



# **OBSERVATOIRE RATIO**

## **Observatoire National des Infections et Lymphomes survenant sous anti-TNF $\alpha$**

### **Protocole des études 1 et 2**

#### **Investigateurs principaux:**

Xavier Mariette

Service de rhumatologie

Hôpital de Bicêtre

78 rue de Général Leclerc

94275 Le Kremlin Bicêtre

Marc Lemann

Service de gastro-entérologie

Hôpital Saint Louis

1 avenue Claude Vellefaux

75010 Paris

Dominique Salmon

Service de médecine interne

Hôpital Cochin

27 rue du faubourg St Jacques

75 014 Paris

#### **Méthodologistes :** Philippe Ravaud et Florence Tubach

Département d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Recherche Clinique

INSERM E0357

Hôpital Bichat

46 rue Henri Huchard

75018 Paris

#### **Responsable pharmacovigilant :** Rose Marie Chichemanian (CRPV de Nice)

#### **Chef de projet :** Florence Tubach

Département d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Recherche Clinique, et INSERM E0357,  
Hôpital Bichat, Paris.

#### **Comité de pilotage :**

M. Lemann (gastro-entérologue)

X. Mariette (rhumatologue)

D. Salmon (infectiologue)

D. Emilie (immunologiste)

O. Lortholary (infectiologue)

P. Ravaud (épidémiologiste)

F. Tubach (épidémiologiste)

R.M. Chichemanian (CRPV Nice)

P. Gillet (CRPV Nancy)

J.L. Montastruc (CRPV Toulouse)

G. Trape (Schering Plough)

R. Tetelboum (Wyeth Lederlé)

G Goldfarb (Abbott)

#### **Réseau de Recherche soutenu par l'INSERM (appel d'offre 2003)**

## Table de matières

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
1.1 INDICATION ET MODALITES D'UTILISATION DES ANTI-TNF $\alpha$ EN FRANCE.....	3
1.2 RISQUE INFECTIEUX ET AGENTS ANTI-TNF $\alpha$ .....	3
1.3 RECOMMANDATIONS DE CHIMIOPROPHYLAXIE ET DE PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR ANTI-TNF $\alpha$ .....	5
1.4 AUTRES AGENTS INHIBITEURS DE CYTOKINES ET RISQUE INFECTIEUX.....	5
<b>2. BUT DU TRAVAIL PROPOSE.....</b>	<b>6</b>
<b>3. OBJECTIFS.....</b>	<b>6</b>
<b>4. ETUDE 1 : REALISATION D'UN « REGISTRE » NATIONAL.....</b>	<b>7</b>
4.1 OBJECTIF.....	7
4.2 PLAN EXPERIMENTAL.....	7
4.3 CRITERES DE SELECTION DES PERSONNES.....	7
4.3.1 Critères d'inclusion.....	7
4.3.2 Critères d'exclusion.....	8
4.4 MODE DE RECRUTEMENT.....	8
4.5 RECUEIL DES DONNEES.....	9
4.5.1 Modalités du suivi.....	9
4.5.2 Cas particulier des patients inclus dans la cohorte <i>ReaLISE</i> .....	10
4.6 CONTROLE QUALITE ET EXHAUSTIVITE DES DONNEES.....	11
4.7 NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES.....	11
4.8 GESTION DES DONNEES ET ANALYSE STATISTIQUE.....	11
4.9 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET LEGALES.....	12
4.9.1 Loi Huriet.....	12
4.9.2 Commission Nationale d'Informatique et Liberté (CNIL).....	12
<b>5. ETUDE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS.....</b>	<b>13</b>
5.1 OBJECTIF.....	13
5.2 PLAN EXPERIMENTAL.....	13
ETUDE CAS-TEMOINS EMBOITEE DANS LE « REGISTRE » NATIONAL.....	13
5.3 CRITERES DE SELECTION DES PERSONNES.....	13
5.3.1 Critères d'inclusion des cas.....	13
5.3.2 Critères d'inclusion des témoins.....	13
5.3.3 Critères d'exclusion.....	14
5.4 MODE DE RECRUTEMENT.....	15
5.5 RECUEIL DES DONNEES.....	15
5.6 CONTROLE QUALITE ET EXHAUSTIVITE DES DONNEES.....	16
5.7 NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES.....	16
5.8 GESTION DES DONNEES ET ANALYSE STATISTIQUE.....	16
5.9 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET LEGALES.....	17
5.9.1 Loi Huriet.....	17
5.9.2 Commission Nationale d'Informatique et Liberté (CNIL).....	17
<b>6. REFERENCES.....</b>	<b>18</b>
<b>7. ANNEXE 1 : LISTE DES INFECTIONS OPPORTUNISTES.....</b>	<b>19</b>
<b>8. ANNEXE 2 : LE GROUPE RATIO.....</b>	<b>19</b>

## **PROJET D'OBSERVATOIRE DES INFECTIONS OPPORTUNISTES SURVENANT SOUS ANTI-TNF $\alpha$**

### **1. Introduction**

Le Tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) a été impliqué dans la pathogénie de plusieurs maladies inflammatoires (1-3). Plusieurs agents anti-TNF $\alpha$ , anticorps dirigés contre le TNF $\alpha$  ou récepteurs solubles du TNF $\alpha$ , ont fait preuve de leur efficacité en seconde intention dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et la spondylarthrite ankylosante. Cependant, en raison de l'effet inhibiteur puissant qu'ils exercent sur les fonctions macrophagiques, les patients traités par anti-TNF $\alpha$  sont à risque accru d'infections, en particulier par des germes à multiplication intracellulaire.

