



# Suivi à long terme et REPRISE d'un A-TNF après survenue d'une infection opportuniste(IO): résultats finaux de l'Observatoire RATIO

---

**N. Nicolas<sup>1</sup>; O.Lortholary<sup>2</sup>; F.Tubach<sup>3</sup>; P.Dellamonica<sup>4</sup>; C. Leport<sup>5</sup>; P. Ravaud<sup>6</sup>,  
and D.Salmon<sup>7</sup>.**

**INSERM-CIE 801 <sup>1,3</sup>; CHU Necker<sup>2</sup>; Hôpital Nice<sup>4</sup>; CHU Bichat<sup>5</sup>; CHU Hôtel-Dieu<sup>6</sup>; CHU  
Cochin<sup>7</sup>, Paris.**

**Unité d'Epidémiologie et de biostatistiques, Hôpital Bichat, Paris**

**JNI Juin 2011**



# Le groupe RATIO

---

## **RATIO : Research Axed on Tolerance of b/Otherapies**

- Groupe multidisciplinaire constitué en 2001, sous l'égide des sociétés savantes de rhumatologie, de gastro-entérologie, de pathologie infectieuse, de pneumologie et de médecine interne

- L'INSERM

- L'AFSSAPS

- Les 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance

- Les 3 laboratoires commercialisant des anti TNF $\alpha$  en France (Schering Plough, Wyett, Abbott)

### **Objectifs :**

- **étudier les infections et lymphomes liés aux anti-TNF $\alpha$**   
**(description, incidence, recherche de facteurs de risque)**

- **améliorer la prévention et la prise en charge de ces infections.**



# Un Registre National

- Enregistrement prospectif des infections opportunistes, des infections bactériennes graves et des lymphomes survenant sous anti-TNF $\alpha$

**Critère d'inclusion: adulte ou enfant présentant un événement quelque soit l'indication de prescription de l'anti-TNF.**

- Déclaration par les cliniciens qui peuvent notifier
  - aux 31 CRPV
  - à la pharmacovigilance des firmes
  - à l'Institut National de veille sanitaire (DO)
  - au réseau **RATIO** : 488 centres hospitaliers

125 médecine interne

68 rhumatologie

48 pneumologie

25 réanimation

20 infectieux

72 gastro-entérologie

50 pédiatrie

32 onco/hématologie

48 dermatologie

- période d'inclusion: 3 ans (*fev 2004 à fev 2007*)  
période de suivi: 3 ans.



## Données recueillies

---

**Un cahier d'observation standardisé est rempli pour chaque cas, et des documents complémentaires recueillis (CRH, CR microbiologiques ou anatomopathologiques)**

**Chaque cas est validé par un comité de validation des cas**

**Chaque cas est suivi pendant 3 ans par l'envoi d'un questionnaire spécifique, aux 3<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> mois puis tous les 6 mois.**

