



JOURNAL DE L'OBSERVATOIRE RATIO N°9 – février 2007

Observatoire National des Infections
et Lymphomes survenant sous anti-TNF α

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



L'observatoire Ratio continue jusqu'au 1^{er} février 2008

- 1- Dernière minute, Ratio continue !
- 2- Etat d'avancement de l'observatoire

1. Dernière minute, Ratio continue !

Nous avons décidé de reporter d'un an la clôture de l'observatoire prospectif pour les lymphomes et les infections opportunistes (sauf les infections virales de type herpès, zona et CMV)

L'observatoire national prospectif RATIO collectant les affections bactériennes graves, les infections opportunistes et les lymphomes sous anti TNF alpha, vient de fêter sa 3^{ème} année.

La collection de certaines infections bactériennes sévères s'est arrêtée le 1^{er} février 2006. Environ 80 observations ont été déclarées. Ceci va permettre de débiter prochainement des travaux sur la description des arthrites septiques sur prothèses au cours des traitements anti-TNF alpha, et sur les caractéristiques bactériologiques des septicémies déclarées.

Plus de 130 infections opportunistes ont été déclarées. Grâce à RATIO, il a été mis en évidence une petite augmentation du risque de légionellose sous anti TNF alpha. Quelques cas de pneumocystoses, d'aspergilloses, de nocardioses ont été observés mais il faudra encore un peu de temps pour savoir si l'incidence de ces infections opportunistes est vraiment augmentée.

La principale infection opportuniste reste la survenue de tuberculose : 53 cas déjà déclarés et 20 cas supplémentaires dont nous avons notion mais qui n'ont pas encore été documentés. Compte tenu du nombre d'observations, une étude cas témoins sera fructueuse pour déterminer les facteurs de risque de tuberculose et les possibles différences d'incidence entre les trois anti TNF alpha.

De plus, la persistance du risque de tuberculose implique sans doute de modifier la stratégie de dépistage de la tuberculose latente. Un protocole national utilisant les nouveaux tests in vitro (quantiféron et T-spot-TB) sera mis en place à la fin 2007 et il sera donc très important de suivre grâce à l'observatoire RATIO l'incidence de la tuberculose sous anti -TNFalpha après mise en place de ces nouveaux tests.

Enfin, en ce qui concerne les lymphomes, une trentaine de cas nous ont été déclarés. La recherche du virus d'Épstein Barr et la relecture des lames sont en cours pour l'ensemble de ces cas. Les premiers résultats à 2 ans montraient une hétérogénéité de types histologiques, la non présence du virus d'Épstein Barr et semble-t-il la non augmentation du risque de lymphome non hodgkiniens.

Pour les infections opportunistes et les lymphomes, il était prévu d'arrêter l'observatoire au 1^{er} février 2007. En fait, nous avons décidé de repousser d'un an la clôture de l'observatoire prospectif pour les raisons suivantes :

1. Il sera très important de poursuivre le recueil systématique des tuberculoses sous anti-TNF alpha pour pouvoir apprécier un éventuel changement d'incidence lié à la mise en oeuvre des nouveaux tests in vitro de diagnostic de la tuberculose latente qui seront mis en place fin 2007.
2. Le processus de déclaration et de validation est long. Souvent les cliniciens déclarent un cas quelques mois après la survenue de l'effet indésirable. Pour être certain d'avoir une collection exhaustive de tous les cas de lymphomes et d'infections opportunistes survenus jusqu'au 1^{er} février 2007, il est indispensable de prolonger la période de déclaration.

Ainsi, **RATIO** continue à collecter jusqu'au 1^{er} février 2008 tous les cas d'infections opportunistes (à l'exception des cas d'infections virales de type herpès, zona et CMV) et tous les cas de lymphomes non hodgkiniens et hodgkiniens.


Si certains de vos patients rentrent dans ce cadre, vous pouvez les déclarer selon le même processus de déclaration (Remplir une fiche de déclaration où directement le cahier d'observation qui sont téléchargeable sur le site web : technicien@observatoire-ratio.org au niveau de la section « téléchargement », comme vous pouvez les demander par mail au technicien de l'observatoire)

Aussi, nous vous proposons **une aide logistique pour colliger les cas** qui n'ont pas été déclaré jusqu'à présent à l'observatoire, seuls les cas dont le diagnostic a été fait après le 01 février 2004 sont concernés par l'observatoire.

