



Conduite à tenir devant l'apparition d'un infiltrat pulmonaire chez un patient traité par anti-TNF

Elodie Blanchard

Service des Maladies Respiratoires

CHU de Bordeaux

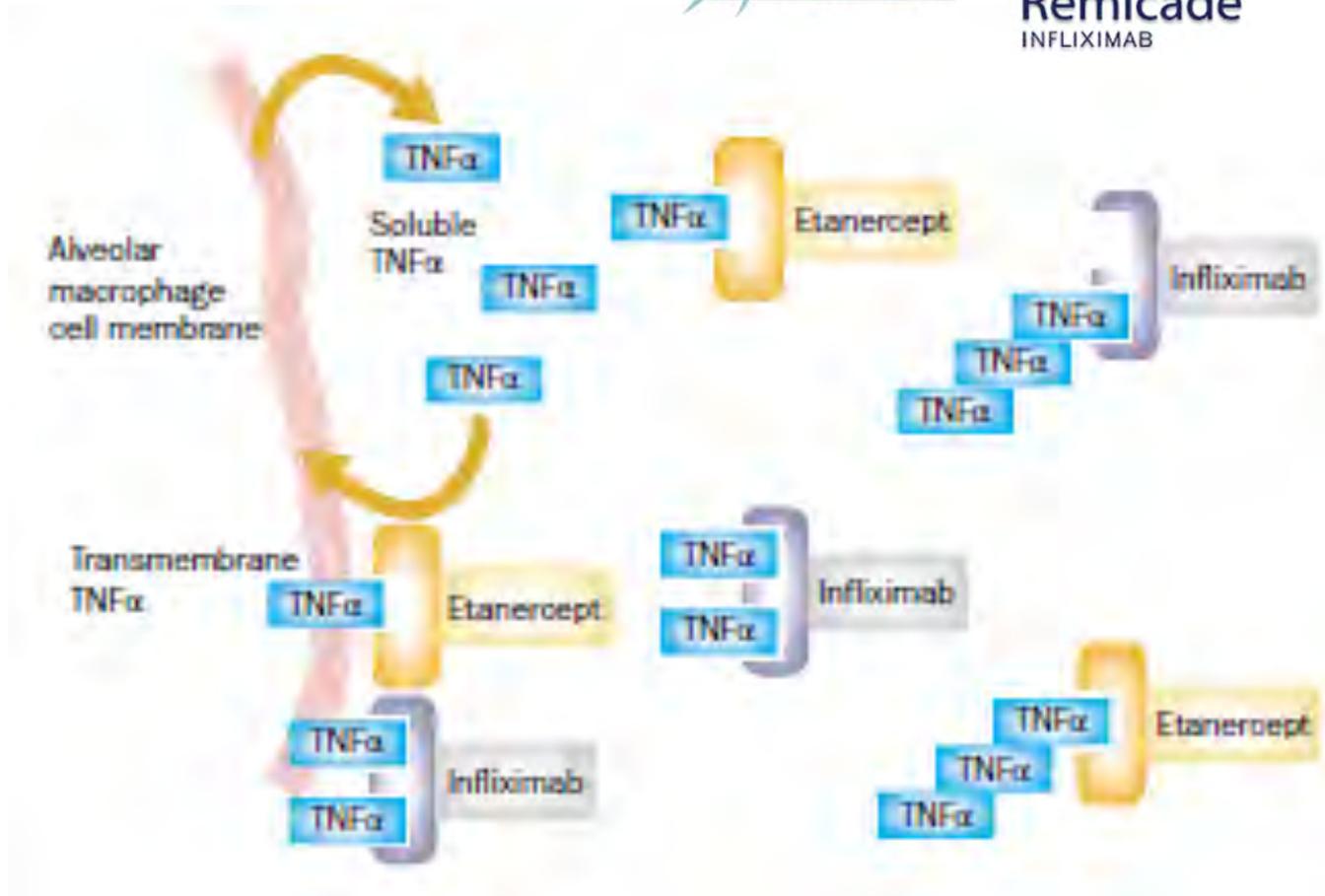
Conflits d'intérêt

- Aucun en lien avec cette présentation

Introduction

- Biothérapies = Avancée thérapeutique majeure
- De plus en plus utilisé dans le traitement des maladies systémiques
- Action directe sur la réponse immunitaire
 - Effet attendu bénéfique sur la maladie
 - Répercussion sur la réaction immunitaire « normale » lors de la réponse anti-infectieuse
- Risque infectieux associé aux anti-TNF
- Manifestations pulmonaires non infectieuses sous anti-TNF

Risque infectieux et anti-TNF: mécanismes d'action



Gardam, Lancet Infect Dis 2003



Indications des anti-TNF en 2017

- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique
- SPA
- Arthrite juvénile
- Psoriasis
- MICI: Crohn / RCH
- Hidrosadénite suppurée

Pneumotox ...

PNEUMOTOX ON LINE
v2.1

The Drug-Induced Respiratory Disease Webs
Philippe Camus, M.D.
Dijon, France

DRUGS PATTERNS

Infliximab 5

Hypersensitivity infusion reactions are common (PMID 12818276). For those ILD cases exposed to methotrexate concomitantly, drug causality assessment in regards to infliximab is difficult.

Last update: 02/11/2014

Patterns

I.a	Pneumonitis (ILD, acute, severe) (See also under ARDS)	1
I.b	Pneumonitis (ILD, subacute)	1
I.c	Eosinophilic pneumonia (pulmonary infiltrates and eosinophilia)	1
I.d	Organizing pneumonia (OP/BOOP)	1
I.e	Acute eosinophilic pneumonia (AEP)	1
I.g	Pulmonary fibrosis	2
I.w	Rapidly progressive ILD or pulmonary fibrosis (Hamman-Rich syndrome)	2
I.y	Progression, acceleration or exacerbation of preexisting ILD/fibrosis	1
II.b	ARDS	1
III.a	Alveolar hemorrhage, diffuse, bland (DAH)	1
IV.a	Bronchospasm, wheezing, asthma	1
V.d	Pleural/pericardial effusion, ANA positive (DI lupus)	1
VI.a	Pulmonary embolism - Venous thromboembolism	1
VI.d	Pulmonary vasculitis or capillaritis	1

