
**PATIENT SOUS BIOTHÉRAPIE
ET CURE THERMALE :
PROPOSITIONS POUR
DE NOUVELLES RECOMMANDATIONS**

**ALAIN FRANÇON, BEGUM EROL FORESTIER, ARACELI
MUELA GARCIA, ISABELLE SANTOS, ROMAIN
FORESTIER***

Introduction

Les traitements par biothérapie sont de plus en plus prescrits chez les patients souffrant de rhumatisme inflammatoire chronique. Ils ont transformé le pronostic d'un grand nombre de rhumatismes inflammatoires chroniques (notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathie, rhumatisme psoriasique) mais exposent à un certain nombre d'effets indésirables dont un risque accru d'infections. Ce risque infectieux nécessite d'être pris en compte lors de la prescription d'une cure thermale, notamment en raison du risque potentiel de légionellose.

En 2010 le CRI (Club des rhumatismes inflammatoires), section d'étude des rhumatismes inflammatoires de la Société française de rhumatologie, a émis des recommandations concernant la prescription d'une cure thermale pour les patients sous biothérapie [1]. Ces recommandations sont dans la pratique mal connues par les médecins thermaux. L'objectif de notre travail est de procéder à un état des lieux des connaissances actuelles sur les risques infectieux des patients sous biothérapie et en cure thermale, de rappeler les recommandations du CRI et de proposer une conduite à tenir destinée au médecin thermal face à un patient traité par biothérapie et souhaitant débiter une cure thermale.

* Centre de recherches rhumatologiques et thermales d'Aix-les-Bains
Société française de médecine thermale

Rhumatisme inflammatoire chronique, biothérapie et risque infectieux

Risque infectieux et rhumatisme inflammatoire chronique et risque infectieux général

Les rhumatismes inflammatoires sont associés à un surrisque infectieux indépendamment de leur traitement par une biothérapie. L'étude de Doran publiée en 2002, avant la généralisation des biothérapies, a évalué chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde un risque relatif (RR) d'infections de 1,53 (1,41-1,65) dont 1,68 (1,46-1,95) pour les pneumopathies [2]. Le surrisque est multifactoriel. Il apparaît dû aux désordres immunologiques liés à la maladie elle-même ainsi qu'à ses traitements (corticothérapie, traitements de fond comme le méthotrexate).

Dans la polyarthrite rhumatoïde la gravité des infections est soulignée par l'étude de Franklin qui met en évidence une incidence d'hospitalisation pour événement infectieux grave de 12,1 (10,5-13,9) pour 1000 années patient [3]. Ce risque est particulièrement important pour les patients âgés. L'étude de Widdifield montre une incidence d'infections graves chez les seniors de 46/100 000 patients/années [4].

Biothérapies et risque infectieux général

Les biothérapies sont une famille de nouveaux traitements qui, arrivés à la fin des années 90, ont révolutionné la prise en charge thérapeutique et le pronostic en terme de morbidité/mortalité, fonction et qualité de vie de nombreux rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, arthrite chronique juvénile, rhumatismes liés à certaines maladies inflammatoires de l'intestin (Mici) comme la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn). Ces traitements sont élaborés par des organismes vivants grâce au génie génétique (cellules, micro-organismes ...) qui permettent la synthèse d'anticorps ou de molécules dirigés spécifiquement contre une cible bien particulière suspectée dans le déclenchement ou l'entretien d'une maladie. Les premières biothérapies ont eu d'abord pour cible la cytokine TNF alpha (Tumor Necrosing Factor) protéine sécrétée par les lymphocytes T qui intervient dans le processus inflammatoire et les réactions immunitaires. Les biothérapies anti-TNF alpha par leur capacité de se fixer sur le TNF et de bloquer l'action du TNFalpha en excès permettent une diminution de l'inflammation des tissus. Parmi les biomédicaments anti-TNF alpha on distingue les anticorps monoclonaux chimériques (influximab ou Remicade*), les protéines de fusion recombinante composées de la partie extracellulaire du récepteur TNF de type 2 (etanercept ou Enbrel*), les anticorps monoclonaux humains (adalimumab ou Humira*, golimumab ou Simponi*), les fragments Fab d'anticorps monoclonal humanisé pégylé (certolizumab pegol ou Cimzia*).