**Arrêt de l'A-TNF: date**

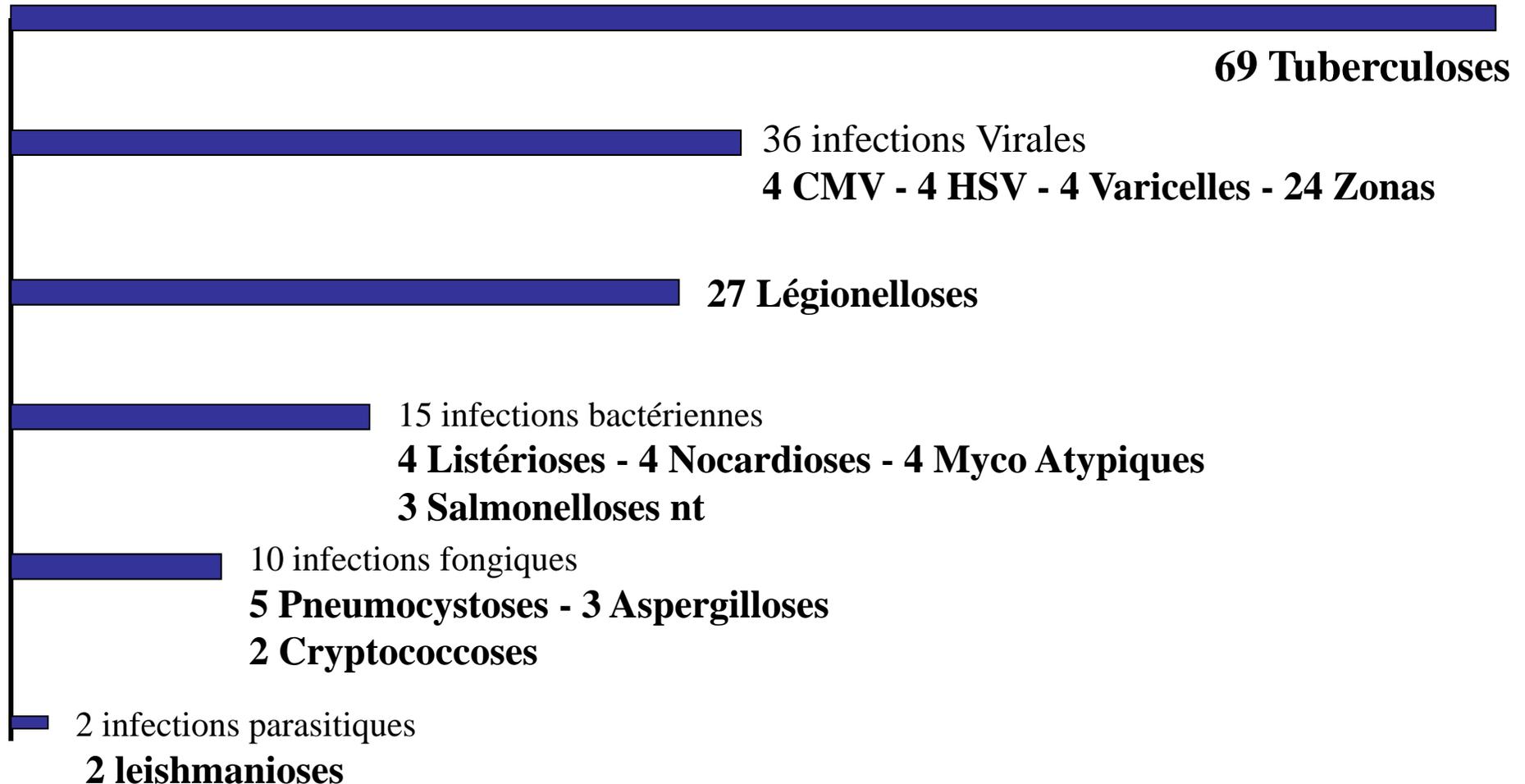
**Reprise de l'anti-TNFa: si non, pour quelle raison**

**si oui: molécule et date de la reprise**

**Evolution de l'infection: guérison / rechutes / décès / PDV**



# 159 infections opportunistes





# Caractéristiques des OI

---

- **démographie:**

- sex ratio: F: 59%

- âge moyen au diagnostic: 55 ans

- **maladie sous-jacente:**

- PR: 61%

- Spondylarthropathies: 18%

- Crohn: 14%

- Psoriasis: 2%

- Autre: 5%

- durée: moyenne = 11 ans

- forte activité: 20%

- **les anti-TNF :**

- dernier anti-TNF reçu:           Infliximab: 53 %

- Adalimumab: 37%

- Etanercept: 10%

- délai médian entre le début des A-TNF et les 1ers symptômes:

- 13.05 mois [ 6.10 – 23.93]

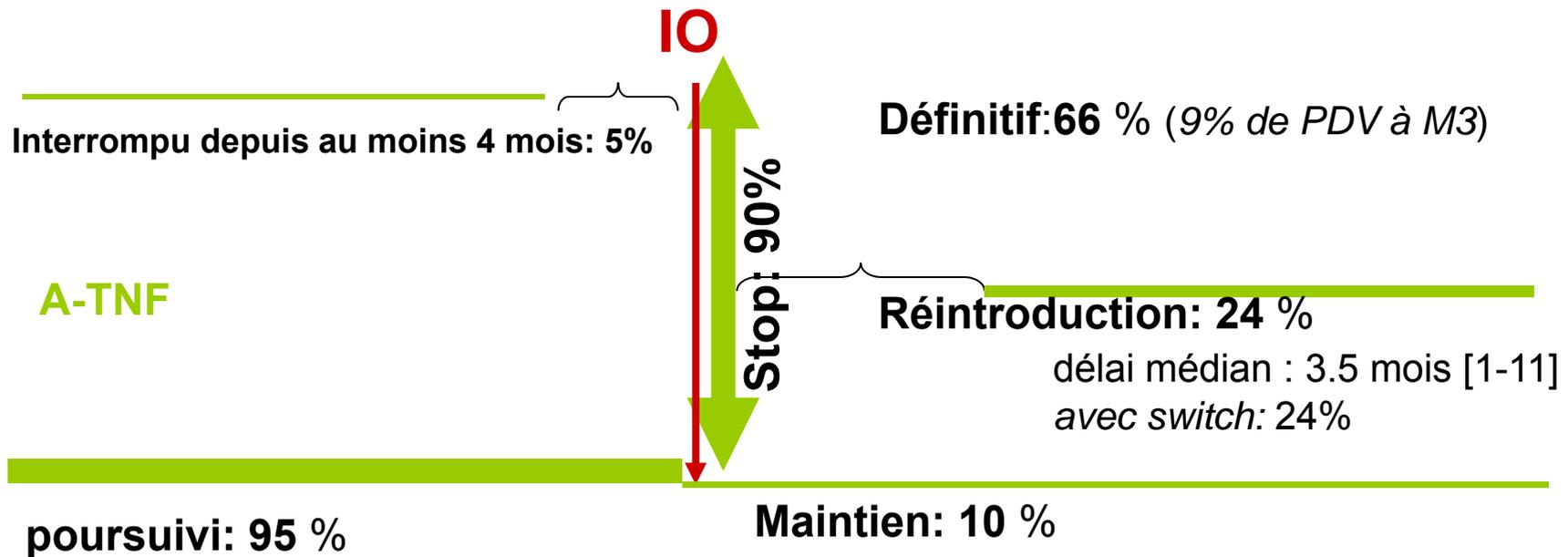
- délai médian entre le début du dernier A-TNF et les 1ers symptômes :