X.h	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)	1
X.j	Myositis/polymyositis/rhabdomyolysis/myopathy	1
X.k	Granulomatous sarcoid-like thoracic and/or extrathoracic reaction	2
X.s	Systemic vasculitis/polyangiitis (ANCA-related)	2
X.ah	Granulomatosis with polyangiitis (w/wo ANCA)	1
X.ar	Relapse/flare/onset of Crohn's disease	1
XII.c	Pericarditis, pericardial effusion, tamponade	1
XV.a	Path: NSIP-c (cellular ILD) pattern (see also Ia, Ib)	1
XV.f	Path: Diffuse alveolar damage (DAD-pattern) (see also IL)	1
XVI.b	Imaging: Ground-glass shadowing/opacities (GGO)	1
XVII.b	Opportunistic pulmonary/systemic infection	3
XVII.c	Aspergillosis, pulmonary incl. ABPA (see also XVII.m and -r)	1
XVII.d	Pneumocystis jiroveci pulmonary colonization	3
XVII.e	Pneumocystis jiroveci pneumonia	1
XVII.f	Tuberculosis, miliary	1
XVII.g	Tuberculosis (pulmonary, extrapulmonary, reactivation or de novo)	5
XVII.h	Nontuberculous mycobacterial infection	2
XVII.n	Legionella pneumophila pneumonia	1
XVII.q	Viral pneumonia	1
XVII.r	Fungal infection (pulmonary/extrapulmonary)	1
XVII.y	Cryptococcus neoformans pulmonary infection	1
XVII.z	Histoplasmosis (reactivation)	1

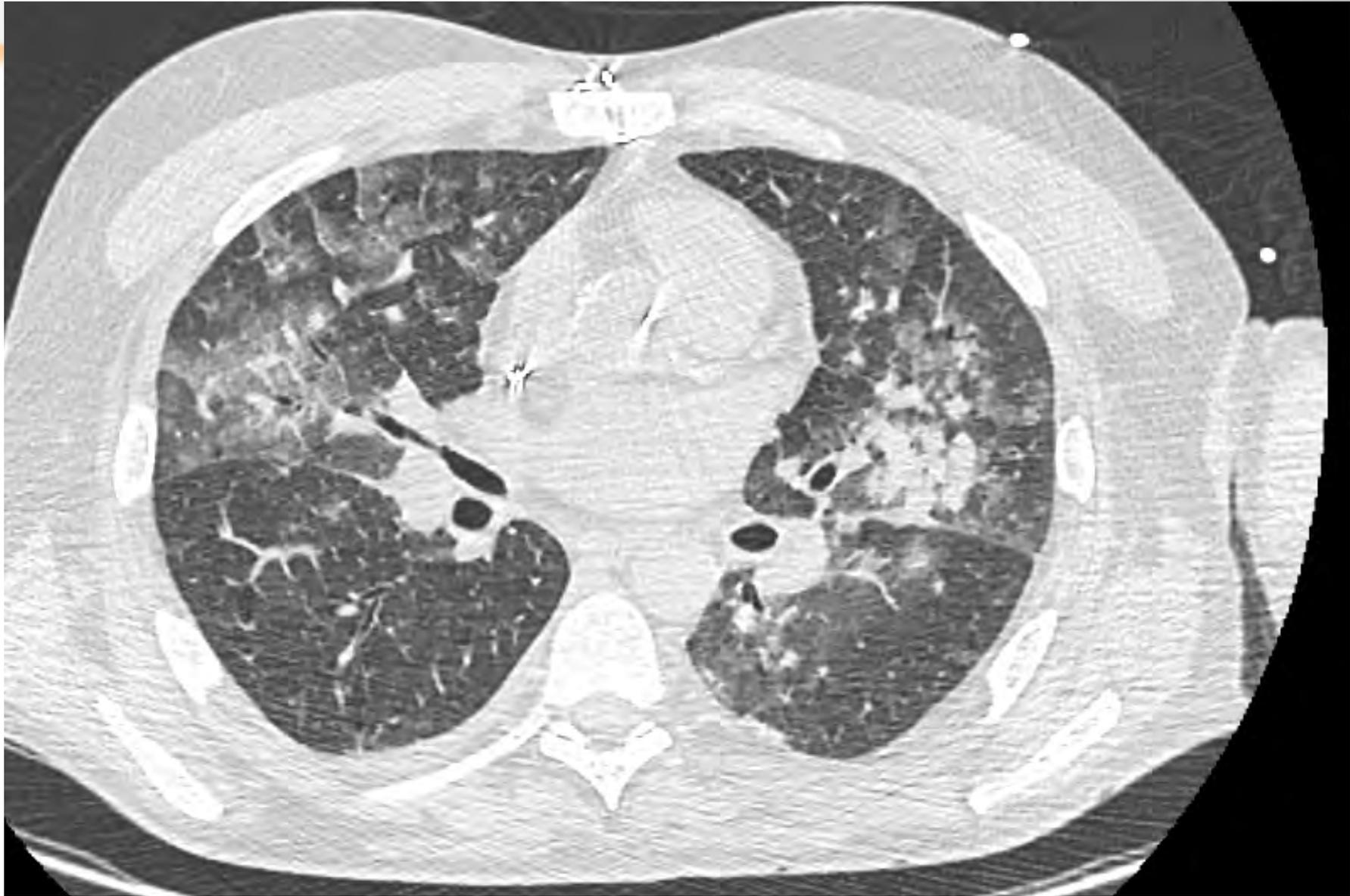
Cas clinique n°1

M. G, 58 ans

- Dyspnée aigüe fébrile depuis 24h motivant une consultation aux urgences
- Antécédents:
 - PR séropositive depuis 2006 traitée par Humira® (adalimumab) 40 mg tous les 15j
 - BPCO post tabac stade II
 - Pacemaker pour BAV III
- Habitus:
 - Tabac 40 PA non sevré
 - Agent administratif, originaire des Antilles

Cas clinique n°1

- Examen:
 - T°C 39.5°C, TA 11/8, fc 120/min fr 24/min
 - Crépitants et ronchi diffus
 - Céphalées, douleurs abdominales diffuses
- Biologie:
 - GB 16200/mm³ dont 11000 PNN
 - Créat 102 µmol/l, urée 10 mmol/l
 - CRP 312 mg/l
 - GDS en AA: pO₂ 62 mmHg, pCO₂ 43 mmHg, pH 7.39, HCO₃⁻ 29 mmol/l





Cas clinique n°1

Démarche étiologique

Quel(s) agent(s) pathogène(s) suspectez-vous ?

– Du fait du tableau clinique ?

– Du fait du terrain ?

Cas clinique n°1

Tableau clinique

- Pneumocoque ?
 - Argument de fréquence
- Légionnelle ?
 - Signes extra-respiratoires
- Autres: *M.pneumoniae*, virus, champignons, parasite ?