Avec le développement des biothérapies d'autres cibles des processus inflammatoires que le TNFalpha ont été visées dont notamment les interleukines IL1 (anakinra ou Kineret*), IL6 (tocilizumab ou Roactemra*), IL12/23 (ustekinumab ou Stelara*) et IL17 (secukimumab ou Cosentyx*), les voies de signalisation intracellulaires avec notamment la voie JAK/STAT (tofacinimib ou Xeljans*, baricitinimib ou Olumiant*) ou les antigènes de surface lymphocytaire CD20 (rituximab ou Mabthera*). Selon leur mode d'ac-

tion ces molécules apparaissent avoir des effets variables sur le système immunitaire et le risque infectieux.

Les biothérapies augmentent le risque infectieux en déprimant l'immunité cellulaire réponse Th1. Elles exposent plus particulièrement à certaines infections : tuberculose, pneumocystose, nocardiose, coccidiomycose, aspergillose, candidose, cryptococcoses, légionellose, listériose, salmonellose, viroses dont herpes.

Plusieurs méta-analyses soulignent l'augmentation du risque infectieux avec les anti-TNF. Celle de Bongarth indique un odd ratio (OR) de 2,1 (1,31-3,09) [5] et celle de la revue Cochrane un OR de 1,37 (1,04-1,82) [6].

Une méta-analyse réalisée sur 44 essais thérapeutiques indique un sursurrisque infectieux différent selon l'anti-TNF utilisé [7]. Pour un risque global de 1,42 (1,13-1,78) le risque par molécule classé de façon décroissante en prenant la valeur inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % est : adalimumab 1,69 (1,12-2,54), infliximab 1,63 (1,07-2,47), golimumab 1,55 (0,76, 3,17), certolizumab 1,98 (0,99-3,96) et etanercept 0,73 (0,45-1,20).

Les biothérapies non anti-TNF exposent également à des risques infectieux variables. Les anti-IL6 (tolicizumab ou Roactemra*), les anti-IL1 (anakinra ou Kineret*) et les inhibiteurs de la voie JAK/STAT (tofacinimib ou Xeljans*, baricitinimib ou Olumiant*) sont les plus à risque infectieux. Les anti-IL6 ont la particularité de pouvoir limiter la fièvre et d'empêcher l'élévation de la CRP, ce qui expose au risque de retard du diagnostic. Les moins à risque sont les anti-TNF agissant en récepteur soluble (etanercept, les anti-IL12 et IL23 (ustekinumab ou Stelara*) et peut-être les anti-CD28 (abatacept ou Orancia*) et les anti-CD20 (rituximab ou Rituxab* ou Mabthera*).

Le risque infectieux apparaît plus important lors des premiers mois du traitement par biothérapie : les 3 premiers mois pour l'étude de Curtis portant sur une cohorte de 8500 patients [8], les 6 premiers mois pour l'étude de cohorte de la Société britannique de rhumatologie [9].

D'autres paramètres augmentent le risque infectieux des anti-TNF : l'âge au début du traitement, l'association à un autre traitement de fond (notamment méthotrexate) ou à une corticothérapie, un échec antérieur à un ou plusieurs autres traitements de fond, l'existence d'une affection chronique pulmonaire ou rénale [10].

Un score de probabilité de survenue d'une infection sous biothérapie a même été établi par la Société allemande de rhumatologie (Rabbit Risk Score of Infections) [11]. Il prend en compte l'âge, les capacités fonctionnelles du patient (HAQ), l'existence d'infections sévères dans les 12 mois précédents, d'une Bpco ou d'une infection pulmonaire chronique, d'une insuffisance rénale chronique, du nombre de traitements précédents par traitement de fond biologiques ou non, d'une posologie de glucocorticoïdes > 7,5 mg ou 15 mg/j.

Une méta-analyse de Singh a mis en évidence que le risque infectieux était dose dépendant du traitement biothérapeutique, surtout lorsque ce dernier était en association avec le méthotrexate [12].

Biothérapie et légionellose

Légionellose

Les *Legionella* sont identifiées comme appartenant aux principaux agents étiologiques responsables de pneumopathies communautaires sévères. Plus de 50 espèces et 70 sérogroupes de *Legionella* sont actuellement caractérisées mais leur implication en pathologie humaine est fortement associée à une immunodépression importante des patients. La place de *L. pneumophila* séro groupe 1 comme principal pathogène, responsable de plus de 80 % des cas de légionellose a été décrite dans de multiples études [13].

