

Présentation du groupe RATIO

Le risque de survenue d'infections opportunistes, d'infections bactériennes graves et de lymphome reste une préoccupation majeure chez les patients traités par anti-TNF α .

Un groupe multidisciplinaire intitulé le groupe RATIO (Recherche sur les Anti-TNF α et Infections Opportunistes) a été constitué en 2001 sous l'égide des sociétés savantes de rhumatologie, de gastro-entérologie, de pathologie infectieuse et de médecine interne pour étudier ce problème et améliorer la prévention et la prise en charge de ces infections.

En coordination avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), des recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous REMICADE ont été émises le 18 février 2002, et sont disponibles sur le site de l'afssaps : <http://afssaps.sante.fr>. Elles doivent bien entendu s'appliquer à tous les médicaments de la classe des anti-TNF α .

De même, une enquête rétrospective décrivant les infections opportunistes et les tuberculoses survenues en France entre janvier 2000 et septembre 2002 a été réalisée par le groupe RATIO en collaboration avec les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

Aujourd'hui, en plein accord avec l'AFSSAPS, le groupe RATIO souhaite avec la collaboration des CRPV, poursuivre la recherche dans ce domaine grâce à **un observatoire prospectif qui permettra de dénombrer les infections opportunistes, les infections bactériennes graves et les lymphomes survenant sous anti-TNF α** , d'en étudier l'histoire naturelle et l'évolution, d'en rechercher les facteurs de risque et enfin d'en déterminer l'incidence.

2. L'Observatoire RATIO : Objectifs, méthodes, analyse

Le groupe RATIO propose à présent de piloter une étude prospective nationale de type observatoire, pour permettre de préciser l'incidence, l'histoire naturelle et les facteurs de risque de survenue de ces infections opportunistes ainsi que l'évolution de l'incidence des tuberculoses après la diffusion des recommandations.

Cherchant à améliorer la prise en charge des patients sous ces nouveaux agents en proposant des éléments de prévention de telles infections, l'Observatoire s'appuie sur trois objectifs :

Objectifs

1. Décrire les tuberculoses, les infections opportunistes, les infections bactériennes graves et les lymphomes survenant chez les patients traités ou ayant été traités par anti-TNF α , leur histoire naturelle et leur évolution
2. Rechercher les facteurs de risque de survenue de ces affections chez les patients traités ou ayant été traités par anti-TNF α

Méthodes

Pour répondre à ces différents objectifs, deux études sont mises en place :

1. **Un « registre » national** recueillant prospectivement les tuberculoses, infections opportunistes, infections bactériennes graves (septicémies, arthrites septiques, méningites, fasciites) et lymphomes survenant chez des patients traités ou ayant été traités par anti-TNF α . Tous les centres hospitaliers français dans lesquels les médecins sont susceptibles soit de mettre en œuvre un traitement par anti-TNF α (gastro-entérologues, rhumatologues, médecins internistes), soit de prendre en charge des patients présentant une infection opportuniste (infectiologues, réanimateurs, pneumologues, et hématologues cliniciens) sont sollicités pour déclarer les cas observés. La période d'inclusion sera de 2 ans et la période de suivi de 3 ans, à raison d'une fiche de suivi tous les 6 mois.
2. **Une étude cas-témoin** emboîtée dans le « registre ». Les cas seront les cas déclarés dans le registre, traités ou ayant été traités par anti-TNF α pour une polyarthrite rhumatoïde, un psoriasis, une spondylarthrite ankylosante ou une maladie de Crohn. Pour chaque cas seront inclus 2 témoins appariés sur le sexe et l'âge, présentant la même maladie sous jacente que le cas. 1 témoin traité ou ayant été traité par anti-TNF α et témoin n'ayant jamais reçu d'anti-TNF α .

Analyse statistique

Une description détaillée des différents types d'affection et de leur évolution sera réalisée.

Les facteurs de risque de survenue de ces affections seront identifiés par analyse uni puis multivariée.

