractéristiques socioprofessionnelles des patients sous anti-TNF  $\alpha$ . En France, en 2015, le nombre de patients traités uniquement pour les rhumatismes inflammatoires chroniques était estimé à 71 000, auquel il convient d'ajouter ceux suivis pour les autres indications.

L'analyse d'une cohorte de 422 patients sous anti-TNF  $\alpha$ , suivis par le service de rhumatologie du CHD Vendée, a montré que 70 % d'entre eux sont en âge d'exercer une activité professionnelle (figure 1). Chez les patients traités pour spondyloarthrite, cette proportion monte à 86 %. Parmi ces patients en âge de travailler, 79 % exercent une profession à l'instaurant du traitement

↓ **Figure 1**

**Âge et effectif des patients sous anti-TNF  $\alpha$  suivis par le service de rhumatologie du CHD Vendée**



**Risques infectieux sous anti-TNF  $\alpha$  et exposition professionnelle :**  
l'exemple de la légionellose

(figure 2). Un quart d'entre eux est potentiellement exposé à un agent infectieux à risque sous anti-TNF  $\alpha$  (tableau V).

**PRISE EN CHARGE D'UN SALARIÉ SOUS ANTI-TNF  $\alpha$**

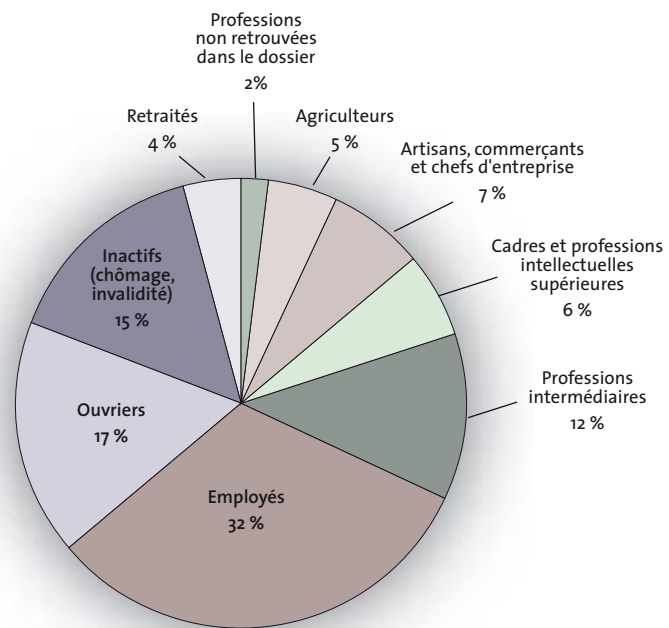
Le médecin du travail, grâce à sa connaissance de l'entreprise, est en mesure d'estimer les risques infectieux au poste de travail. Ainsi, lorsqu'il est averti de la prise d'un traitement anti-TNF  $\alpha$ , le médecin du travail doit, en premier lieu, informer le salarié sur les expositions professionnelles. Il peut ensuite réaliser une étude de poste afin de compléter l'évaluation des risques pour donner la meilleure information possible au salarié.

À partir de cette évaluation du risque de légionellose, le médecin informe le salarié sur les mesures de prévention à adopter, tel que le port d'un appareil de protection respiratoire lors d'activités exposant aux légionelles. Avec l'accord du salarié, le médecin prescripteur peut être contacté par le médecin du travail. Enfin, il est important d'informer le salarié qu'il peut le consulter, à sa demande, à tout moment, en cas de doute sur une exposition par exemple.