Legionella pneumophila (LP) est une bactérie qui se développe surtout dans les eaux chaudes entre 25 et 47°C. La contamination par LP survient par inhalation de gouttelettes d'eau contenant la bactérie suspendue dans l'air. De nombreux réseaux d'eau peuvent être contaminés : réseau d'eau chaude domestique, tour refroidissante, spa, établissements thermaux, fontaines décoratives [14].

Deux formes cliniques de la maladie peuvent se développer : une forme modérée nommée fièvre de Pontiac, similaire à un syndrome grippal et une forme sévère appelée légionellose qui survient plutôt chez un hôte susceptible. En France la légionellose est une maladie à déclaration obligatoire. Le taux de mortalité de la légionellose est estimé à 7-10 % mais peut atteindre 80 % dans certains cas. Il est influencé par l'intensité des signes cliniques, du statut immunitaire du patient, de la source de l'infection (acquisition communautaire ou nosocomiale) ou du choix initial du traitement antibiotique empirique [13]. Les facteurs à haut risque pour acquérir une légionellose sont la transplantation (notamment rénale), une corticothérapie prolongée pendant plus de 30 jours ou plus, ou récente ou à haute dose, l'âge avancé, le tabac, le diabète, les pathologies chroniques, cardiaques, pulmonaires ou l'insuffisance rénale et l'alcoolisme.

En France, les données issues de la déclaration obligatoire en 2018 font état de 2 133 cas de légionellose déclarés, représentant une incidence de 3,2 cas pour 100 000 habitants, soit une augmentation de 31 % par rapport à 2017. Les causes de cette augmentation entre 2017 et 2018 ne sont pas identifiées. La corticothérapie et les immunosuppresseurs sont retrouvés comme facteurs favorisants dans 9 % des cas. Un caractère saisonnier estival est observé avec une incidence des légionelloses près de trois fois supérieure pour les mois d'août et septembre que pour les mois de février, mars et avril [15] (voir figure 1).

Figure 1 : Fréquence des facteurs favorisant des cas de légionellose notifiés en France, 2016-2018 (Santé Publique, France).

Facteurs favorisants*	2016 (1 218)		2017 (1 630)		2018 (2 133)	
	N	%	N	%	N	%
Cancer / hémopathie	156	13	171	10	225	11
Corticothérapie / immunosuppresseurs	136	11	168	10	195	9
Diabète	223	18	303	19	391	18
Tabagisme	533	44	640	39	943	44
Autres	213	17	300	18	376	18

Biothérapie et risque de légionellose

Les biothérapies en déprimant l'immunité cellulaire réponse Th1 augmentent le risque d'infection à bactéries intra-cellulaire comme *Legionella*.

Plusieurs publications ont fait part de légionelloses pour les patients sous anti-TNF [16,17]. Le risque de légionellose a pu être précisé à partir du registre national des patients français sous biothérapie : l'incidence ajustée au sexe et à l'âge est de 46,7/100 000 patients/année soit un rapport de nombre de cas observés de légionellose par rapport au nombre de cas attendus ou SIR (Standardized Incidence Ratio) de 13,1 (9,0-19,1) [18].

Cure thermale et risque infectieux

Risques infectieux généraux et légionellose

Les infections les plus fréquemment rencontrées au cours d'une cure thermale sont liées à la promiscuité et au contact avec d'autres patients infectés : il s'agit spécialement des infections virales ORL saisonnières (rhinopharyngites).

Une étude prospective conduite avant l'ère des biothérapies en septembre 1992 sur 5782 patients effectuant une cure thermale à Aix-les-Bains a évalué les effets indésirables survenant lors d'une cure thermale. L'incidence des infections était de 10 % avec par ordre décroissant de fréquence 471 infections respiratoires dans un contexte saisonnier (soit 8,16 % de l'échantillon des curistes), dont 3 pneumopathies qui n'étaient pas des légionelloses, 39 mycoses (0,67 %), 30 gastroentérites (0,52 %), 25 cystites (0,43 %), 6 herpès (0,1 %), 4 érysipèles (0,06 %) et 4 zozonas (0,06 %) [19].