Cas clinique n°1

Terrain

Anti-TNF α

+

BPCO

+

Origine antillaise

Risque infectieux sous anti-TNF

- 1^{ère} alerte en 2001

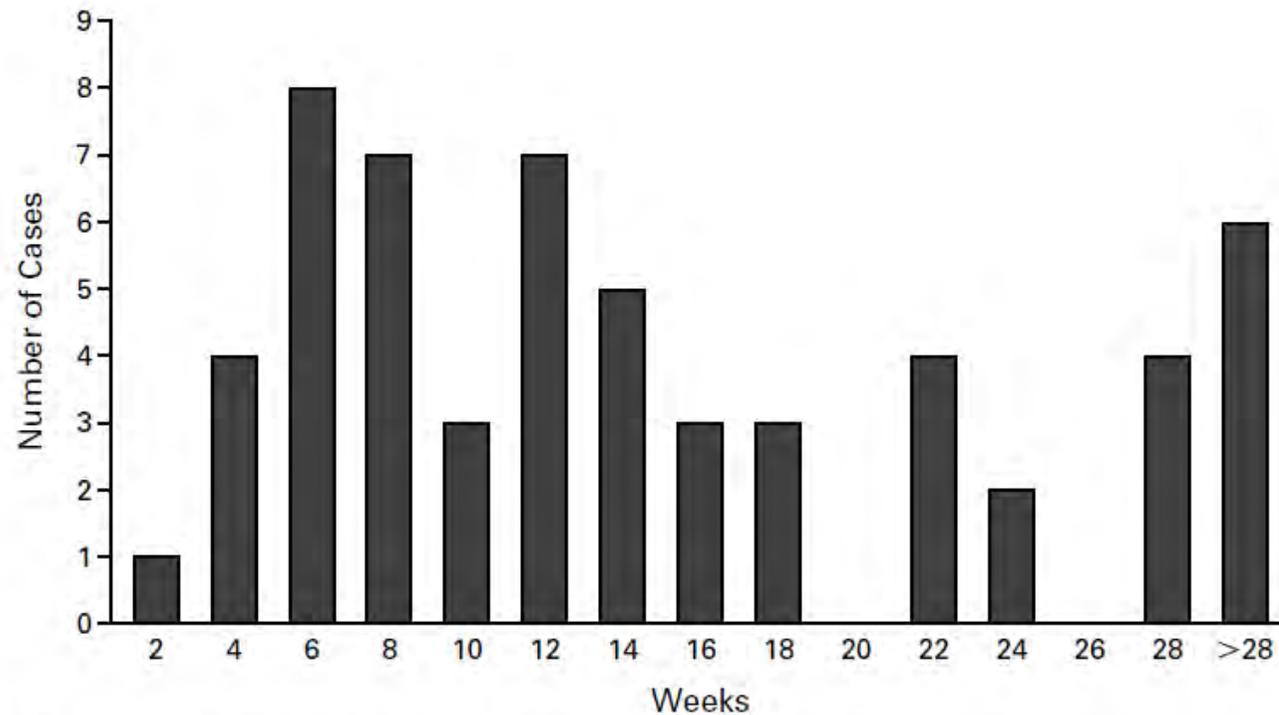


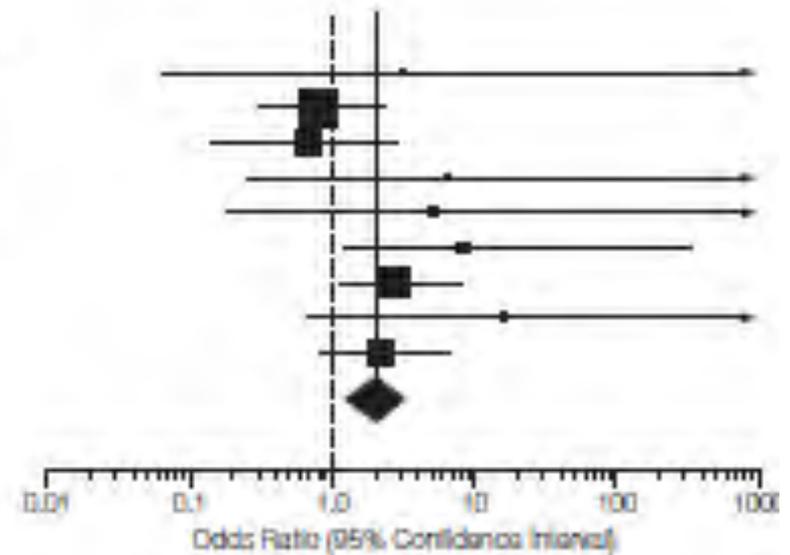
Figure 1. Time from the Initiation of Infliximab Therapy to the Diagnosis of Tuberculosis.
Data were available for 57 patients, most of whom had received monthly infusions of infliximab.

Données des essais cliniques

- Méta-analyse incluant 9 essais cliniques (PR)
- 3493 patients traités soit par infliximab ou adalimumab
- 1512 patients sous placebo
- Pneumopathie, dermo-hypodermite, ostéoarthrite...

Source	Serious Infections, No./Total		Odds Ratio (95% Confidence Interval)
	Anti-TNF	Placebo	
Mehri et al, ²² 1998	3/87	0/14	3.13 (0.05-infinity)
Lipsky et al, ⁸ 2000	21/342	7/86	0.76 (0.30-2.18)
Furst et al, ⁶ 2003	4/318	6/318	0.66 (0.14-2.83)
Van de Putte et al, ¹⁰ 2003	4/214	0/70	6.33 (0.30-infinity)
Wolfeist et al, ¹¹ 2003	3/200	0/52	4.93 (0.19-infinity)
Koystone et al, ⁵ 2004	16/419	1/200	7.90 (1.21-332.06)
St Clair et al, ⁷ 2004	40/740	6/291	2.68 (1.11-7.61)
Van de Putte et al, ²³ 2004	11/434	0/110	15.34 (0.71-infinity)
Westhovens et al, ²⁴ 2004	25/721	6/361	2.13 (0.84-6.30)
Total	126/3493	26/1512	2.01 (1.31-3.09)