#### **1.1 Indication et modalités d'utilisation des anti-TNF $\alpha$ en France**

Parmi les anti-TNF $\alpha$  actuellement développés, seuls l'infliximab, anticorps chimérique anti-TNF $\alpha$  et l'étaNERCEPT, récepteur soluble du TNF $\alpha$  couplé à un fragment Fc d'IgG, et l'adalimumab, anticorps anti-TNF $\alpha$  humain recombinant, sont actuellement commercialisés en France. Le choix de l'agent utilisé ainsi que les modalités thérapeutiques d'utilisation diffèrent en partie selon les indications.

L'infliximab est indiqué dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes sévères réfractaires à au moins un traitement immuno-suppresseur et dans celui des maladies de Crohn sévères (1,2). Ses indications tendent actuellement à s'étendre et une AMM est en cours d'obtention en 2003 dans la spondylarthrite ankylosante. Dans la polyarthrite rhumatoïde, après un traitement d'attaque de 6 semaines qui comporte trois perfusions à S0, S2 et S6, un traitement d'entretien est nécessaire à raison d'une perfusion tous les 2 mois dont la durée n'est actuellement pas déterminée. L'efficacité est souvent spectaculaire avec environ 60 % de patients répondeurs dès les premières perfusions. Dans la maladie de Crohn, le traitement initial va d'une à 3 perfusions. Le retraitement dans cette indication n'est pas codifié par l'AMM car les études sont toujours en cours. Les premiers résultats montrent que qu'un retraitement toutes les 8 semaines permettrait de maintenir la réponse.

L'étaNERCEPT est utilisé aux USA pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante et plus récemment du rhumatisme psoriasique et en France dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite chronique juvénile.

L'adalimumab vient d'avoir l'AMM en France (septembre 2003) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite chronique juvénile et du rhumatisme psoriasique.

#### **1.2 Risque infectieux et agents anti-TNF $\alpha$**

En plus de la neutralisation du TNF $\alpha$  circulant, les anticorps anti-TNF $\alpha$  se fixent au TNF $\alpha$  situé au niveau membranaire sur certaines cellules de l'organisme (lymphocytes T, LT CD4 Th1, et LT CD8 activés, macrophages activés), et induisent l'apoptose des cellules exprimant ce TNF $\alpha$  membranaire (4). C'est peut-être l'une des raisons pour laquelle ces agents sont susceptibles de diminuer de façon très significative la résistance de l'hôte vis-à-vis des infections, en particulier par des germes à multiplication intracellulaire.

Ainsi, le développement clinique de ces agents s'est-il accompagné d'une surveillance de pharmacovigilance particulière sur le plan infectieux qui a permis dès la fin des années 90 d'observer un nombre des cas inhabituellement élevé de tuberculose chez les patients traités par infliximab. Une analyse de 70 cas déclarés aux Etats-Unis avant le mois de juin 2000 a été publiée en 2001 (5). 40 % des patients présentaient des formes extra-pulmonaires (miliaires, ganglionnaires, péritonéales, pleurales etc...) et le début était précoce par rapport à la mise sous anti-TNF $\alpha$  (délai médian de 12 semaines). A noter également que plus de 98 % des patients étaient originaires de régions de faible endémie tuberculeuse.

Ces observations plaident en faveur d'une réactivation de mycobactéries persistantes de façon latente dans les macrophages dont la multiplication ne serait plus contrôlée par la réponse cellulaire dès lors que le malade est traité par anti-TNF $\alpha$ . La survenue de formes extra pulmonaires s'expliquerait aussi par le fait que sous anti-TNF $\alpha$  il n'est plus possible de faire un granulome permettant de circonscrire une réactivation tuberculeuse pulmonaire.

Ce déficit immunitaire expliquerait également le signalement d'autres infections opportunistes en particulier à germes intracellulaires de nature bactérienne (listériose, légionellose...) (6), fongiques (histoplasmosse, aspergillose, pneumocystose, cryptococcose...)(7,8) ou virale (CMV..) (9). La description de ces infections montre qu'il s'agit souvent de tableaux sévères nécessitant parfois le séjour en réanimation et conduisant dans un certain pourcentage de cas au décès des patients.

Jusqu'à présent, il n'a pas été décrit d'augmentation de l'incidence des lymphomes chez les patients ayant été traités par anti-TNF $\alpha$ , mais le risque de lymphomes viro-induits ne peut être écarté.

En France, une enquête rétrospective a été menée en 2002 auprès des services hospitaliers français prescripteurs d'infliximab ou autres anti-TNF $\alpha$  et des services de Maladies infectieuses et Tropicales de CHU, pour étudier le type d'infections opportunistes (IO) susceptible de survenir sous traitement par anti-TNF $\alpha$ , leur histoire naturelle et la possibilité ou non de reprendre un traitement par anti-TNF $\alpha$  après guérison de l'infection (10, 11). Les observations d'IO survenues de Janvier 2000 au 30/9/02 ont été recensées. Un questionnaire était adressé par la poste et, en cas de déclaration un cahier d'observation était rempli par un assistant de recherche clinique se déplaçant sur site. Au total 55 infections ont été signalées dont 28 tuberculoses certaines ou probables. Les autres infections se répartissaient en 9 cas d'infections bactériennes (1 légionellose, 1 salmonellose, 1 listériose, 5 infections sévères à pyogènes, 1 chlamydie), 17 cas d'infections virales (dont herpès, VZV, EBV, papillomavirus notamment), 4 cas d'infections fongiques (3 mycoses systémiques dont 2 aspergilloses et 1 pneumocystose).

