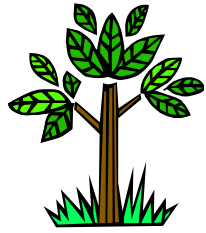


« Complications infectieuses chez les patients traités par anti-TNF α »

Réseau RATIO

9 juin 2006



Nouveaux immuno modulateurs

- **Anticorps anti TNF α** : infliximab, etanercept, adalimumab....
- **Anticorps anti CD20**
- **Inhibiteur de protéine d'adhésion et de présentation de l'ag**
- **AC anti-intégrine α_4**

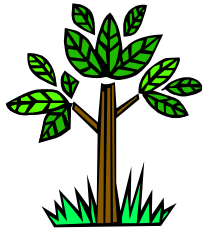
**=> indication dans de nombreuses maladies inflammatoires :
PR, Crohn, Psoriasis...**

**TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH INFlixIMAB,
A TUMOR NECROSIS FACTOR α -NEUTRALIZING AGENT**

JOSEPH KEANE, M.D., SHARON GERSHON, PHARM.D., ROBERT P. WISE, M.D., M.P.H., ELIZABETH MIRABILE-LEVENS, M.D., JOHN KASZNICA, M.D., WILLIAM D. SCHWIETERMAN, M.D., JEFFREY N. SIEGEL, M.D., AND M. MILES BRAUN, M.D., M.P.H.

MedWatch Spontaneous Reports, 2001 :

- **70 tuberculoses / 149.000 patients traités par Infliximab**
- Incidence estimée de la TB
 - PR sous anti-TNF => **24.4 / 100.000**
 - PR aux US => **6.2 / 100.000 => RR X 4**
- Fréquence des formes **extrapulmonaires** +++
- **Gravité** +++ 4/70 décès
- **Réactivation** : délai survenue 12 sem



Anti-TNF α et Tuberculose

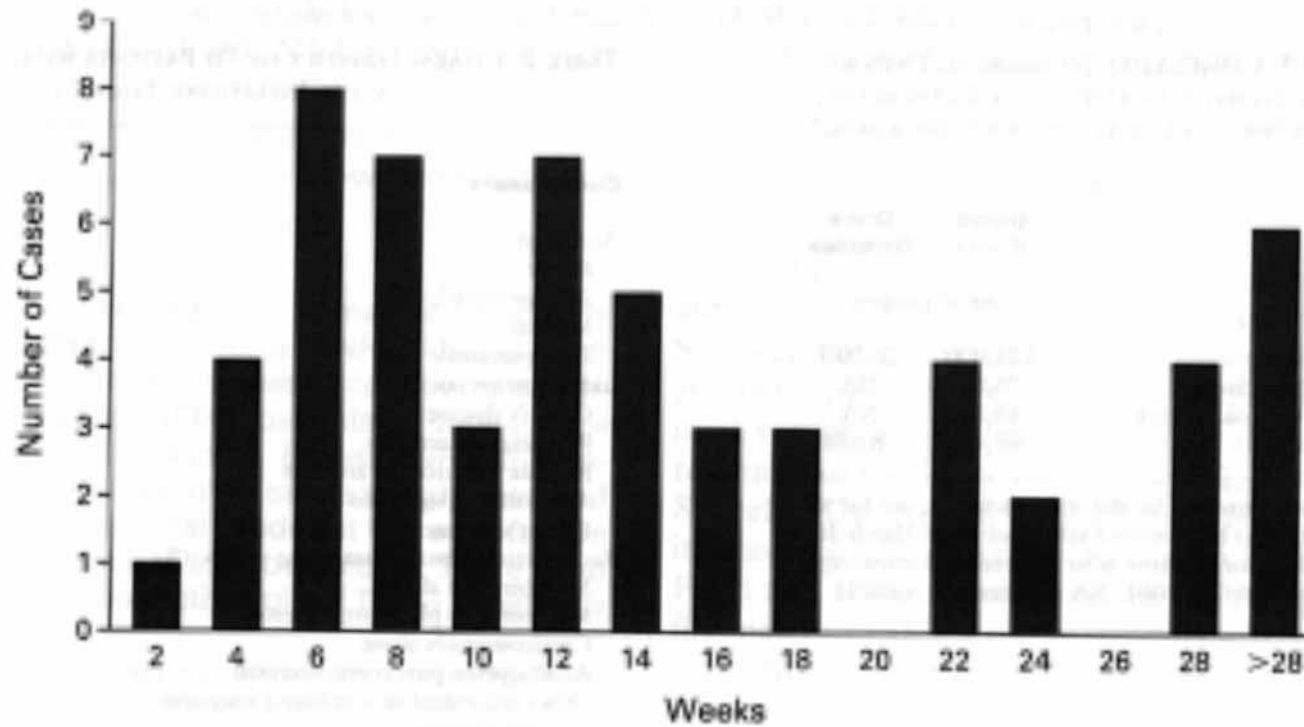
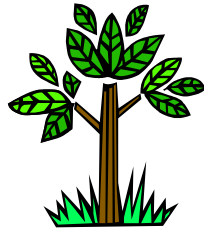


Figure 1. Time from the Initiation of Infliximab Therapy to the Diagnosis of Tuberculosis.
Data were available for 57 patients, most of whom had received monthly infusions of infliximab.