Un technicien ou un médecin d'étude clinique travaillant pour l'observatoire Ratio peut se rendre une fois dans votre centre pour remplir les cahiers d'observation de ces cas.

Le comité de Pilotage, vous remercie une nouvelle fois pour votre participation active à cette grande étude épidémiologique qui est un modèle de partenariat entre les sociétés savantes, les autorités de santé et les firmes pharmaceutiques. Déjà nous savons que les résultats de **RATIO** concernant la tuberculose, les infections opportunistes et les lymphomes seront très importants et sont très attendus par la communauté scientifique internationale s'intéressant aux anti-TNF. Nous sommes tous mobilisés.

Le comité de Pilotage **RATIO**



**CONTINUONS SUR NOTRE
LANCEE UNE ANNEE DE PLUS
POUR VALORISER LES
INFORMATIONS DEJA
COLLECTEES**

2- ETAT D AVANCEMENT DE L OBSERVATOIRE

1. LES CAS

N'oubliez pas que chaque cas déclaré doit être accompagné des photocopies du compte-rendu d'hospitalisation, des examens, de la bactériologie, etc ... pour être validé. Si ces documents sont manquants, nous serons tenus de vous solliciter à nouveau pour les obtenir.

Au 02 février 2007, **265 cas** nous ont été déclarés :

65 infections bactériennes graves :

- 13 Arthrites septiques
- 8 Arthrites sur prothèse
- 4 Arthrites + septicémies
- 7 Arthrites sur prothèse + septicémies
- 20 Autres septicémies
- 3 Fascistes / cellulites
- 10 cas en cours de validation

165 infections opportunistes :

- 53 tuberculoses
- 30 viroses (20 zozas, 1 infection à CMV, 3 varicelles, 5 herpès, 1 infection CMV et EBV)
- 23 légionelloses
- 4 listérioses
- 6 pneumocystoses (dont 1 chez un patient VIH+)
- 4 mycobactérioses atypiques
- 4 nocardioses
- 2 leishmanioses (1 viscérale, 1 cutanées)
- 2 salmonelloses (s. enteritidis et s. non typhique species)
- 4 mycoses systémiques (3 aspergilloses, 1 sinusite aspergillaire)
- 1 toxoplasmose
- 2 cryptococcoses

- 31 cas en cours de validation

- **35 lymphomes :**

- 3 lymphomes dont nous ne connaissons pas encore le type
- 5 maladies de Hodgkin
- 27 lymphomes non hodgkiniens
 - 12 lymphomes B diffus à grandes cellules
 - 6 lymphomes T
 - 1 lymphoblastique type T
 - 1 type MALT
 - 1 lymphome lymphocytaire de type LLC stade 4 avec atteinte méningée
 - 3 lymphome folliculaire
 - 1 lymphome bronchique
 - 1 lymphome à petites cellules
 - 1 lymphome de la zone marginale

	Infections bactériennes graves	Infections opportunistes	Lymphomes
Maladie sous-jacente PR : polyarthrite rhumatoïde SPA : spondylarthropathie RCH : rectocolite hémorragique PAN : périartérite noueuse	1 Crohn 46 PR 1 Psoriasis 12 SPA 1 Périarthrite noueuse 1 Neurosarcoïdose	14 Crohn 86 PR (dont 1+RCH, 1+SPA, 1+ polychondrite atrophiante) 20 SPA 5 Psoriasis 1 arthrite juvénile idiopathique et uvéite 1 Pyoderma gangrenosum 1 Paniculite mésentérique 1 Périartérite noueuse 1 Maladie de Takayasu	3 Crohn 24 PR 6 SPA 1 Psoriasis 1 Sd de Sjögren primitif

		1 GVH après allogreffe de moelle 1 RCH 1 Neurosarcoïdose	
--	--	---	--

2. LES TEMOINS

Actuellement, **181 témoins ont été inclus**, du 1er février 2004 au 02 février 2007.

Le recrutement des témoins était prévu pour tous les cas déclarés jusqu'en février 2006. Par contre nous continuons à inclure des témoins pour les cas de tuberculoses et de lymphomes déclarés récemment.