Total for overall effect:
Mantel-Haenszel $\chi^2=9.1$; $P=.002$

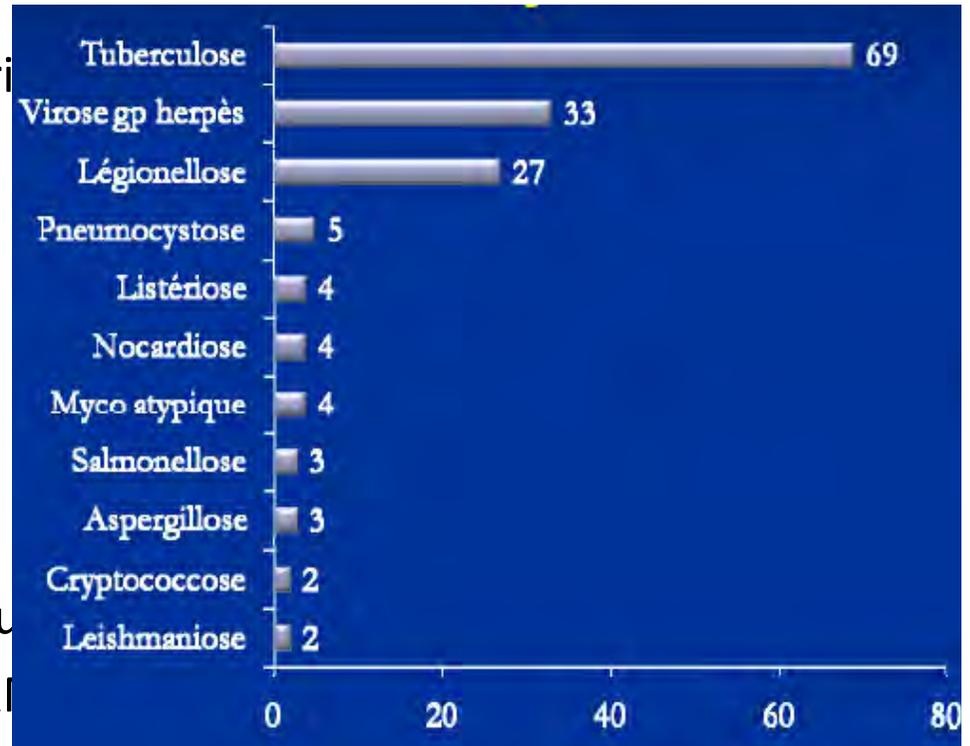


Registres internationaux



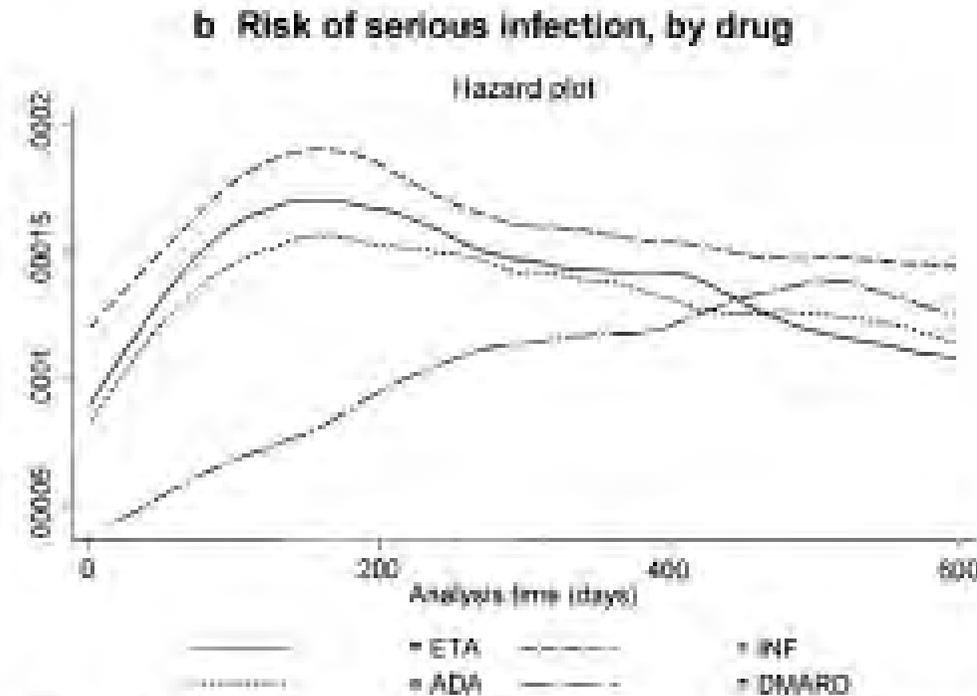
Registre français RATIO

- Research Axed on Tolerance of bIOtherapies
- Basé sur la déclaration de cas
 - Infections opportunistes/bactéri
 - Lymphome
 - Patients sous anti-TNF α
 - Maladie rhumato 87%
 - Crohn 7%
 - Autres 6%
 - Février 2004 à février 2007
 - Comité de validation pour chaque
- AFSSAPS, Pharmacovigilance, INSERM
- 488 services cliniques



Toutes infections sévères: données des registres

BSRBR



Dans les 90 jours
Taux d'incidence
ETA 4.1 [1.5-10.8]
INF 5.6 [2.1-15.1]
ADA 3.9 [1.3-11.2]

- 8659 patients traités par anti-TNF (3844 ETA, 2944 INF, 1871 ADA)
- 2170 traités par DMARDs

Toutes infections sévères

Etude française rétrospective 1997-2004

709 patients sous anti-TNF dont 58% pour une PR

275 infections chez 245 patients (34.5%), 47 infections sévères (6.2%)

TABLE 3. Comparison of infectious patterns according to TNF- α blocker for 913 treatment courses in 709 patients

	All treatment courses n = 913	Infliximab n = 276	Etanercept n = 455	Adalimumab n = 182
Any infections n (%)	275	139 (50.5)	94 (34.2)	42 (15.3)
Site of infection n (% ^a):				
Upper respiratory tract	98 (10.7)	37 (13.4)	43 (9.4)	18 (9.9)
Lung	59 (6.4)	37 (13.4)	20 (4.4)	2 (1.1)
Skin	58 (6.3)	32 (11.6)	14 (3.1)	12 (6.6)
Urinary tract	22 (2.4)	14 (5.1)	5 (1.1)	3 (1.6)
Gastrointestinal tract	16 (1.7)	8 (2.9)	4 (0.9)	4 (2.2)
Genital tract	5 (0.5)	3 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.5)
Osteoarticular	3 (0.3)	0 (0)	3 (0.6)	0 (0)
Neurological	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
Other	14 (1.5)	8 (2.9)	4 (0.9)	2 (1.1)
Micro-organisms n (% ^b):				
Bacterial	148 (16.2)	78 (28.2)	54 (11.8)	16 (8.8)
Viral	84 (9.2)	43 (15.5)	25 (5.5)	16 (8.8)
Mycobacterial	2 (0.2)	2 (0.7)	0 (0)	0 (0)
Fungal	18 (1.9)	7 (2.5)	7 (1.5)	4 (2.2)
Parasitic	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
Not defined	32 (3.4)	8 (2.9)	8 (1.7)	6 (3.3)
Outcome n (% ^c):				
Death	1 (0.3)	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)
Cured	272 (98.9)	139 (100)	91 (96.8)	42 (100)
Sequelae	2 (0.7)	0 (0)	2 (2.1)	0 (0)

Anti-TNF et tuberculose (1)

Recommandations nationales

Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α

Juillet 2005



HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

TEST DE DÉTECTION DE LA PRODUCTION D'INTERFÉRON γ POUR LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS TUBERCULEUSES

Comment dépister un patient à risque ?