Souffrant de maladies inflammatoires chroniques souvent invalidantes sur le plan socio-professionnel, en particulier les rhumatismes inflammatoires, les anti-TNF  $\alpha$  sont un véritable tournant dans la vie quotidienne de ces salariés. En 2008, Kimel a montré que l'association méthotrexate et adalimumab dans la polyarthrite rhumatoïde débutante permettait à ces patients d'avoir moins de difficultés pour garder leur emploi [47]. Une étude australienne de 2014 a montré qu'un traitement anti-TNF  $\alpha$  chez des patients atteints

↓ **Figure 2**

**Catégories socioprofessionnelles des patients de la cohorte du CHD de Vendée en âge de travailler à l'instauration du traitement anti-TNF  $\alpha$**



↓ **Tableau V**

**> EFFECTIF DES PATIENTS DE LA COHORTE DU CHD DE VENDÉE EXERÇANT DES PROFESSIONS POTENTIELLEMENT EXPOSANTES À UN RISQUE INFECTIEUX SOUS ANTI-TNF  $\alpha$**

Profession	Effectif
Personnel soignant (aide-soignante, infirmière, médecin)	23
Agriculteur, jardinier	19
Personnel de la petite enfance	14
Ouvrier agro-alimentaire	9
Plombier	5
Vétérinaire	1
Employé de piscine, spas	1
Assistante dentaire	1
Ambulancière	1

de spondyloarthrites a permis d'améliorer leur présence au travail (gain de 6,6 heures/ semaines) et leur productivité [48]. 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 [49]. Les auteurs ont notamment montré que les patients exerçant un métier manuel avaient moins de risque d'être en arrêt s'ils avaient pris un traitement anti-TNF  $\alpha$  que ceux n'en n'ayant pas pris, exerçant la même activité. En 2009, une revue de la littérature met en évidence que l'adalimumab a permis, dans la polyarthrite rhumatoïde, d'améliorer la présence au travail et de ré-



duire les coûts liés à la désinsertion professionnelle de ces patients [50]. Le médecin du travail, lors de sa décision médicale, doit donc peser la balance bénéfique/risque entre l'importance du maintien dans l'emploi pour ces patients atteints de pathologies chroniques, et le risque sous anti-TNF  $\alpha$ . Une contre-indication peut être prononcée, 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. La décision d'inaptitude doit n'être prononcée qu'en dernier recours. Le médecin du travail doit également s'assurer que les vaccinations sont à jour. En cas de survenue d'un épisode infectieux, un contact avec le médecin traitant, après accord du salarié, peut s'avérer utile pour renforcer la prévention au poste.

## ANTI-TNF $\alpha$ ET TRAVAIL : D'AUTRES RISQUES ?

### AUTRES INFECTIONS OPPORTUNISTES

D'autres infections opportunistes que la légionellose peuvent être contractées sur le lieu de travail. Au Royaume-Uni, deux cas de tuberculose ont par exemple été rapportés en 2011 chez des personnels de soins sous anti-TNF  $\alpha$  [51]. Ce risque doit être connu par les salariés exposés compte tenu de la potentielle gravité et de la fréquence importante de cette infection sous anti-TNF  $\alpha$  (le risque serait augmenté de 12,2 fois par rapport à la population générale [4]). L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou un quantiféron peut être demandé pour les salariés exposés au risque tuberculeux au travail.

Les professionnels de la petite enfance doivent être sensibilisés au risque accru d'infections par les viroses.

Les travailleurs du secteur agricole doivent être informés et prendre les mesures de prévention nécessaires pour lutter contre certaines maladies, telles que l'aspergillose, la cryptococcose, les salmonelloses ou la listériose.

### LYMPHOMES ET TUMEURS SOLIDES

Une vigilance particulière est portée sur les lymphomes et les cancers, notamment cutanés, sous anti-TNF  $\alpha$  malgré l'absence d'argument pour un sur-risque à ce jour. La question de l'exposition professionnelle de ces patients aux produits cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques pour la reproduction (CMR) sur leur lieu de travail peut se poser.

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

## CONCLUSION

Le développement des anti-TNF  $\alpha$  a été un véritable tournant dans la prise en charge de plusieurs maladies chroniques. La qualité de vie, en particulier au travail, des patients traités a été largement améliorée par ces nouvelles molécules. Cependant, l'immunodépression acquise sous ce traitement soulève la question de l'exposition professionnelle au risque infectieux. La littérature récente n'aborde pas

cette problématique dans l'analyse des cas d'infections opportunistes sous anti-TNF  $\alpha$ , en particulier concernant la légionellose. Ce risque mérite cependant d'être pris en compte par le médecin du travail lors de sa consultation. Une information claire doit alors être délivrée et les mesures de prévention à adopter doivent être rappelées. La décision de maintien au poste doit prendre en compte la présence de ce risque mais ce dernier ne doit pas occulter l'importance du maintien dans l'emploi pour ces salariés. Les problématiques liées à l'exposition professionnelle posées par ces nouveaux traitements, vis-à-vis du risque infectieux, doivent attirer l'attention des médecins du travail et sont une raison supplémentaire de renforcer les liens avec les médecins prescripteurs.