La légionellose est l'infection la plus grave du fait de son risque léthal estimé à 7-10 % [13]. Le risque de légionellose était important dans certaines stations thermales au début des années 90. Graber rapporte dans une étude de surveillance épidémiologique de 10 ans (1990-1999) 46 cas à Aix-les-Bains dont 23 en 1990 puis une décroissance importante après l'application puis le renforcement de mesures d'hygiène (1 cas en 1999). Les deux seuls décès observés concernaient des patients immunodéprimés (lymphose, aplasie médullaire) [20].

Le risque de légionellose a très nettement diminué depuis la mise en place de mesures d'hygiène draconiennes concernant la lutte contre les légionelles. Cette mise en place a été renforcée par l'arrêté et circulaire du 19 juin 2000 relatif à la gestion du risque microbien lié à l'eau minérale dans les établissements thermaux : cet arrêté impose l'absence de légionelles (concentration inférieure au seuil de la méthode de détection normalisée pour les réseaux d'eaux thermale. Le nombre de cas de légionellose en station thermale qui était égal à 10 % de l'ensemble des cas déclarés en France en 1996 a chuté pour s'établir à moins de 1 % en 2018 soit 6 cas sur 2133 cas. Cette incidence est largement inférieure aux 5 % de légionelloses recensées à l'hôpital, aux 18 % lors de voyages, 11 % en camping-hôtel ou 4 % en résidence temporaire-meublés (figure 2). Le risque de légionellose pour un curiste tout venant en 2018 était un peu inférieur à 1 pour 100 000 curistes. L'incidence des cas déclarés de légionellose était de 3,2 pour 100 000 habitants par an [15].

Figure 2 : Expositions à risque parmi les cas de légionellose survenus en France, 2016-2018 (Santé publique, France)

Expositions*	2016 (1 218)		2017 (1 630)		2018 (2 133)	
	n	%	n	%	n	%
Hôpital	84	7	118	7	111	5
Maison de retraite	54	4	87	5	75	4
Station thermale	14	1	13	1	6	<1
Voyage	219	18	299	18	387	18
Hôtel-camping	141	12	189	11	234	11
Résidence temporaire ^a	36	3	83	5	86	4
Autres types de voyage ^b *	42	3	27	2	67	3
Autres ^c	89	7	116	8	145	7
Total des cas ayant au moins une exposition	460	38	633	39	724	34

Risque infectieux chez les curistes immunodéprimés et sous biothérapie

Prévalence des rhumatismes inflammatoires chroniques et des patients sous biothérapie en cure thermale

La crénobalnéothérapie traite un petit nombre de patients présentant un rhumatisme inflammatoire chronique (RIC). Il s'agit principalement de la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite et le rhumatisme psoriasique. La prévalence des curistes présentant un RIC n'est pas connue. La seule étude dont nous disposons établit une prévalence à 13 % mais ce chiffre est certainement surestimé du fait du choix de l'échantillon (patients âgés de 55 à 65 ans fréquentant un centre de santé) [21]. Une série personnelle de l'un d'entre nous, médecin thermal rhumatologue, l'établit à un peu moins de 5 %.

La prévalence de curistes sous biothérapie est également méconnue. La même série personnelle de l'un d'entre nous l'estime à environ 40 % des patients porteurs d'un RIC. Rapporté au nombre total des curistes effectuant une cure thermale pour la rhumatologie et avec toutes les réserves et précautions liées au biais d'échantillonnage le nombre de curistes sous biothérapie pourraient être estimé à environ 6 000 par an en France.

Risque infectieux chez les patients immunodéprimés

Les deux décès par légionellose observés dans les années 90 chez des curistes immunodéprimés rapportés par Graber [20] ont conduit à réaliser deux études évaluant les risques infectieux pour les curistes immunodéprimés ou sous traitement immunosuppresseurs.