Avant de débiter un traitement par anti-TNF α , il est nécessaire d'évaluer pour chaque patient le risque de tuberculose latente ou active

• par un interrogatoire détaillé comprenant :

- la notion et la date de vaccination par le BCG et le résultat des IDR anciennes à la tuberculine;
- la notion de contact (antécédents familiaux y compris dans l'enfance);
- la notion d'exposition (origine ou séjours prolongés dans un pays de forte endémie...);
- les antécédents personnels de tuberculose (latente ou active);
- la notion de traitement anti-tuberculeux antérieur (médicaments prescrits, dose et durée).

• par la recherche de signes cliniques de tuberculose maladie : signes généraux, pulmonaires ou extra-pulmonaires.

• en pratiquant :

- une radiographie pulmonaire. S'il existe des images évocatrices de séquelles tuberculeuses, un scanner thoracique est indiqué et éventuellement un avis spécialisé.
 - une intradermo-réaction à 5 UI de tuberculine (ou IGRA)
- Les 5 UI de la nouvelle spécialité

Ou IGRA

L'ancienne spécialité. La présence d'une IDR phlycténulaire nécessite la recherche de BK par crachats ou tubages, 3 jours de suite. Il est recommandé de noter les dates de ces examens sur la carte " patient " qui sera délivrée au patient avec le traitement.

Prise en charge d'une tuberculose latente

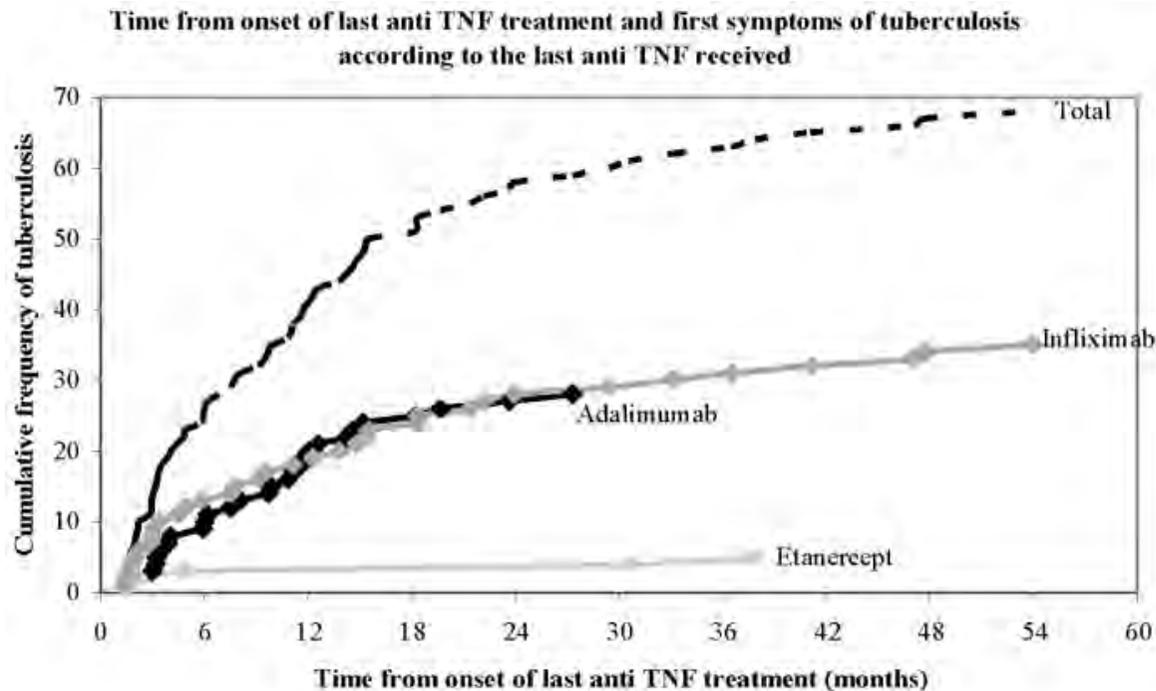
Avant d'instaurer un traitement par anti-TNF α , il est nécessaire de mettre en route une chimioprophylaxie antituberculeuse chez tous les sujets présentant une tuberculose latente ou tuberculose infection (primo-infection récente ou infection ancienne à fort risque de réactivation tuberculeuse).

Modalités du traitement prophylactique : 3 schémas thérapeutiques possibles

- Rifampicine (Rifadine®) : 10 mg/kg/j en une seule prise + isoniazide (Rimilon®) : 4 mg/kg/j, pendant 3 mois. L'association rifampicine + isoniazide (Rifinah®) : 2 cp/j en une seule prise, pendant 3 mois, permet une administration simplifiée.
- L'isoniazide seul (Rimilon®) : 5 mg/kg/j, pendant 9 mois, est une alternative en cas de toxicité ou chez les sujets très âgés ou cirrhotiques.