POINTS À RETENIR  
ET BIBLIOGRAPHIE  
PAGES SUIVANTES



**Risques infectieux sous anti-TNF  $\alpha$  et exposition professionnelle :**  
l'exemple de la légionellose

**POINTS À RETENIR**

- Les anti-TNF  $\alpha$  sont principalement indiqués dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et le psoriasis.
- La légionellose et la tuberculose sont les deux infections les plus fréquentes sous anti-TNF  $\alpha$  et pour lesquelles un sur-risque significatif a été montré.
- La légionellose professionnelle peut toucher des professions très variées, dont le repérage est parfois difficile.
- Une grande majorité des patients traités par anti-TNF  $\alpha$  est en âge de travailler.
- Le médecin du travail doit informer le salarié sur le risque infectieux professionnel et les mesures de protection à mettre en place.
- Les vaccinations doivent être à jour.
- Les résultats du bilan pré-thérapeutique peuvent être récupérés, avec l'accord du salarié, auprès du médecin prescripteur.
- La décision d'aptitude doit prendre en compte l'importance du maintien dans l'emploi chez ces salariés atteints de maladies chroniques invalidantes sur le plan socioprofessionnel.

**BIBLIOGRAPHIE**

1 | FAUTREL B, CHERIN P - Intérêt des molécules anti-TNF alpha dans les maladies inflammatoires et infectieuses. *Rev Méd Interne*. 2000 ; 21 (10) : 872-88.

2 | KEANE J, GERSHON S, WISE RP, MIRABILE-LEVENS E ET AL. - Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001 ; 345 (15) : 1098-104.

3 | TUBACH F, SALMON-CÉRON D, RAVAUD P, MARIETTE X ET AL. - The RATIO observatory: French registry of opportunistic infections, severe bacterial infections, and lymphomas complicating anti-TNF  $\alpha$  therapy. *Joint Bone Spine*. 2005 ; 72 (6) : 456-60.

4 | TUBACH F, SALMON D, RAVAUD P, ALLANORE Y, 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.

5 | LANTERNIER F, TUBACH F, RAVAUD P, SALMON D ET AL. - Incidence and risk factors of Legionella pneumophila Pneumonia during anti-tumor necrosis factor therapy, a prospective French study. *Chest*. 2013 ; 144 (3) : 990-98.

6 | SALMON-CÉRON D, TUBACH F, LORTHOLARY O, CHOSIDOW 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.

7 | MARIETTE X, TUBACH F, BAGHERI H, BARDET M ET AL. - Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 ; 69 (2) : 400-08.

8 | 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 (6) : 1740-51.

9 | BONGARTZ T, SUTTON AJ, SWEETING MJ, BUCHAN I ET AL. - 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) : 2275-85.

10 | ASKLING J, FORED CM, BRANDT L, BAECKLUND E ET AL. - Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005 ; 64 (10) : 1421-26.

11 | GOËB V, ARDIZZONE M, ARNAUD L, AVOUAC J 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.