- Une première étude prospective (1995-98) de 465 curistes immunodéprimés ou à risque d'immunodépression a été menée à Aix-les-Bains [22]. Il s'agissait de patients sous immunosuppresseurs (corticoïdes, méthotrexate, cyclophosphamide, ciclosporine), de patients atteints de cancer ou d'hémopathie maligne, de patients infectés par le VIH et de patients insuffisants respiratoires chroniques. Ces patients ont été comparés à une cohorte historique de curistes étudiées en 1992 [19]. Cette étude a montré que les patients "à risque" font plus d'épisodes infectieux, notamment bronchiques, que les patients de la série historique. Ce risque infectieux est significativement plus élevé que chez les patients recevant 10 mg au plus par semaine de méthotrexate associé à une corticothérapie.
- Une seconde étude prospective également conduite à Aix-les-Bains a comparé la survenue d'épisodes infectieux observés chez 376 curistes "à risques" et 362 curistes "contrôles". Afin d'éliminer le biais saisonnier de l'étude précédente les curistes "contrôles" étaient les curistes consultant immédiatement après le curiste à risque [23]. Contrairement aux résultats de la première étude, les patients sous méthotrexate et corticoïdes (même à fortes doses) ne présentaient pas de risque infectieux supérieur. Parmi les curistes "à risque", 22 étaient sous biothérapie. Les résultats de l'étude n'ont pas trouvé de différence significative du risque infectieux entre les curistes traités par biothérapie (13,6 % d'infections) et leurs curistes contrôles (9 % d'infections). Aucun cas de légionellose n'a été reporté. Le faible effectif de l'échantillon n'autorise toutefois pas de conclusion robuste.

Recommandations du Club des Rhumatismes Inflammatoires (CRI)

Le CRI (Club du rhumatisme inflammatoire de la Société française de rhumatologie) a émis en 2010 des recommandations concernant la prescription de la cure thermale chez un patient sous anti-TNF [1].

Ces recommandations reposent sur une analyse du bénéfice/risque individuel qui dépend de différents facteurs.

“Chez un sujet âgé (sans que l’on puisse fixer de limite d’âge) et en cas de comorbidités significatives, notamment de pathologie pulmonaire, de diabète ou d’infections répétées, le risque infectieux est plus important, ce qui suggère une contre-indication relative aux cures thermales”.

“Une PR très active justifie d’abord d’un contrôle de la maladie par le traitement, ce qui suggère qu’une crénobalnéothérapie ne se discute que chez les patients avec une maladie un peu active et éventuellement des séquelles pouvant bénéficier de cette prise en charge thérapeutique”.

“L’introduction récente d’une biothérapie anti-TNF α expose à un risque infectieux plus important au moins pendant les 2 premiers mois. Il est recommandé de ne pas envisager de cure thermale pendant cette période. Cette recommandation s’applique vraisemblablement aux autres médicaments biologiques et aux traitements immunosuppresseurs dont les doses élevées de corticoïdes”.

Propositions en vue de nouvelles recommandations

Une réflexion a été conduite par certains d’entre nous avec l’objectif de compléter les recommandations du CRI à la lumière des nouvelles connaissances sur les risques des biothérapies et de légionellose et de l’évolution positive de la sécurité bactériologique des établissements thermaux.

En face d’un patient sous biothérapie désirant débiter sa cure thermale, le médecin thermal se trouve parfois dans la délicate situation de devoir lui en refuser la prescription sous prétexte qu’il est traité par biothérapie.

Comme le précise les recommandations du CRI nous pensons que la prescription doit avant tout reposer sur une analyse du bénéfice/risque individuel.

Les résultats des essais randomisés indiquent un meilleur bénéfice de la cure chez les patients souffrant de spondylarthrite que pour la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique.

Nous rappellerons que la cure thermale est classiquement contre-indiquée en cas de poussée inflammatoire (la notion de “poussée inflammatoire” nécessitant d’être définie), d’atteinte viscérale grave ou de poussée de vascularite.

L’analyse des risques doit tenir compte : (tableau 1)

1°) des facteurs de risques généraux présentés par le patient : âge élevé, sexe masculin, tabagisme, alcoolisme, diabète, cancer, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale, hémodialyse, greffe, neutropénie, lymphopénie (nécessité d’une numération formule sanguine récente),

- 2°) des facteurs de risque liés au traitement du rhumatisme inflammatoire : type de biothérapie (les biothérapies les plus à risque sont les anti-TNF à anticorps monoclonaux, les anti-IL6 et IL1, les inhibiteurs de la voie JAK/STAT et les moins à risque les anti-TNF récepteurs solubles et peut-être les anti-IL12 et IL23 et les anti-CD20 et CD28), posologie de la biothérapie, date du début de la biothérapie, nombre de traitements de fond antérieurs, corticothérapie ou traitement immunosuppresseur (notamment méthotrexate) associés,
- 3°) des facteurs de risque liés aux conditions de la cure thermale : cure “Voies respiratoires” associée à la cure “Rhumatologie”, mode de logement des curistes (hôtel, meublé, camping étant à risque de légionellose, contrairement au logement au domicile habituel), saison de la cure thermale (l’été est une saison à fort risque de légionellose contrairement aux autres saisons).