Anti-TNF et tuberculose (2)

- 69 cas de tuberculose déclarés dans RATIO
- Aucun des cas n'a reçu la prophylaxie recommandée (AFSSAPS)
- 67% avaient une IDR < 5 mm
- Incidence 116.7 / 100 000 patients-années
- Risque majoré dans la 1^{ère} année de traitement, naissance en zone endémique



Tubach Arthritis Rheum 2009

Anti-TNF et mycobactéries non tuberculeuses

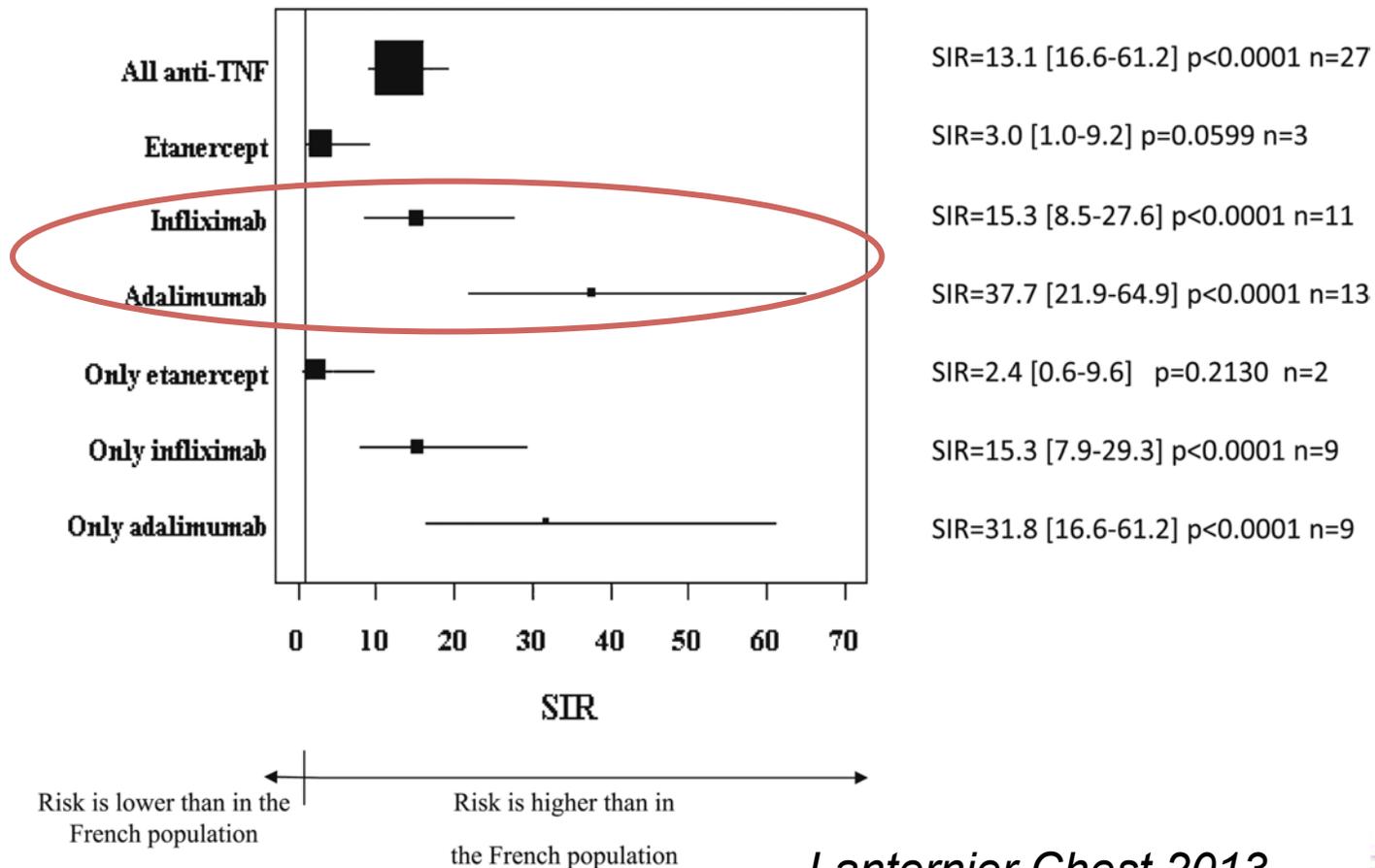
- Etude rétrospective 2000-2008, 8418 patients sous anti-TNF

Table 3 Patient characteristics of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial (NTM) cases* compared with non-cases among patients with anti-TNF use during the study time-period

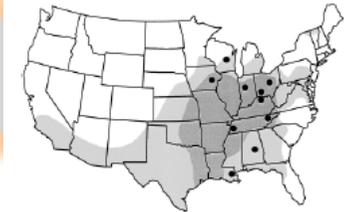
	Uninfected (n=8384) # (%)	TB (n=16) # (%)	OR#(95% CI)	NTM (n=18) # (%)	OR# (95% CI)
Sex (female)	5374 (64)	13 (81)	2.4 (0.7 to 8.5)	13 (72)	1.5 (0.5 to 4.1)
White†	5087 (61)	4 (25)	0.2 (0.1 to 0.7)	17 (94)	11.0 (1.5 to 82.8)
English as primary language	7777 (93)	13 (81)	0.3 (0.1 to 1.2)	17 (94)	1.3 (0.2 to 10.0)
Age, median (range)	50 (2-110)	57.5 (31-77)	1.02 (1.0 to 1.1)	68 (49-81)	1.1 (1.0 to 1.1)
Body mass index, median (range)	27 (23-41)	25 (23-30)	0.8 (0.7 to 1.0)	24 (23-33)	0.9 (0.8 to 1.0)
Chronic renal disease†	547 (7)	4 (25)	4.8 (1.5 to 14.9)	N/A	N/A
Diabetes mellitus†	1367 (16)	6 (38)	3.1 (1.1 to 8.5)	N/A	N/A
RA	5060 (60)	12 (75)	2.0 (0.6 to 6.1)	18 (100)	Undefined
Crohn's	760 (9)	1 (6)	0.7 (0.1 to 5.1)	0 (0)	Undefined
Ulcerative colitis	458 (6)	1 (6)	1.2 (0.2 to 8.8)	0 (0)	Undefined
AS	439 (5)	0 (0)	Undefined	2 (11)	2.3 (0.5 to 9.9)
Psoriasis	2347 (28)	3 (19)	0.6 (0.2 to 2.1)	3 (17)	0.5 (0.1 to 1.8)
Death during the study time period†	367 (4)	3 (19)	5.2 (1.0 to 19.1)‡	7 (39)	14.4 (4.7 to 42.8)‡
Chronic lung disease†	2385 (28)	N/A	N/A	13 (72)	6.5 (2.3 to 18.4)
GERD†	2748 (33)	N/A	N/A	13 (72)	5.3 (1.9 to 15.0)
Anti-TNF agents used					
Infliximab	2778 (33)	8 (50)	2.0 (0.8 to 5.4)	12 (67)	4.0 (1.5 to 10.8)
Etanercept	5320 (64)	8 (50)	0.6 (0.2 to 1.5)	10 (56)	0.7 (0.2 to 1.8)
Adalimumab	2331 (28)	7 (44)	2.0 (0.8 to 5.4)	6 (33)	1.3 (0.5 to 3.5)

Anti-TNF et légionellose

- RATIO, 27 cas de légionellose, étude cas-témoins: 25/100
- Incidence 46.7/ 100 000 patients années
- Anti-TNF α < 1 an HR 3.7 [1.2-11.4]
- Ac monoclonaux > R soluble



Infections fongiques (1)



- FDA / 1998-2002
- Infections granulomateuses
 - Infliximab: 239/100 000 p
72% surviennent dans les 3 mois
 - Etanercept: 74/100 000 p
28% surviennent dans les 3 mois
- Histoplasmose
- 240 cas rapportés à la FDA
- Infliximab >> etanercept
- Pneumopathie 68%
- Pas d'intérêt d'un screening systématique mais se méfier et interroger +++
 - Voyage en région endémique (Antilles, Guyane, vallée du Mississippi, Amérique du Sud...)
 - Visite de grottes, spéléologie ...