Les tuberculoses ont fait l'objet d'une analyse plus approfondie, montrant un sexe ratio H/F de 10/13 et un âge médian de 60 ans (27-85). 65% des cas étaient survenues chez des polyarthrites rhumatoïdes, 8% chez des maladies de Crohn et 13% chez des spondylarthrites ankylosantes. 82% des patients avaient reçu d'autres immunosuppresseurs avant la mise sous anti-TNF $\alpha$  pour leur maladie de fond. Le traitement par anti-TNF $\alpha$  était de l'infliximab dans 96% des cas (débuté depuis en moyenne 3 mois) et de l'éta nercept dans 4% des cas. Des facteurs de risque de survenue d'une tuberculose étaient présents chez 43,5 % des patients (contage 30%, antécédent de primo-infection ou de tuberculose dans 39% des cas). La localisation de la tuberculose était pulmonaire exclusivement dans 45% des cas, extra pulmonaire isolée dans 23% des cas et mixte dans 31% des cas. Les localisations extra pulmonaires étaient essentiellement ganglionnaires mais aussi hépto-splénique, miliaire,

péritonéale, urogénitale, osseuse. Le bacille de Koch a été isolé dans 78% des cas. L'évolution a été défavorable dans 4 cas (17% de décès). Le traitement par anti-TNF $\alpha$  a été repris chez 32% des patients après en moyenne 9 mois de traitement anti-tuberculeux.

Cette enquête a donc confirmé en France le risque important d'infections opportunistes, et non seulement de tuberculose, après traitement par anti-TNF $\alpha$  et le bien-fondé des recommandations de chimioprophylaxie publiées par l'AFSSAPS puisque environ 45% des patients qui développent une tuberculose avaient, avant la mise sous traitement, un facteur de risque. Elles confirment indirectement que le TNF $\alpha$  joue un rôle majeur dans la lutte contre les infections chez l'homme.

### **1.3 Recommandations de chimioprophylaxie et de prise en charge de la tuberculose chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$**

Le risque accru de réactivation de tuberculose chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$  a motivé dans différents pays la publication de recommandations chez les patients débutant un traitement par anti-TNF $\alpha$ .

Des recommandations spécifiques de prophylaxie de la tuberculose ont été éditées en France par l'AFSSAPS en 2002 (12). Elles précisent :

- le bilan initial à réaliser chez tout patient initiant un traitement par anti-TNF $\alpha$  à la recherche d'une tuberculose ancienne insuffisamment traitée ou actuellement évolutive.
- le type et les modalités de chimioprophylaxie qui peuvent être proposées. Une bithérapie antituberculeuse de 3 mois par INH-rifampicine ou rifampicine-pirilène ont été préférées pour des raisons d'efficacité et pour faciliter l'adhérence par rapport à la monothérapie par INH préconisée aux Etats-Unis.
- Les modalités de prise en charge d'une tuberculose maladie.

Aux Etats-Unis, où le BCG n'est pas recommandé, les recommandations diffèrent et une prophylaxie par INH (Rimifon®) en monothérapie pour une durée de 6 mois est recommandée chez tout patient dont l'IDR à la tuberculine est  $> 5$  mm (3).

### **1.4 Autres agents inhibiteurs de cytokines et risque infectieux**

A côté de ces agents anti-TNF $\alpha$ , d'autres inhibiteurs de cytokines sont en cours de développement en particulier un antagoniste du récepteur de l'IL-1, l'anakinra, qui a fait preuve de son efficacité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde réfractaire et qui sera commercialisé en France courant 2003. Il n'a pour l'instant pas été décrit d'augmentation du risque infectieux avec ce médicament en monothérapie. Cependant son utilisation en association avec l'etanercept ou l'infliximab a été associée à un risque accru d'infections graves.

## 2. But du travail proposé

Dans ce contexte très évolutif, il apparaît important de suivre l'incidence des infections opportunistes survenant chez les patients traités par inhibiteurs de cytokines et de déterminer si des facteurs de risque peuvent être identifiés et prévenus chez ces patients. Un groupe de travail pluridisciplinaire s'est mis en place dès l'année 2001 qui associe des représentants des différentes disciplines concernées par l'utilisation de ces agents, en particulier des rhumatologues et des gastro-entérologues ainsi que des infectiologues, des dermatologues, des internistes, des méthodologistes et des pneumologues. Ce groupe, intitulé groupe RATIO (Recherche sur les Anti-TNF et Infections Opportunistes), a été à l'origine des principaux travaux menés en France jusqu'à présent sur le sujet. Il 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 IO ainsi que l'évolution de l'incidence des TB après la diffusion des recommandations. Les patients seront inclus au moment de la survenue d'une infection opportuniste puis suivis de façon prolongée. Cette étude ne sera pas limitée à l'Infliximab mais inclura aussi les autres anti-TNF $\alpha$ , de même que les inhibiteurs de cytokines. Ce travail a pour but de contribuer à améliorer la prise en charge des patients sous ces nouveaux agents en proposant des éléments de prévention de telles infections.

