



JOURNAL DE L'OBSERVATOIRE RATIO

N°6 - janvier 2006

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

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Voilà maintenant deux ans que l'Observatoire RATIO recense les cas d'infections bactériennes graves, d'infections opportunistes et de lymphomes. Vous êtes très nombreux (près de 500 services) à avoir accepté de participer, et nous vous en remercions. Voici quelques informations relatives à l'avancement de l'étude :

1- ETAT D'AVANCEMENT DE L'ETUDE

1-1 Les cas

1-2 Les témoins : la fin des inclusions approche !

2- RESULTATS ET PUBLICATIONS

1. ETAT D'AVANCEMENT DE L'ETUDE

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 15 janvier 2006, **179 cas** nous ont été déclarés et **146 cas** ont été retenus :

57 infections bactériennes graves (56 patients) :

- 30 arthrites, dont 13 sur matériel (et 17 sans) et 11 avec septicémie (et 17 sans)
- 24 septicémies (septicémies sans arthrite, fasciite ni méningite)
- 3 fasciites
- 0 méningite

73 infections opportunistes (70 patients) :

- 24 tuberculoses
- 15 viroses (10 zonas, 2 infections à CMV, 2 varicelles, 1 herpès cutané)

- 13 légionelloses
- 3 listérioses
- 3 pneumocystoses (dont 1 chez un patient VIH+)
- 3 mycobactérioses atypiques (m. kansasii et m. avium)
- 2 nocardioses (1 pulmonaire, 1 sous-cutanée)
- 2 leishmanioses (1 viscérale, 1 cutanées)
- 2 salmonelloses (s. enteritidis et s. non typhique species)
- 4 mycoses systémiques (4 aspergilloses dont 1 digestive et 1 du sinus maxillaire)
- 2 tuberculoses ou mycobactérioses atypiques (non déterminées encore)

16 lymphomes :

- 3 maladies de Hodgkin
- 12 lymphomes non hodgkiniens
 - 7 lymphomes B diffus à grandes cellules
 - 3 lymphomes T
 - 1 lymphoblastique type T
 - 1 type MALT
- 1 lymphome sans précision pour l'instant

	Infections bactériennes graves	Infections opportunistes	Lymphomes
Maladie sous-jacente PR : polyarthrite rhumatoïde SPA : spondylarthropathie RCH : rectocolite hémorragique PAN : périartérite noueuse	2 Crohn 42 PR 1 Psoriasis 8 SPA 1 PAN 2 indéterminées pour l'instant	3 Crohn 1 Crohn + SPA 48 PR 1 PR + RCH 1 PR + SPA 10 SPA 1 Psoriasis 1 RCH	2 Crohn 11 PR 2 SPA 1 Sjögren primitif

		1 arthrite juvénile idiopathique et uvéïte 1 Pyoderma gangrenosum 1 PAN 1 Maladie de Takayasu 1 GVH après allogreffe de moelle	
--	--	--	--



Nous arriverons fin janvier à la fin d'une période d'inclusion de 2 ans. Les inclusions des infections bactériennes graves seront alors terminées (tous les cas diagnostiqués avant le 1^{er} février 2006 relèvent encore de RATIO). Le comité de pilotage de l'observatoire a décidé de poursuivre les inclusions de lymphomes et infections opportunistes encore un an, ce qui correspond aussi à la demande des autorités de santé.

2. LES TEMOINS

Le but de l'étude cas-témoins est d'identifier les facteurs de risque de survenue des infections et lymphomes sous anti-TNF α . Actuellement, **88 témoins ont été inclus sur les 67x2 (134) demandes envoyées**, du 1^{er} février 2004 au 15 janvier 2006.

Il est clair que le recrutement des témoins représente une charge de travail supplémentaire, cependant, ces témoins permettront de répondre à des questions importantes et pratiques, et **nous arrivons au bout de la période d'inclusion des témoins : le recrutement des témoins était prévu sur deux ans et se terminera avec les témoins des cas déclarés fin janvier 2006. C'est donc la dernière ligne droite pour les témoins !**

2. RESULTATS ET PUBLICATIONS

Plus de 140 évènements (infections opportunistes, infections bactériennes graves ou lymphomes) ont été déjà déclarés en 22 mois, c'est à dire bien plus que ce qui a pu être observé dans les registres européens qui suivent des cohortes de patients depuis plus de 5 ans. Ceci justifie notre approche

originale qu'il faudra peut-être étendre aux autres biothérapies des rhumatismes inflammatoires et d'autres événements indésirables potentiels. La forte participation des rhumatologues principaux prescripteurs et connaisseurs des anti-TNF α , et l'implication de leur société savante, a permis le succès initial de cet observatoire national et doit absolument se poursuivre pour répondre le plus rapidement possible à ces questions de tolérance qui sont si importantes pour nos patients.

Parmi les cas qui nous ont été notifiés, les résultats marquants sur lesquels nous avons communiqué sont :

- 1) les premiers cas de tuberculoses déclarés à RATIO (23 cas en 20 mois) nous ont incité à modifier les recommandations de l'AFSSAPS en matière de prophylaxie de la tuberculose lors de l'initiation d'un traitement par anti-TNF α
 - α . extension des recommandations aux 3 anti-TNF α (elles ne s'adressaient initialement qu'à l'infliximab)
 - β . diminution du seuil de positivité de l'intradermoréaction à la tuberculine incitant à débiter un traitement prophylactique antituberculeux
 - χ . la notion de contagé rapproché avec un patient tuberculeux a été rajoutée dans la liste des items faisant le diagnostic de tuberculose latente
- 2) Les 13 premiers cas de lymphomes ont permis de montrer qu'il ne semblait pas émerger de sous type histologique particulier, que l'Épstein Barr Virus ne semble pas plus fréquent que dans les lymphomes de la population générale. Il semble que chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde comme maladie sous jacente, il y ait une forte proportion de lymphomes de Hodgkin (3/9) et une forte proportion d'hommes (7/9).
- 3) Dix cas de légionellose nous ont été notifiés en 1 an, ce qui est très supérieur au nombre de cas attendus. Il semble donc exister une émergence de cas de légionellose chez les patients traités par anti-TNF α . La maladie sous jacente et les traitements concomitants ne peuvent expliquer à eux seuls l'importance de ce sur-risque (risque relatif entre 16 et 21). Cette maladie est potentiellement grave mais curable. Devant un patient traité par anti-TNF α , il est donc important d'évoquer ce diagnostic, de rechercher *Legionella pneumophila*, et d'utiliser une antibiothérapie de première ligne active sur ce germe.

Les abstracts correspondants sont téléchargeables sur le site de l'observatoire RATIO www.observatoire-ratio.org. Les cliniciens déclarant ont été associés comme co-auteurs.

Merci à tous pour votre participation active

ET BONNE ANNEE

2006 !!!