- 10.13 mois [ 3.09 – 20.43]

- **forte corticothérapie et/ou DMARDS potentiellement immunosuppresseurs ou biothérapie durant la dernière année: 84%**



# Recours aux Anti-TNFs au moment et après la survenue d'une IO



Suivi médian (mois): 29[17-36]



## Comparison des groupes où l'anti-TNF est arrêté, maintenu ou réintroduit au décours d'une IO

	<b>Arrêt définitif</b> (n = 102)	<b>réintroduction</b> (n = 37)	<b>maintien</b> (n = 16)
<b>▪ Etiologie des OI (n)</b>			
▫ TB:	58	10	1
▫ Viral:	10	12	12
▫ LPP:	14	10	3
▫ Bacterien:	12	2	0
▫ Fongique:	7	2	0
▫ Parasitique:	0	1	1
<b>▪ Sévérité de l' OI(%)</b>			
▫ TB Extra-pulm :	85	15	
▫ USI	68	28	4



## Comparison des groupes où l'anti-TNF est arrêté, maintenu ou réintroduit au décours d'une IO

	<b>Arrêt définitif</b> (n = 102)	<b>réintroduction</b> (n = 37)	<b>maintien</b> (n = 16)
<b>▪ Maladie sous jacente</b>			
PR:	66%	60%	37%
SAs:	18%	19%	19%
Crohn:	10%	17%	31%
Psoriasis:	1%	2%	6%
Autre:	5%	2%	6%
<b>▪ Dernier anti-TNF</b>			
Infliximab:	45%	60%	88%
Adalimumab:	44%	32%	6%
Etanercept:	11%	8%	6%



## Comparaison du suivi à long terme des IO selon l'utilisation des A-TNFs au décours

	<b>Arrêt définitif</b> (n= 102)	<b>réintroduction</b> (n=37)	<b>maintien</b> (n=16)
▪ <b>Durée médiane de suivi (mois)</b> 25[17-36]		31[22-36]	31[19-36]
▪ <b>Evolution (%)</b>			
▫ <b>Guérison:</b>	<b>67</b>	<b>89</b>	<b>69</b>
▫ <b>Sous traitement:</b>	5	0	0
▫ <b>Décès dus à l'OI:</b>	<b>5</b>	0	0
▫ <b>Aggravation clinique:</b>	6 cas	0	1 cas
▫ <b>Rechute:</b>	<b>0</b>	<b>1 cas (VZV)</b>	<b>0</b>



## conclusion

**Objectif de l'étude : analyser les données du suivi à long terme des IO survenues sous A-TNF ( le rapport bénéfique / risque d'une reprise d'anti-TNF après une IO considérée comme guérie)**

**Cette étude observationnelle montre:**

- **Une grande majorité: arrêt A-TNF - une grande majorité: arrêt définitif**
- **Maintien A-TNF : Infections virales et légionelloses**
- **Reprise A-TNF : délai médian: 2,8 mois**  
**Infections virales, légionelloses (moins: TB, aspergilloses)**  
**la même molécule 2/3**



## Conclusion

---

Si le contrôle de la maladie sous-jacente le nécessite, maintenir or réintroduire un anti-TNF dans les semaines ou mois suivant la survenue d'une infection opportuniste guérie semble ne pas présenter de risque majeur.

Néanmoins d'autres études mesurant ce risque doivent être entreprises pour conforter ou non les résultats issus de l'observatoire RATIO.



## remerciements

---

- **déclarants: cliniciens, PV, industries pharmaceutiques**
- **Les médecins membres du comité scientifique RATIO, membres des comités d'experts, méthodologistes**
- **Collègues de Bichat: gestion de projet, statistiques**