## 3. Objectifs

Les objectifs de l'observatoire sont donc de deux types :

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 $\alpha$ , 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 $\alpha$ .

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

1. Un «registre» national des tuberculoses, infections opportunistes, infections bactériennes graves et lymphomes survenant chez les patients traités ou ayant été traités par anti-TNF $\alpha$ , (étude 1).
2. Une étude cas-témoins emboîtée dans le «registre» (étude 2).

## 4.

**Etude 1 : Réalisation d'un « registre » national****4.1 Objectif**

Décrire les infections opportunistes, les infections bactériennes graves et les lymphomes survenant chez des patients traités ou ayant été traité par anti-TNF $\alpha$ , décrire leur histoire naturelle et leur évolution.

**4.2 Plan expérimental**

Constitution d'un «registre» national ayant pour objectif un enregistrement prospectif des infections opportunistes, des infections bactériennes graves et des lymphomes survenant sous anti-TNF $\alpha$ . La période d'inclusion sera de 2 ans et la période de suivi de 3 ans.

Il s'agit d'un suivi observationnel ne nécessitant donc la réalisation d'aucun examen supplémentaire par rapport à la prise en charge usuelle de ces malades.

**4.3 Critères de sélection des personnes****4.3.1 Critères d'inclusion**

- ❖ Adulte ou enfant
- ❖ Traité par anti-TNF $\alpha$  (quel que soit le type d'anti-TNF $\alpha$ , la durée de ce traitement et son indication) ou ayant été traité par anti-TNF $\alpha$  (à un moment quelconque de son évolution)
- ❖ Chez lequel est diagnostiqué :
  - Soit **une infection opportuniste**, parmi lesquelles :
    - Une tuberculose
    - Une mycobactériose atypique
    - Une mycose systémique tel que aspergillose, cryptococcose, candidose oesophagienne ou systémique, histoplasmosse ou autre mycose endémique,
    - Une listériose
    - Une légionellose
    - Une salmonellose
    - Une pneumocystose, une toxoplasmose ou une parasitose digestive opportuniste
    - Une virose opportuniste (herpès extensif et récidivant, zona, CMV, virose respiratoire, adénovirose, LEMP, 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**

Pour les patients inclus dans un protocole réalisé en aveugle comparant un anti-TNF $\alpha$  à un placebo ou à un autre traitement, les patients présentant une des infections décrites ci-dessus ou un lymphome sont à déclarer dans l'observatoire RATIO. Leur inclusion définitive dans le registre sera validée après levée de l'aveugle à l'issue de l'essai.

#### 4.3.2 Critères d'exclusion

Aucun

#### 4.4 Mode de recrutement

La déclaration des cas sera faite par le médecin hospitalier en charge du malade.

Pour inciter à cette déclaration, un premier courrier signé par le groupe RATIO sera adressé à tous les chefs de service ainsi qu'à tous les médecins titulaires dans le service desquels les médecins sont susceptibles soit de mettre en œuvre un traitement par anti-TNF $\alpha$  (gastro-entérologues, rhumatologues, médecins internistes, dermatologues, pédiatres), soit de prendre en charge des patients présentant une infection opportuniste (infectiologues, réanimateurs, pneumologues, et hématologues cliniciens). Ce premier courrier comprendra une lettre expliquant le but de l'étude et, son déroulement. Il sera demandé à chacun des destinataires de donner son éventuel accord pour participer à l'étude, et d'identifier un médecin titularisé référent spécifique pour l'étude. Une lettre de relance sera adressée aux chefs de service qui n'auront pas répondu 1 mois après le premier courrier. Ce mailing sera réalisé par l'AFSSAPS. Les courriers seront co-signés par le groupe RATIO et par les centres de pharmacovigilance.

Dans les services ayant donné leur accord de participation, le médecin référent recevra un kit d'information plus complet sur l'observatoire ainsi qu'une fiche de déclaration de cas.

Les pédiatres prescripteurs d'anti-TNF $\alpha$  seront eux aussi sollicités.

Un contact régulier sera établi avec les médecins référents, tous les 3 mois par mail pour rappeler l'existence de l'observatoire et diffuser un journal d'avancement de l'étude.

Un site web sera créé pour l'observatoire prospectif RATIO, sur lequel seront disponibles :

- ❖ Une notice d'information sur l'observatoire,
- ❖ Les différentes fiches de déclaration des cas (fiche de déclaration initiale, cahiers spécifiques de chaque infection opportuniste),
- ❖ Les cahiers pour les témoins (étude 2),
- ❖ Les fiches de suivi,
- ❖ Le journal d'avancement de l'observatoire,
- ❖ D'éventuelles nouvelles recommandations ou publications incontournables.

La période d'inclusion sera de 2 ans et la période de suivi de 3 ans.

## 4.5 Recueil des données

### 4.5.1 Modalités du suivi

Pour chaque cas, une fiche simple de déclaration sera adressée par le médecin en charge du malade au centre de méthodologie en charge de l'étude (Département d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Recherche Clinique de l'hôpital Bichat) qui la transmettra au CRPV régional.

Ces fiches de déclaration seront disponibles :

- 1) sur un site web créé pour l'observatoire prospectif RATIO,
- 2) un exemplaire sera joint au courrier reçu initialement par chaque médecin référent, ainsi que la procédure à suivre pour en obtenir d'autres.

Dès la réception de cette fiche, le centre de méthodologie enverra au médecin ayant déclaré le cas un dossier complémentaire (Cahier d'Observation) à remplir.