**Tableau 1 : Facteurs de risque de légionellose
chez un patient sous biothérapie en cure thermale**

Facteurs de risque généraux

- Âge élevé
- Sexe masculin
- Tabac, alcool
- Insuffisance respiratoire chronique, Bpco
- Diabète, insuffisance rénale
- Autres causes d’immunosuppression (cancer, hémopathie maligne, hémodialyse, greffe)
- Neutropénie ou lymphopénie sévères (NFS récente+++)

Facteurs de risque lié au traitement du rhumatisme inflammatoire

- Biothérapie débutée depuis moins de deux mois
- Type de biothérapie les plus à risque : antiTNF à anticorps monoclonaux, anti-IL1, anti-IL6, inhibiteurs de la voie JAK/Stat
- Posologie forte de la biothérapie
- Corticothérapie, immunosuppresseurs associés (MTX, autres)
- Traitement(s) de fond(s) immunosuppresseurs antérieur(s)

Facteurs liés à la cure thermale

- Cure Voies respiratoires associée
- Logement : hôtel, meublé, camping
- Saison : été

La décision de prescription d’une cure thermale chez un patient sous biothérapie demeure une décision personnelle prise par le médecin thermal après que ce dernier ait bien évalué les bénéfices et risques de la cure pour le patient. Les facteurs de risque sont précisés dans le tableau ci-dessus.

D’une façon un peu caricaturale le risque infectieux, et notamment celui de légionellose, chez un patient traité par biothérapie est probablement nettement moins important pour une femme jeune, traitée par etanercept seul sans autre traitement de fond ou corticothé-

rapie associée, effectuant sa cure thermale en mars ou avril et logeant à son domicile habituel que chez un homme âgé, alcoololo-tabagique, insuffisant respiratoire, diabétique, traité par tolicizumab ou un anti-TNF à anticorps monoclonal en association avec le méthotrexate et une corticothérapie, effectuant sa cure thermale en été et logeant en hôtel, meublé ou camping. À la lumière des connaissances actuelles le refus de prescription de cure thermale nous semble plus justifié pour le second exemple que pour le premier.

En cas de prescription de la cure thermale il nous semble indispensable :

- 1°) de délivrer une information au patient sur les risques infectieux encourus,
- 2°) de surveiller très attentivement la cure thermale. Toute pneumopathie ou toute fièvre inexplicquée chez un patient immunodéprimé en cure thermale doit faire suspecter une légionellose et demander un antigénurie légionnelle (en sachant qu'elle ne détecte que le seul sérogroupe 1), une radiographie de thorax et éventuellement d'autres examens diagnostiques (prélèvements respiratoires, sérologies, amplification PCR). Une antibiothérapie ciblée sur *Legionella* sera débutée dans les plus brefs délais,
- 3°) d'adresser une information sur le risque infectieux au médecin traitant et au médecin prescripteur (si ce dernier n'est pas le médecin traitant).

Les réflexions et propositions que nous présentons ici pour la prescription d'une cure thermale chez les patients sous biothérapie ont pour but d'être discutées en vue d'éventuelles nouvelles recommandations. Elles nécessitent bien entendu d'être validées par des experts infectiologues et rhumatologues.

Conclusion

La cure thermale peut exposer à un risque infectieux, le plus grave étant celui de légionellose. Ce dernier risque a diminué de façon très importante depuis l'application de mesures d'hygiène drastique dans les établissements thermaux.

Il apparaît indispensable de mieux évaluer le risque infectieux chez les curistes et notamment chez ceux sous biothérapie et de réfléchir à de nouvelles recommandations reposant sur des connaissances scientifiques actualisées.

Bibliographie

- [1] CRI Conduite à tenir devant une cure thermale http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Dec2010/18_Cure-thermale.pdf
- [2] Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002 Sep;46(9):2287-93.
- [3] Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007 Mar;66(3):308-12. Epub 2006 Sep 19.