- 12 | BORNSTEIN N. - Légionelloses. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Maladies infectieuses 8-021-A-10. Issy-les Moulineaux : Elsevier Masson ; 2012 : 12 p.
- 13 | Bilan des cas de légionellose survenus en France en 2015. Santé publique France, 2016 (<http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Legionellose/Donnees/Bilan-des-cas-de-legionellose-survenus-en-France-en-2015>).
- 14 | BALTY I, BAYEUX-DUNGLAS MC - Légionelles et milieu de travail. Dossier médico-technique TC 98 *Doc Méd. Trav.* 2004 ; 98 : 173-99.
- 15 | CASTOR ML, WAGSTROM EA, DANILA RN, SMITH KE ET 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) : 1530-37.
- 16 | ISOZUMI R, ITO Y, ITO I, OSAWA M ET AL. - An outbreak of legionella pneumonia originating from a cooling tower. *Scand J Infect Dis.* 2005 ; 37 (10) : 709-11.
- 17 | BELLIDO-BLASCO JB, PELAZ-ANTOLÍN C, DELAS-GONZALEZ MA, SANIÓN-MARTINEZ J ET AL. - Agregación de casos de neumonía por legionella en trabajadores relacionados con la industria de la cerámica en Castellón en 2006. *Rev Esp Salud Publica.* 2008 ; 82 (1) : 111-16.
- 18 | COETZE N, LIU WK, ASTBURY N, WILLIAMS P ET AL. - Legionnaires' disease cluster linked to a metal product aqueous pre-treatment process, Staffordshire, England, May 2008. *Euro Surveill.* 2009 ; 14 (40) : 1-3.
- 19 | 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) : 1-5.
- 20 | WILLIAMS P, LIU WK, COETZE N, BOULTON L - Legionella colonization of powder paint pretreatment tunnels. *Ann Occup Hyg.* 2010 ; 54 (4) : 475-76.
- 21 | CRAMP GJ, HARTE D, DOUGLAS NM, GRAHAM F ET AL. - An outbreak of Pontiac fever due to legionella longbeachae serogroup 2 found in potting mix in a horticultural nursery in New Zealand. *Epidemiol Infect.* 2010 ; 138 (1) : 15-20.
- 22 | KUSNETSOV J, NEUVONEN LK, KORPIO T, ULNUM SA ET AL. - Two legionnaires' disease cases associated with industrial waste water treatment plants: a case report. *BMC Infect Dis.* 2010 ; 10 (343) : 1-8.
- 23 | CHIKTE UM, KHONDOWE O, GILDENHUYS I - A case study of a dental receptionist diagnosed with Legionnaires' disease. *SADJ.* 2011 ; 66 (6) : 284-87.
- 24 | REMEN T, MATHIEU L, HAUTEMANIÈRE A, DELOGE-ABARKAN M ET AL. - Pontiac fever among retirement home nurses associated with airborne legionella. *J Hosp Infect.* 2011 ; 78 (4) : 269-73.
- 25 | PICARD-MASSON M, LAJOIE E, LORD J, LALANCETTE C ET AL. - Two related occupational cases of Legionella longbeachae infection, Quebec, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2016 ; 22 (7) : 1289-91.
- 26 | RUDBECK M, VISKUN S, MØLBACK K, ULNUM SA - Legionella antibodies in a Danish hospital staff with known occupational exposure. *J Environ Public Health.* 2009 ; 2009 (812829) : 1-8.
- 27 | RICCI ML, FONTANA S, BELLA A, GAGGIOLI A ET 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) : 540-45.
- 28 | KROGULSKA B, MATUSZEWSKA R, KROGULSKI A, SZCZOTKO M ET 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 (résumé).
- 29 | PEYRETHON C, CHÂTEAU MF - Cas de légionellose en milieu professionnel. *Arch Mal Prof Env.* 2011 ; 72 (1) : 52-62.
- 30 | CHE D, CAMPÈSE C, JARRAUD S - Légionelles et légionellose : qu'a-t-on découvert depuis 30 ans ? *Pathol Biol.* 2009 ; 59 (3) : 134-36.
- 31 | BALTY I, BAYEUX-DUNGLAS MC, DORNIER G - Les légionelles en milieu de travail. 2<sup>e</sup> édition. Le Point des connaissances sur... Édition INRS ED 5012. Paris : INRS ; 2006 : 4 p.
- 32 | GREGERSEN P, GRUNNET K, ULNUM SA, ANDERSEN BH ET AL. - Pontiac fever at a sewage treatment plant in the food industry. *Scand J Work Environ Health.* 1999 ; 25 (3) : 291-95.
- 33 | AJAMI B, GHAZVINI K, MOVAKHED T, ARIAEE N ET AL. - 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) : 376-78.
- 34 | Recensement des sources potentielles de légionelles (hors tours aéroréfrigérantes et eaux chaudes sanitaires) pouvant présenter un risque de contamination croisée sur un site industriel. Rapport d'étude n° DRC-06-ERSA-7660-ETa n°220 INERIS, 2007 ([www.ineris.fr/centredoc/Rapport\\_Sources\\_Legionelles.pdf](http://www.ineris.fr/centredoc/Rapport_Sources_Legionelles.pdf)).
- 35 | Légionellose, un risque professionnel, des mesures de prévention à appliquer. Direction régionale des entreprises de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi d'Auvergne-Rhône-Alpes, 2004 ([http://auvergne-rhone-alpes.directe.gouv.fr/sites/auvergne-rhone-alpes.directe.gouv.fr/IMG/pdf/09-2004-Dossier-Legionellose\\_1\\_.pdf](http://auvergne-rhone-alpes.directe.gouv.fr/sites/auvergne-rhone-alpes.directe.gouv.fr/IMG/pdf/09-2004-Dossier-Legionellose_1_.pdf)).
- 36 | ALBERT C, VANDEBOS F, BROCCO O, CARLES D ET AL. - Légionellose chez une patiente sous infliximab. *Rev Med Intern.* 2004 ; 25 (2) : 167-68.
- 37 | WONDERGEM MJ, VOSKUYL AE, VAN AGTMAEL AM - A case of legionellosis during treatment with a TNF alpha antagonist. *Scand J Infect Dis.* 2004 ; 36 (4) : 310-11.
- 38 | MANCINI G, ERARIO L, GIANFREDA R, OLIVA A ET AL. - Tuberculosis and legionella pneumophila pneumonia in a patient receiving anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2007 ; 13 (10) : 1036-37.
- 39 | LAGIER J.C, ANDRIAMANANTENA D, DAMIANO J,