Ce dossier complet comprendra :

- une partie fixe recueillant les éléments suivants :
  - des données socio-démographiques (sexe, âge,...),
  - les antécédents médicaux,
  - des données sur la maladie justifiant le traitement par anti-TNF $\alpha$ , (maladie, durée d'évolution),
  - l'estimation de l'immunodépression thérapeutique par le calcul de la dose cumulée de corticoïdes et les traitements immunodépresseurs autre que l'anti-TNF $\alpha$  précédemment reçus, en particulier méthotrexate et Imurel®,
  - la présence d'autres causes d'immunodépression (par exemple une neutropénie)
  - des données sur l'anti-TNF $\alpha$  (type d'anti-TNF $\alpha$ , dose cumulée, durée de traitement)
  - l'éventuelle prévention des infections opportunistes reçue et en particulier une prévention anti-tuberculeuse.
  
- une partie spécifique de l'infection en cause.

Date des premiers symptômes, date de diagnostic, éléments ayant permis le diagnostic. La copie d'un certain nombre de documents sources (compte-rendus d'hospitalisation, copies des résultats d'examens biologiques, histologiques, radiologiques...) sera requise. Pour les cas de tuberculose, un duplicata de la radiographie pulmonaire précédant le début du traitement par anti-TNF $\alpha$  sera requise.

Ce dossier pourra être rempli par le clinicien déclarant avec si besoin l'aide téléphonique du médecin du centre de pharmacovigilance dont il dépend. Les coordonnées du médecin pharmacovigilant référent seront jointes au dossier envoyé au clinicien pour la déclaration.

Ce dossier sera renvoyé dans le centre de méthodologie (Département d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Recherche Clinique de l'hôpital Bichat) ainsi qu'un compte rendu

d'hospitalisation anonymisé. Les critères d'éligibilité et la documentation de chaque cas seront vérifiés, puis chaque cas sera présenté au comité de validation des cas avant d'être inclus dans le registre. Quatre comités de validation des cas seront créés, chacun responsable d'un type d'affection (tuberculose, mycoses et viroses, infections bactériennes, lymphomes). Chaque comité sera composé d'au moins 3 membres. Les informations sur chaque cas seront envoyées aux membres du comité de pilotage concerné par le centre de méthodologie. En l'absence de consensus sur la validation du cas, une conférence téléphonique sera mise en place pour prendre une décision finale. Chaque cas validé par ce comité sera inclus dans le registre par le centre de méthodologie.

Une fiche de suivi sera ensuite envoyée au médecin en charge du patient à M3, M6 puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans pour recueillir les informations sur le traitement reçu et l'évolution du patient. Les fiches de suivi ne concerneront que les infections opportunistes et les lymphomes. En effet les infections bactériennes graves ne feront l'objet que d'une notification et d'une documentation initiale mais pas d'un suivi.

Une copie du dossier de déclaration ainsi que des fiches de suivi seront adressés par le centre de méthodologie au centre de pharmacovigilance dont dépend le médecin déclarant (en temps réel) et au centre de pharmacovigilance de Nice pour l'infliximab, à celui de Toulouse pour l'etanercept, et à celui de Nancy pour l'adalimumab (à raison d'un envoi tous les deux mois accompagné d'un tableau récapitulatif).

En cas d'absence de réponse ou de réponse incomplète (non retour des fiches de déclaration, fiches de suivi, cahiers d'observation des cas, cahiers d'observation des témoins) des délais de relance des médecins référents sont prévus :

- ❖ Fiches de déclaration : relance 1 mois après la date d'envoi, puis tous les mois si non réponse.
- ❖ Fiches de suivi : relance 1 mois après la date prévue du suivi (M3, M6, M12...), puis tous les mois si non réponse.
- ❖ Cahiers d'observation des cas : relance après 1 mois si non réponse ou incomplet, puis tous les mois.
- ❖ Cahiers d'observation des témoins : relance après 2 mois si non réponse ou incomplet, puis tous les mois.

#### **4.5.2 Cas particulier des patients inclus dans la cohorte ReaLISE**

L'étude ReaLISE est l'étude post AMM menée par le Laboratoire Abbott incluant les patients ayant été traités par Adalimumab dans l'étude REACT, étude pré-AMM de ce produit. Cette étude comporte des données d'efficacité et de tolérance de l'adalimumab.

Pour les patients inclus dans cette cohorte présentant un effet indésirable rentrant dans le cadre de l'observatoire RATIO (une infection opportuniste, une infection bactérienne grave ou un lymphome), la déclaration de cet effet indésirable sera commune à l'observatoire RATIO et à l'étude ReaLISE ce qui évitera au clinicien en charge du malade une double déclaration. En pratique, lors de la réception de la fiche d'effet indésirable de ReaLISE par Abbott, le dossier complémentaire qui sera envoyé sera le cahier d'observation de l'observatoire RATIO.

## **4.6 Contrôle qualité et exhaustivité des données**

Pour les tuberculoses, une lettre d'information sur l'observatoire prospectif RATIO sera envoyée aux médecins référents pour la tuberculose (médecin départementaux, et en région parisienne un médecin référent par hôpital). Tous les six mois, ces médecins seront contactés pour vérifier que tous les cas de tuberculose survenus sous anti-TNF $\alpha$  ont bien été déclarés dans le registre. Ceci permettra de vérifier l'exhaustivité des données du registre RATIO (système de capture-recapture).