L'incidence de ces différentes affections seront calculées. Seront aussi calculées les incidences d'infection opportuniste par type d'infection opportuniste, par maladie sous jacente ayant motivé la prescription d'anti-TNF α , et selon le type et la durée du traitement anti-TNF α .

Patients concernés par l'observatoire

- ❖ Adulte ou enfant
- ❖ Traité par anti-TNF α , quel que soit le type d'anti-TNF α la durée de ce traitement et son indication, ou ayant été traité par anti-TNF α à un moment quelconque de son évolution
- ❖ Chez lequel est diagnostiqué :
 - Soit **une infection opportuniste**, parmi lesquelles :
 - tuberculose ou mycobactériose atypique, quelque soit sa localisation
 - mycose systémique tel que aspergillose, cryptococcose, candidose oesophagienne ou systémique, histoplasmosse ou autre mycose endémique,
 - listériose
 - légionellose
 - salmonellose
 - pneumocystose ou autre parasitose opportuniste
 - virose opportuniste (herpès extensif et récidivant, zona, CMV, condylomes récidivants ou infection à EBV)
 - ou tout autre infection opportuniste grave documentée
 - Soit **une infection bactérienne grave**, c'est à dire nécessitant une hospitalisation, en se limitant à 4 types d'infections :
 - septicémie (définie par au moins 1 hémoculture positive, en excluant les patients ayant une seule hémoculture positive à staphylocoque blanc ou à coryné bactérie),
 - arthrite septique,
 - fasciite nécrosante
 - méningite
 - Soit **un lymphome**

3. En pratique, comment déclarer un cas ?

1- Remplir une fiche simple de déclaration d'un cas

Pour se procurer ces fiches de déclaration :

- Un exemplaire est joint au courrier reçu initialement par chaque médecin référent,
- Un exemplaire est adressé à chaque médecin déclarant un cas pour remplacer l'exemplaire utilisé.
- Elles sont téléchargeables sur le site web de l'Observatoire :

www.observatoire-ratio.org

au niveau de la section « téléchargement »

- Elles peuvent être demandées par mail à l'observatoire à l'adresse suivante :

technicien@observatoire-ratio.org

Une fois remplie, la fiche doit être retournée au centre de méthodologie à l'adresse ci-dessous :

Dr Florence Tubach – Observatoire RATIO
Département d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Recherche Clinique
Hôpital Bichat
46 rue Henri Huchard
75877 Paris Cedex 18

Dès la réception de cette fiche, le centre de méthodologie envoie au médecin ayant déclaré le cas un cahier d'observation complémentaire à remplir, spécifique de l'affection déclarée.

2. Remplir le cahier d'observation complémentaire et le renvoyer au centre de méthodologie (même adresse que ci dessus)

Le cas est présenté par le centre de méthodologie au comité de validation des cas.

3. Après validation du cas

- S'il s'agissait d'une infection opportuniste ou d'un lymphome, une fiche de suivi sera adressée au médecin référent (du centre dans lequel est suivi le cas pour son traitement par anti-TNF α aux 3ème et 6ème mois puis tous les 6 mois pendant au total 3 ans.

- Les cas inscrits dans le «registre» et atteints d'une des quatre pathologies suivantes : polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, spondylarthropathie ou maladie de Crohn seront inclus dans l'étude cas-témoins (sauf, dans le cas des infections, si le traitement par anti-TNF α était arrêté depuis plus d'un an lors des premiers symptômes). Le médecin référent du service dans lequel est suivi le cas pour sa maladie systémique sera sollicité pour l'inclusion des 2 témoins.