Pathogen, type of infection	Infliximab group (n = 233,000)	Etanercept group (n = 113,000)	Rate ratio	P
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	335 (143.8)	39 (34.5)	4.17	<.001 ^a
<i>Histoplasma capsulatum</i>	39 (16.7)	3 (2.7)	6.30	<.001 ^b
<i>Candida</i> species				
Any	38 (16.3)	8 (7.1)	2.30	.006 ^b
NS	26 (11.2)	7 (6.2)	1.80	.065 ^b
Systemic	10 (4.3)	1 (0.9)	4.85	.046 ^b
<i>Listeria</i> species	36 (15.5)	2 (1.8)	8.73	<.001 ^b
<i>Mycobacterium</i> species (NS)	30 (12.9)	7 (6.2)	2.08	.023 ^b
<i>Aspergillus</i> species	29 (12.4)	10 (8.8)	1.41	.17 ^b
<i>Cryptococcus</i> species	11 (4.7)	8 (7.1)	0.67	.91 ^b
<i>Nocardia</i> species	10 (4.3)	1 (0.9)	4.85	.046 ^b
<i>Salmonella</i> species	7 (3.0)	4 (3.5)	0.85	.75 ^b
<i>Toxoplasma</i> species	5 (2.1)	0 (0)088 ^b
<i>Brucella</i> species	2 (0.9)	0 (0)38 ^b
<i>Bartonella</i> species	1 (0.4)	0 (0)62 ^b
<i>Leishmania</i> species	1 (0.4)	0 (0)62 ^b
<i>Mycobacterium leprae</i> ^c	1 (0.4)	0 (0)62 ^b
Overall	556 (238.6)	83 (73.5)	3.25	<.001 ^a

NOTE. Data are no. of patients (no. per 100,000 patients who received the drug). NS, species was not specified.

^a By χ^2 analysis.

^b By Poisson analysis.

^c Resulted in leprosy.

Cas clinique n°1

- Examens complémentaires:
 - Hémocultures ?
 - ECBC ?
 - PCR pneumocystis sur crachats induits ?
 - Antigénurie pneumocoque ? légionnelle ?
 - Sérologie mycoplasma ? Légionelle ?
 - Ag galactomanne sérique ?
 - Sérologie histoplasmosse ?
 - LBA ?
 - Ag galactomanne ? PCR pneumocystis ?
 - Avec ex direct coloré au MGG ? Culture histoplasmosse ?
Coccidioïdomycose ?

Cas clinique n°1

- Examens complémentaires:
 - Hémocultures négatives
 - ECBC : 10^4 *S.aureus*
 - PCR pneumocystis sur crachats induits: nég
 - Antigénurie pneumocoque: non fait
 - Antigénurie légionnelle: **positive**
 - Sérologie mycoplasma, légionelle : non faits
 - Ag galactomanne sérique: non fait

 - LBA: non réalisé car antigénurie positive et bonne évolution sous traitement

Cas clinique n°1

- Rapidement favorable sous Rocéphine/Rovamycine
- Modification antibiothérapie pour
Lévofloxacin/Rifampicine
21 jours

Au total: risque infectieux et anti-TNF

- « Sur »risque d'infection sévère 5-6/100 patients-années
- Majoré dans les 3 à 6 premiers mois qui suivent l'instauration du traitement
- Infections respiratoires:
 - Bactéries communautaires (pyogènes)
 - Tuberculose (reco AFSSAPS)
 - Légionellose +++
 - Mycobactéries non tuberculeuses
 - Pneumocystose ?
 - Nocardiose ?
 - Histoplasmosse
 - Coccidioidomycose, Aspergillose
 - ...
- Score pour évaluer le risque infectieux individuel ?

Facteurs de risque d'infections opportunistes rapportés au cours des traitements par anti-TNF α .

Immuno-dépression associée à la maladie systémique

Age élevé

Lymphopénie

Neutropénie prolongée

Maladie inflammatoire active

Facteurs de risque cliniques associés aux comorbidités sous-jacentes

Bronchopneumopathie chronique obstructive

Emphysème

Pneumopathie infiltrante diffuse

Autres: tabagisme, diabète

Autres paramètres

Corticothérapie à posologie élevée (> 10 mg/jour)

Agents immunosuppresseurs

Manifestations pulmonaires infectieuses sous anti-TNF

Interrogatoire

- Durée d'évolution, mode d'installation des symptômes
- Risque tuberculeux : contage récent, dépistage pré-thérapeutique d'une infection tuberculeuse latente, chimioprophylaxie
- Risque légionnelle : contage, contexte épidémiologique, signes extra-respiratoires, échec d'une antibiothérapie par bêta-lactamines
- Risque fongique : évaluation du « niveau » d'immunosuppression (immunosuppresseur associé notamment corticothérapie), voyages (zone d'endémie histoplasmosis), prophylaxie éventuelle (cotrimoxazole)
- Vaccination : anti-pneumococcique, anti-grippale, BCG
- Contexte général : épidémie grippale, atteinte pulmonaire de la maladie sous-jacente

Examen clinique

- Altération de l'état général, sueurs, fièvre
- Signes fonctionnels respiratoires : toux, dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie
- Signes physiques respiratoires : crépitations, ronchi, syndrome de condensation, syndrome pleural
- Signes extra-respiratoires : adénomégalies, hépatosplénomégalie, diarrhées, troubles neurologiques, lésions cutané-muqueuses etc ...