De même, un contact bimensuel sera pris avec le centre de pharmacovigilance de Nice (qui centralise toutes les données de pharmacovigilance concernant l'infliximab), avec celui de Toulouse (qui centralise toutes les données de pharmacovigilance concernant l'etanercept), et avec celui de Nancy (qui centralise toutes les données de pharmacovigilance concernant l'adalimumab). Les données recueillies dans le cadre de l'étude RATIO seront transmises à ces CRPV, et inversement, si des cas ont été déclarés aux CRPV sans l'être à RATIO, ces cas seront transmis à RATIO par ces CRPV.

Un contrôle qualité sera réalisé chaque année dans 10 à 15 centres tirés au sort parmi ceux ayant déclaré au moins 1 cas inclus dans l'étude 2. Ce contrôle sera fait sur site par un Médecin ou un Technicien d'Etude Clinique qui se rendra dans les services cliniques. Les chefs de services seront prévenus de la possibilité d'un contrôle qualité dans la lettre d'information sur l'observatoire.

Si le monitoring montre une mauvaise qualité des données recueillies, le monitoring sera étendu à l'ensemble des cas et des témoins.

## **4.7 Nombre de sujets nécessaires**

Il s'agit d'un enregistrement prospectif et exhaustif de cas, le calcul d'un nombre de sujets nécessaires n'est donc pas adapté ici.

## **4.8 Gestion des données et analyse statistique**

Les fiches d'observations seront adressées au Département d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Recherche Clinique de l'hôpital Bichat.

Les analyses statistiques seront réalisées dans ce département sous la responsabilité de Philippe Ravaud et Florence Tubach.

Une analyse descriptive des types d'infection opportuniste et de leur évolution sera réalisée en réalisant des tableaux de contingence.

Pour les cas de tuberculose, les radiographies pulmonaires ayant précédées le début du traitement par anti-TNF $\alpha$  seront relues en aveugle par deux radiologues, indépendamment, ces radiographies étant insérées dans un panel de radiographies pulmonaires de sujets indemnes de tuberculose pulmonaire. Ceci permettra de déterminer l'adéquation de la prévention anti-tuberculeuse (données radiographiques et données de l'intradermo-réaction à la tuberculine) aux recommandations de l'AFSSAPS.

## **4.9 Considérations éthiques et légales**

### **4.9.1 Loi Huriet**

Le protocole ne modifie en rien la prise en charge du patient. Cette enquête épidémiologique ne s'inscrit donc pas dans le champ d'action de la loi Huriet et ne nécessite pas l'accord d'un Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale.

### **4.9.2 Commission Nationale d'Informatique et Liberté (CNIL)**

Le fichier de données sera soumis à l'approbation de la CNIL.

## 5.

## Etude 2 : Etude cas-témoins

### 5.1 Objectif

Rechercher les facteurs de risque de survenue d'une infection opportuniste, d'une infection bactérienne grave ou d'un lymphome chez les malades traités ou ayant été traités par anti-TNF $\alpha$ .

### 5.2 Plan expérimental

Etude cas-témoins emboîtée dans le « registre » national.

### 5.3 Critères de sélection des personnes

#### 5.3.1 Critères d'inclusion des cas

Tous les patients inscrits dans le «registre» décrit dans le protocole de l'étude 1 (et donc validé selon la procédure décrite) et atteints d'une des quatre pathologies suivantes : polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, spondylarthropathie ou maladie de Crohn.

Les cas seront répartis en quatre groupes en fonction de la pathologie sous jacente (polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, spondylarthropathie ou maladie de Crohn). Les patients ayant conjointement une spondylarthropathie et une maladie de Crohn seront classés dans le groupe correspondant à la pathologie ayant motivé le traitement par anti-TNF $\alpha$ .

Chaque sujet ne peut-être inclus qu'une fois (même s'il développe plusieurs infections).

Les cas dont le traitement par anti-TNF $\alpha$  était arrêté depuis plus de deux ans au moment des premiers symptômes de l'infection ne seront pas inclus dans l'étude cas-témoins sauf pour les patients présentant un lymphome pour lesquels il n'y aura pas de délai maximum depuis l'interruption du traitement.

#### 5.3.2 Critères d'inclusion des témoins

Deux groupes de témoins seront constitués, dont les critères d'inclusion sont :

- pour le groupe A : (témoins traités ou ayant été traités par anti- TNF $\alpha$ )
  - patient présentant la même pathologie sous jacente que le cas (polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, spondylarthropathie ou maladie de Crohn),
  - traité ou ayant été traité par un anti-TNF $\alpha$ , quel qu'il soit, (traitement arrêté depuis moins de deux ans, ce délai maximum ne concernant pas les témoins des sujets atteints de lymphome)
  - suivi dans le service hospitalier d'où est issu le cas\*,
  - si le cas présente une infection opportuniste, le témoin ne doit pas avoir développé d'infection opportuniste depuis le début du traitement par anti-TNF $\alpha$ ,

- si le cas présente une infection bactérienne grave, le témoin ne doit pas avoir développé d'infection bactérienne grave depuis le début du traitement par anti-TNF $\alpha$ ,
  - si le cas présente un lymphome, le témoin ne doit pas avoir développé de lymphome depuis le début du traitement par anti-TNF $\alpha$ .
- pour le groupe B : (témoins non traités par anti-TNF $\alpha$ )
- patient présentant la même pathologie sous jacente que le cas (polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, spondylarthropathie ou maladie de Crohn),
  - n'ayant jamais été traité par anti-TNF $\alpha$ ,
  - suivi dans le service hospitalier d'où est issu le cas\*,
  - si le cas présente une infection opportuniste, le témoin ne doit pas avoir développé d'infection opportuniste au cours des trois dernières années,
  - si le cas présente une infection bactérienne grave, le témoin ne doit pas avoir développé d'infection bactérienne grave au cours des trois dernières années,
  - si le cas présente un lymphome, le témoin ne doit pas avoir d'antécédent de lymphome.