- [4] Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Gunraj N, Thorne JC, Pope J, Cividino A, Bombardier C. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar;65(3):353-61. doi: 10.1002/acr.2181
- [5] 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 17;295:2275-85.
- [6] Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Feb 16;(2):CD008794.
- [7] Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med* 2014;127:1208-32.
- [8] Curtis JR, Xi J, Patkar N, Xie A, Saag KG, Martin C. Drug-specific and time-dependent risks of bacterial infection among patients with rheumatoid arthritis who were exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007;56:4226-7.
- [9] Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, Watson KD, Lunt M, Symmons DP; BSRBR Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. 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 (Oxford)*. 2011;50:124-31.
- [10] Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Carletto A, Cipriani P, Favalli EG, Frati E, Foschi V, Gasparini S, Giardina A, Gremese E, Iannone F, Sebastiani M, Ziglioli T, Biasi D, Ferri C, Galeazzi M, Gerli R, Giacomelli R, Gorla R, Govoni M, Lapadula G, Marchesoni A, Salaffi F, Punzi L, Triolo G, Ferraccioli G. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev* 2012;12:225-9.
- [11] Zink A, Manger B, Kaufmann J, Eisterhues C, Krause A, Listing J, Strangfeld A. Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1673-6.
- [12] Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, Ghogomu ET, Coyle D, Clifford T, Tugwell P, Wells GA Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386:258-65.

- [13] Jarraud S, Reyrolle M, Meugnier H, Forey F, Etienne J. [Legionnaires disease]. *Presse Med* 2007,36:279-87.
- [14] Leoni E, Catalani F, Marini S, Dallolio L. Legionellosis Associated with Recreational Waters: A Systematic Review of Cases and Outbreaks in Swimming Pools, Spa Pools, and Similar Environments. *Int J Environ Res Public Health* 2018,15:1612.
- [15] *Bilan des cas de légionellose survenus en France en 2018. Mise à jour 1 août 2019.* <https://www.santepubliquefrance.fr>
- [16] Li Gobbi F, Benucci M, Del Rosso A. Pneumonitis caused by Legionella pneumoniae in a patient with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha therapy (infliximab). *J Clin Rheumatol* 2005,11:119-20.
- [17] Tubach F, Ravaud P, Salmon-Céron D, et al. Emergence of Legionella pneumophila pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis* 2006,43:95-100.
- [18] Lanternier F, Tubach F, Ravaud P, Salmon D, Dellamonica P, Bretagne S, Couret M, Bouvard B, Debandt M, Gueit I, Gendre JP, Leone J, Nicolas N, Che D, Mariette X, Lortholary O; Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Incidence and risk factors of Legionella pneumophila pneumonia during anti-tumor necrosis factor therapy: a prospective French study. *Chest* 2013,144:990-998.
- [19] Graber-Duvernay B, R. Forestier R. Enquête prospective sur les effets indésirables et les pathologies de rencontres observés dans un échantillon de 6000 curistes à Aix-les-Bains. Thermes Nationaux rhumatologiques et Thermes de Marlioz ORL et stomatologiques. *Presse therm climat* 1994,131:215-221.
- [20] Graber-Duvernay B., Dix ans de surveillance épidémiologique des pneumopathie à Aix-les-Bains, *Presse therm climat* 2001,138:13-25.
- [21] Boulangé M, Guénot C, Fournier B, Gueguen R. Prévalence de la maladie rhumatismale et incidence du suivi de cures thermales chez les consultants âgés de 55 à 64 ans des centres français d'examen de santé. *Press Therm Climat* 1999,136:149-56.
- [22] Françon A, Graber-Duvernay B, Forestier R, et al. Incidence des événements infectieux dans une population de curistes présumés vulnérables. *Press therm climat* 2001,138:55-66.
- [23] Forestier R, Françon A, Graber-Duvernay B, et al. Incidence des événements infectieux survenus en cure thermale dans une population de curistes présumés vulnérables : étude contrôlée longitudinale sur 738 patients. *Press therm climat* 2008,145:9-22.
- [24] Santos I, Cantista P, Vasconcelos C, Amado J. Balneotherapy and Rheumatoid Arthritis : A Randomized Control Trial. *Isr Med Assoc J* 2016,18:474-478.