OBSERVATOIRE RATIO

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

Piloté par le GROUPE RATIO

En partenariat avec l'AFSSAPS et les centres régionaux de pharmacovigilance,
avec le soutien de l'INSERM (Réseau de Recherche Clinique INSERM)

FICHE INITIALE DE DECLARATION

Nom et prénom du clinicien : _____

Adresse : _____

N° de centre :

Initiales du patient Nom : Prénom : (*)

Numéro d'événement déclaré pour le patient : (*)

Date de déclaration :
 jour mois année

N° d'ordre attribué au patient (par le centre de méthodologie) :

Cahier à renvoyer à l'adresse suivante

Dr Florence Tubach
Département d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Recherche Clinique
Hôpital Bichat
46 rue Henri Huchard
75877 PARIS Cedex 18 ou par fax au : 01 40 25 67 73

(*) A reporter sur chaque page du cahier de recueil

CRITERES D'ELIGIBILITE

EST INCLUS DANS L'OBSERVATOIRE, TOUT PATIENT REpondant A L'ENSEMBLE DES CRITERES SUIVANTS :

- 1. Adulte ou enfant**
- 2. Patient traité ou ayant été traité par un anti-TNF α :**
 - infliximab
 - etanercept
 - adalimumab
 - autre anti-TNF α
- 2. Quelle que soit la pathologie sous-jacente ayant motivé la prescription d'anti-TNF α**
- 3. Suivi réalisé en France (métropolitaine ou non)**
- 4. Présentant après le 1^{er} février 2004**
 - **soit une infection opportuniste (*) confirmée sur le plan microbiologique et/ou histologique**
 - **soit une infection bactérienne grave (c'est à dire ayant justifié une hospitalisation) documentée sur le plan bactériologique, parmi les 4 types suivants : septicémie (au moins une hémoculture positive, en excluant les patients ayant une seule hémoculture positive à staphylocoque blanc ou à coryné bactérie), arthrite septique, méningite, fasciite nécrosante**
 - **soit un lymphome documenté histologiquement**

(*) Liste des principales infections opportunistes ou apparentées:

- tuberculose
- mycobactériose atypique
- mycose systémique (*aspergillose, cryptococcose, candidose oesophagienne ou systémique, histoplasmosse ou autre mycose endémique*)
- listériose
- légionellose
- salmonellose
- pneumocystose ou autre parasitose opportuniste
- virose opportuniste (herpès extensif et récidivant, zona, CMV, EBV)
- toute autre infection intracellulaire ou opportuniste

Centre n° Patient Nom Prénom Déclaration n°

CARACTERISTIQUES DU PATIENT

Sexe : homme femme Année de naissance :

Date de diagnostic de l'infection ou du lymphome :
(diagnostic bactériologique et/ou anatomopathologique)

MOTIF DE DECLARATION

Patient traité ou ayant été traité par anti-TNF α Adalimumab Etanercept
et présentant : Infliximab Autre

(.....)

- une tuberculose
- une infection opportuniste (bactérienne, parasitaire ou fongique)
- une infection bactérienne grave (septicémie, arthrite septique, méningite, fasciite nécrosante)
préciser :
- un lymphome

S'il s'agit d'une infection opportuniste ou d'une tuberculose merci de cocher la case correspondante :

Nature de l'infection opportuniste ayant motivé la déclaration

- Tuberculose
- Mycobactériose atypique
- Mycose systémique* précisez :
- Listériose
- Légionellose.....
- Salmonellose.....
- Pneumocystose.....
- Autre parasitose opportuniste précisez :
- Virose opportuniste précisez :
- (herpès extensif et récidivant, zona, CMV, EBV)
- Autre précisez :

**aspergillose, cryptococcose, candidose oesophagienne ou systémique, histoplasmosse ou autre mycose endémique*

MALADIE SOUS JACENTE AYANT MOTIVE LA PRESCRIPTION D'ANTI-TNF α

- Polyarthrite rhumatoïde Maladie de Crohn
- Spondylarthropathie Psoriasis
- Autre Préciser :

Dès réception de cette fiche de déclaration, nous vous enverrons un cahier d'observation correspondant au cas décrit ci-dessus puis, le cas échéant, 2 dossiers de témoins ainsi que les critères pour les choix de ces témoins.

Merci de votre participation.