\* Le service hospitalier auquel il est fait référence ici est le service dans lequel a été institué le traitement par anti-TNF $\alpha$  pour le cas, et non pas le service dans lequel il est pris en charge pour l'infection ou le lymphome.

Pour chaque cas seront inclus quatre témoins, 2 témoins dans le groupe A et deux témoins dans le groupe B. Ces témoins seront appariés au cas sur le sexe et l'âge (+/- 5 ans).

Si les témoins développent une infection au cours de leur suivi, ils seront exclus du groupe des témoins.

### 5.3.3 Critères d'exclusion

Patients inclus dans le « registre national » (étude 1) et traités par anti-TNF $\alpha$  pour une maladie autre qu'une polyarthrite rhumatoïde, un psoriasis, une maladie de Crohn ou une spondylarthropathie.

Patients dont le traitement par anti-TNF $\alpha$  a été arrêté depuis plus de deux ans au moment des premiers symptômes d'infection opportuniste (pour les cas) ou au moment de l'inclusion dans l'étude (pour les témoins). Ceci ne s'applique pas aux cas atteints de lymphome ni à leurs témoins.

**Pour les cas** : être déjà inclus dans l'étude 2 comme cas.

**Pour les témoins** : être déjà inclus dans l'étude 2 comme témoin,

développer, après l'inclusion dans l'observatoire comme témoin, une infection opportuniste, une infection bactérienne grave ou un lymphome. Pour vérifier cela à la clôture de l'observatoire les cliniciens ayant inclus des témoins seront contactés pour s'assurer que ces témoins n'ont pas développé de telles infections ni de lymphome.

## 5.4 Mode de recrutement

Pour chaque cas colligé dans le «registre national» seront inclus 2 témoins (1 dans le groupe A et 1 dans le groupe B) issus du même service que le cas. Les patients retenus seront les 2 patients consécutifs ayant consulté après réception des cahiers d'observation des témoins et répondant aux critères d'inclusion d'un des deux groupes de témoins et aux critères d'appariement. Ces témoins pourront être hospitalisés en hôpital traditionnel, en hôpital de jour ou être vus en consultation. Ils seront appariés sur le sexe et l'âge (+/- 5 ans), et, de fait, sur le service hospitalier et la pathologie sous jacente.

Lors de la validation du cas et de son inscription dans le registre (cf étude 1), le centre de méthodologie enverra au médecin référent du service d'où est issu le cas (dans lequel est suivi le cas pour son traitement par anti-TNF $\alpha$ ), 2 dossiers à remplir pour les 2 témoins ainsi que les critères d'inclusion spécifiques de ces 2 témoins (définis en fonction des caractéristiques du cas, cf supra). Pour inciter au remplissage des cahiers des témoins une incitation financière sera prévue pour le médecin référent en charge de remplir les cahiers des deux témoins (200€ pour les 2 cahiers).

Les cahiers remplis seront adressés au centre de méthodologie (Département d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Recherche Clinique Hôpital Bichat).

En l'absence de retour des 3 cahiers d'observation (celui du cas et ceux des 2 témoins) deux mois après l'envoi de ces cahiers dans le centre déclarant, une relance sera effectuée par le centre de méthodologie. En l'absence de réponse à 1 mois, une seconde relance sera effectuée, éventuellement relayée par le pharmacovigilant référent de ce centre.

## 5.5 Recueil des données

Les données concernant les cas seront celles colligées dans le « registre ».

Pour chaque témoin, le médecin qui en a la charge (ou le médecin référent pour l'étude) remplira un dossier standardisé à partir du dossier médical et de l'interview du malade, en particulier pour l'historique de ses traitements (en s'aidant s'il existe du carnet de surveillance de la polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn).

Plusieurs facteurs de risque potentiels seront étudiés :

- des données socio-démographiques (sexe, âge, origine ethnique),
- les antécédents médicaux
- des données sur la maladie justifiant l'inclusion dans le groupe témoin (maladie, durée d'évolution),
- l'estimation de l'immunodépression thérapeutique par le calcul de la dose cumulée de corticoïdes et les traitements immunodépresseurs autre que l'anti-TNF $\alpha$  précédemment reçus, en particulier méthotrexate et Imurel®,

- la présence d'autres causes d'immunodépression (par exemple une neutropénie)
- des données sur l'anti-TNF $\alpha$  pour les témoins du groupe A uniquement (type d'anti-TNF $\alpha$ , dose cumulée, durée de traitement)
- l'éventuelle prévention des infections opportunistes reçue et en particulier une prévention anti-tuberculeuse.

## **5.6 Contrôle qualité et exhaustivité des données**

Un contrôle qualité sera réalisé chaque année dans 10 à 15 centres tirés au sort parmi ceux ayant déclaré au moins 1 cas inclus dans l'étude 2. Ce contrôle sera fait sur site par un Médecin ou un Technicien d'Etude Clinique qui se rendra dans les services cliniques.