Enquête étiologique

- Imagerie : Radiographie de thorax et au moindre doute TDM thorax
- Examens microbiologiques :
 - ECBC
 - Hémocultures
 - Antigénurie légionnelle
 - Selon l'orientation clinique : BK crachats

Antibiothérapie probabiliste

Selon les recommandations SPILF/SPLF en ajoutant un antibiotique actif sur *L.pneumophila* (macrolides ou fluoroquinolones) dans l'attente des résultats microbiologiques

Si échec du traitement ou tableau atypique

TDM thoracique systématique

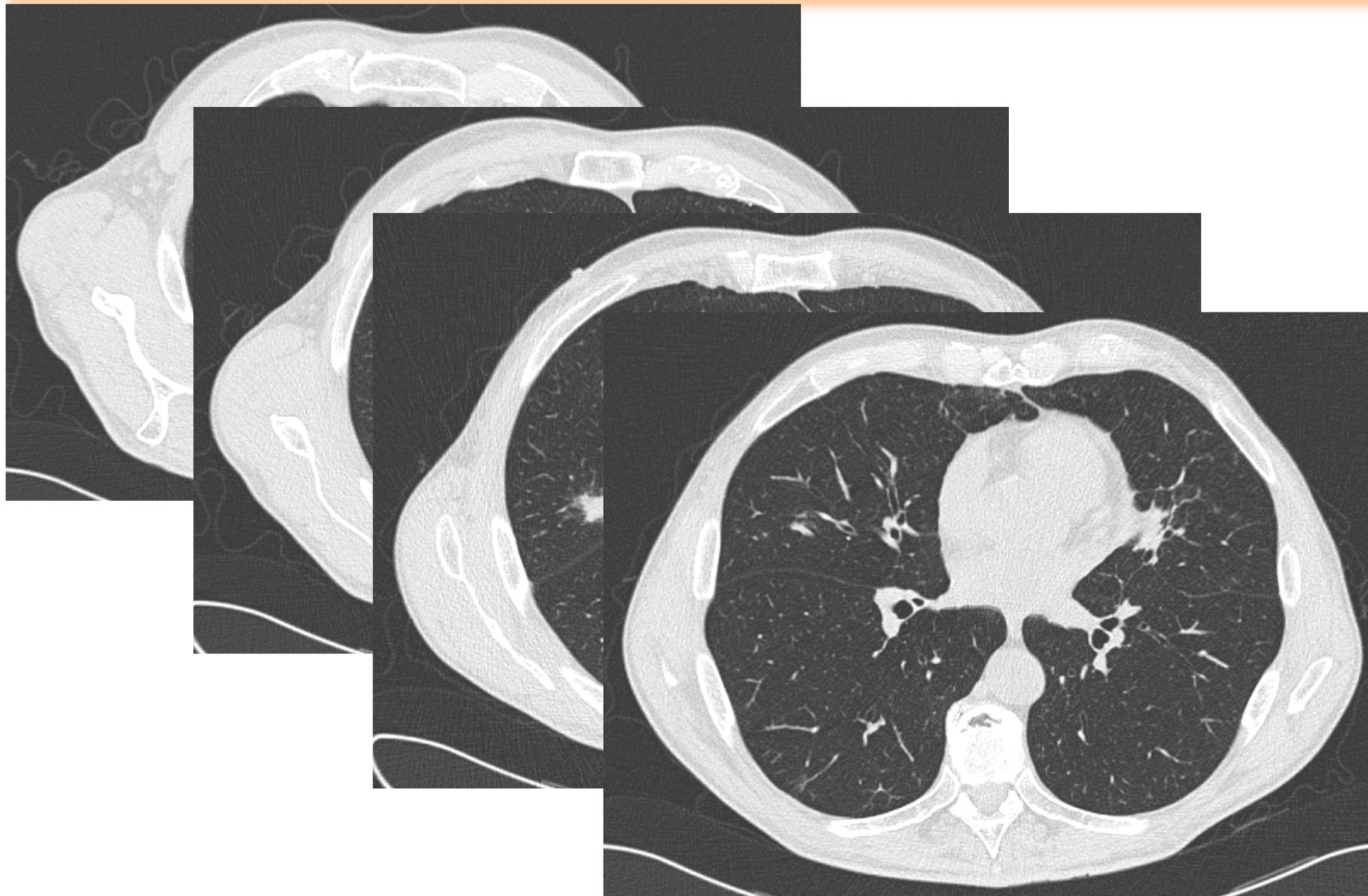
Fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire avec examen direct et culture mycobactéries, examens bactériologiques standards, virologiques et parasito-mycologiques (selon orientation PCR *Pneumocystis jiroveci*, PCR virus respiratoires, antigène galactomanane)

Selon orientation : sérologie histoplasmosis, antigène soluble sérique cryptococque,

Cas clinique n°2

- Homme 69 ans
- Spondylarthrite ankylosante traitée par INFLIXIMAB depuis 2004
- Belge, pas de voyage hors Europe
- Tabac 10 PA sevré
- 2010: Quantiféron négatif
- 2011: Episode étiqueté d'origine infectieuse avec foyers crépitants en base gauche, sans syndrome inflammatoire biologique
- Traitement : LEVOFLOXACINE
- 1 mois + tard: AEG et toux sèche
- TDM thorax

Cas clinique n°2



Cas clinique n°2

- Fibroscopie bronchique: macroscopiquement normale
 - 160 000 éléments/ml : MC 43% / **lymphocytes 33%** (ratio CD4/CD8 4,8)/ polynucléaires neutrophiles 22% / polynucléaires éosinophiles 2%
 - Absence de BAAR sur la coloration de Ziehl, culture BK négatives
 - Myco-parasito/viro : négatives
 - Biopsies bronchiques étagées : **lésions granulomateuses épithélioïdes giganto- cellulaires, sans nécrose caséuse**
- La coloration de Ziehl est négative

Rheumatology 2009;48:883–886
Advance Access publication 7 May 2009

doi:10.1093/rheumatology/kep046

Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases

Manifestations pulmonaires non infectieuses sous anti-TNF

- Granulomatose:
 - Paradoxal car l'anti-TNF est sensé inhiber la formation du granulome
 - Résolution spontanée à l'arrêt ou sous CTC
 - Re-challenging ?
- PID fibrosantes (...)
 - Rares mais graves
 - + Fréquentes si association au MTX ?
- Hémorragies alvéolaires décrites

Khasnis, Semin Arthritis Rheum 2010

Conclusion

- Anti – TNF α = traitements de + en plus utilisés dans des pathologies variées
- Risque infectieux au 1^{er} plan
 - Infections sévères à pyogènes
 - Réactivation ITL
 - Légionellose
 - Infections fongiques ?
 - ➔ Prévention (chimio prophylaxie / vaccination)
 - ➔ Démarche diagnostique rigoureuse
- Manifestations pulmonaires non infectieuses
 - Granulomatose
 - PID fibrosantes