## Risques infectieux sous anti-TNF $\alpha$ et exposition professionnelle : l'exemple de la légionellose

- DOT JM ET AL.** - Traitement par anti-TNF alpha : un risque accru de légionellose. *Rev Mal Respir.* 2007 ; 24 (9) : 1159-60.
- 40 | 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.
- 41 | BEIGEL F, JÜRGENS M, FILIK L, BADER L ET AL.** - Severe legionella pneumophila pneumonia following infliximab therapy in a patient with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 ; 15 (8) : 1240-44.
- 42 | 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) : 829-33.
- 43 | FABRONI C, GORI A, PRIGNANO F, LOTTI T** - A severe complication of anti-TNF alpha treatment. *G Ital Dermatol Venereol.* 2010 ; 145 (6) : 775-77.
- 44 | EPPING G, VAN DER VALK PD, HENDRIX R** - Legionella pneumophila pneumonia in a pregnant woman treated with anti-TNF  $\alpha$  antibodies for Crohn's disease: a case report. *J Crohns Colitis.* 2010 ; 4 (6) : 687-89.
- 45 | KAKU N, YANAGIHARA K, MORINAGA Y, SATO T 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.
- 46 | GIASSI KDE S, FURLANETTO JUNIOR V, FIALHO S, GOMES RIBEIRO G ET AL.** - Legionella pneumonia after infliximab in a patient with Rheumatoid Arthritis. *Rev Bras Rheumatol.* 2014 ; 54 (5) : 397-99 (résumé).
- 47 | 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.
- 48 | 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.
- 49 | VERSTAPPEN SMM, WATSON KD, LUNT M, MCGROTHER K 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 (8) : 1570-77.
- 50 | BIRNBAUM H, SHI L, PIKE C, KAUFMAN R ET AL.** - Workplace impacts of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis : review of the literature. *Expert Opin Pharmacother.* 2013 ; 10 (2) : 255-69.
- 51 | MANKIA S, PETERS JE, KANG S, MOORE S, ET AL.** - Tuberculosis and anti-TNF treatment : experience of a central London hospital. *Clin Rheumatol.* 2011 ; 30 (3) : 399-401.