Le contrôle de qualité portera à chaque fois sur le cas et les 2 témoins qui lui sont appariés avec en particulier une vérification des critères d'appariement.

Les chefs de services et les médecins référents pour l'observatoire seront prévenus de la possibilité d'un contrôle qualité dans la lettre d'information sur l'observatoire.

## **5.7 Nombre de sujets nécessaires**

La faisabilité d'une telle étude dépendra du nombre de cas colligés dans le «registre national».

## **5.8 Gestion des données et analyse statistique**

Les fiches d'observations des cas et des témoins seront adressées au centre de méthodologie (Département d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Recherche Clinique de l'hôpital Bichat).

Les analyses statistiques seront réalisées dans ce département sous la responsabilité de Philippe Ravaud et Florence Tubach.

Les cas d'infection opportuniste, les cas d'infection bactérienne grave et les cas de lymphome seront analysés séparément.

L'analyse univariée permettra tout d'abord une description des trois populations (les cas, les témoins traités par anti-TNF $\alpha$  [groupe A] et les témoins non traités par anti-TNF $\alpha$  [groupe B]).

Puis l'association entre les différents facteurs de risque potentiels et la survenue d'une infection opportuniste sera testée par le test de  $\chi^2$  pour les variables qualitatives et par le test t de Student sur séries non appariées pour les variables quantitatives. Dans cette analyse, les deux groupes témoins seront regroupés en un.

La même analyse sera ensuite réalisée en comparant les cas aux témoins du groupe A puis en comparant les cas aux témoins du groupe B.

Une analyse multivariée par régression logistique sur l'ensemble des sujets de l'étude permettra ensuite d'évaluer l'effet propre de chacun des facteurs identifiés en analyse univariée.

## **5.9 Considérations éthiques et légales**

### **5.9.1 Loi Huriet**

Le protocole ne modifie en rien la prise en charge du patient. Cette enquête épidémiologique ne s'inscrit donc pas dans le champ d'action de la loi Huriet et ne nécessite pas l'accord d'un Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale.

### **5.9.2 Commission Nationale d'Informatique et Liberté (CNIL)**

Le fichier de données sera soumis à l'approbation de la CNIL.

## 6. Références

1. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(22):1594-602.
2. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(15):1029-35.
3. Reimold AM. New indications for treatment of chronic inflammation by TNF-alpha blockade. *Am J Med Sci* 2003;325(2):75-92.
4. Luger A, Schmidt M, Luger N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 2001;121(5):1145-57.
5. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345(15):1098-104.
6. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003;48(2):319-24.
7. Tai TL, O'Rourke KP, McWeeney M, Burke CM, Sheehan K, Barry M. *Pneumocystis carinii* pneumonia following a second infusion of infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(8):951-2.
8. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002;46(10):2565-70.
9. Helbling D, Breitbach TH, Krause M. Disseminated cytomegalovirus infection in Crohn's disease following anti-tumour necrosis factor therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(12):1393-5.
10. Lemann M, Dorval E, Colombel J, B. F, Heresbach D, Flipo R. Infections opportunistes observées chez les malades traités par anti-TNFalpha en France : enquête rétrospective du groupe RATIO. In: Journées francophones de pathologie digestive; 2003; 2003.
11. D. Salmon-Ceron, R. M. Flipo, X. Mariette, M. Lemann, C. Michelet, D. Vittecoq, O. Lortholary. Opportunistic Infections in Patients Treated with TNF-alpha Blockers. 43<sup>rd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept 2003, Chicago, USA
11. Salmon-Ceron D. Recommendations for the prevention and management of tuberculosis in patients taking infliximab. *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153(7):429-31.
12. Gardam M, Keystone E, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and management. *Lancet Infect Dis* 2003;3(3):148-155.

## 7. Annexe 1 : Liste des infections opportunistes

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

## 8. Annexe 2 : Le groupe RATIO

Le groupe RATIO est composé des membres suivants :

Abitbol V. (gastro-entérologue, Paris)	Lemann M. (gastro-entérologue, Paris)
Berenbaum F. (rhumatologue, Paris)	Leport C. (infectiologue, Paris)
Breban M. (rhumatologue, Boulogne-Billancourt)	Lortholary O. (infectiologue, Paris)
Bricaire F. (infectiologue, Paris)	Mariette X. (rhumatologue, Kremlin-Bicêtre)
Choutet P. (infectiologue, Tours)	Michelet C. (infectiologue, Rennes)
Colombel JF. (gastro-entérologue, Lille)	Ravaud P. (épidémiologiste, Paris)
Cortot A. (gastro-entérologue, Lille)	Roux C. (rhumatologue, Paris)
Dautzenberg B. (pneumologue, Paris)	Salmon D. (infectiologue, Paris)
Dellamonica P. (infectiologue, Nice)	Sany J ; (rhumatologue, Montpellier)
Dougados M. (rhumatologue, Paris)	Tazi A. (pneumologue, Bobigny)
Dusser D. (pneumologue, Paris)	Trape G. (Schering Plough)
Emilie D. (immunologiste, Clamart)	Tubach F. (épidémiologiste, Paris)
Flipo R.M. (rhumatologue, Lille)	Vittecoq D. (infectiologue, Ville juif)
Flourie B. (gastro-entérologue, Lyon)	
Heresbach D. (gastro-entérologue, Rennes)	