Quelle réaction en France ?

- Création en 2001 d'un groupe de recherche par des collègues français émanant de plusieurs disciplines :

Maladies Infectieuses

Rhumatologie

Gastroentérologie

Pneumologie

Médecine Interne

Dermatologie



Recherche sur Anti TNF et Infections Opportunistes

R.A.T.I.O.



Sociétés Savantes

Rhumatologie

- Infectiologie
- Gastroentérologie
- Pneumologie

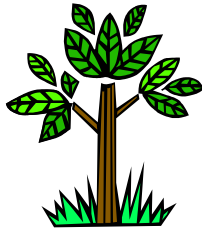
Unités de Recherche

- Epidémiologie et Biostatistiques
Inserm U738
- Immunologie

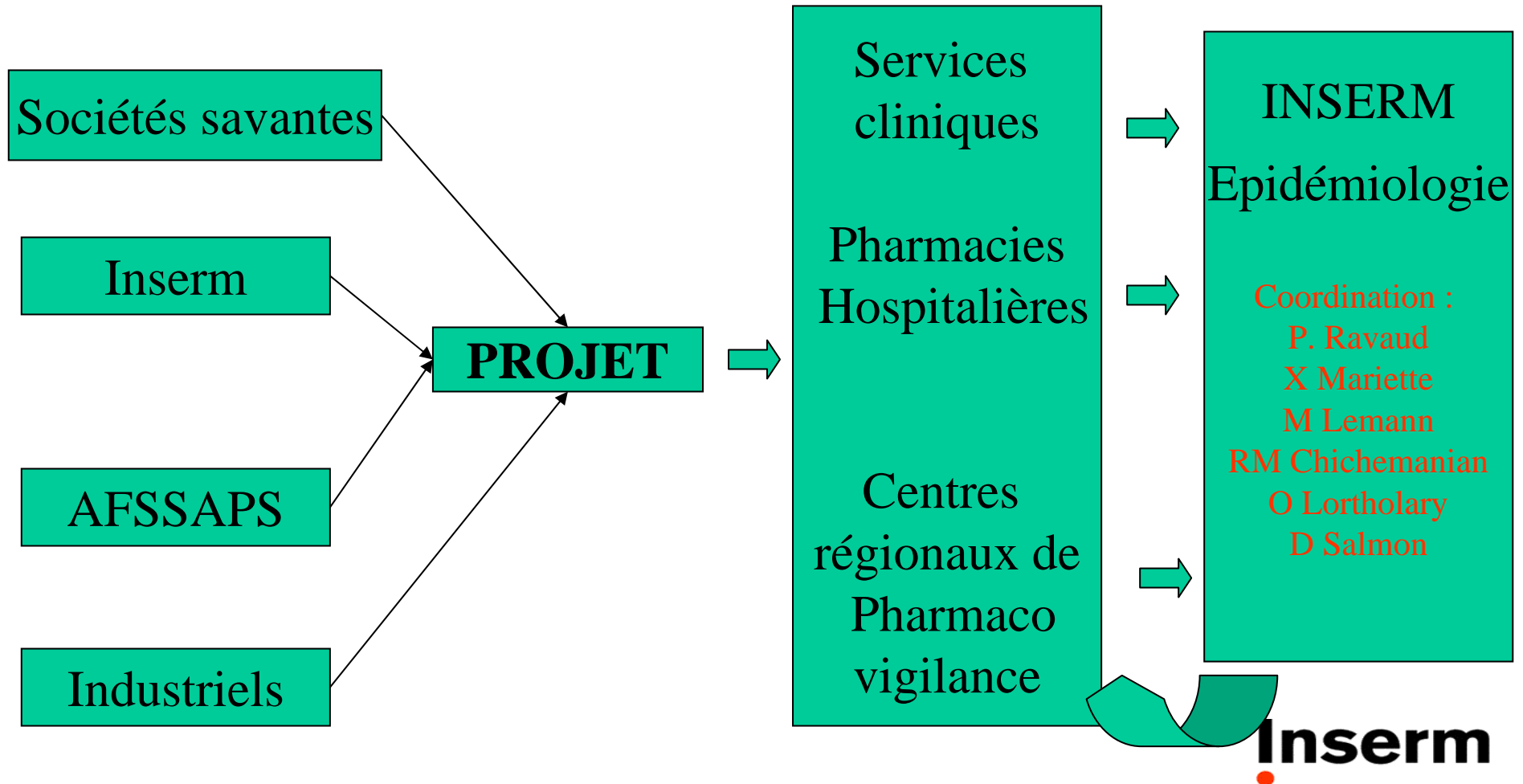
AFSSAPS

Centres régionaux
de
Pharmacovigilance

Industrie
pharmaceutique



Organisation du réseau

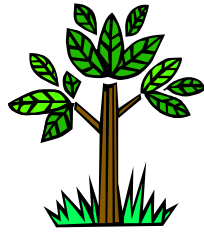




RATIO

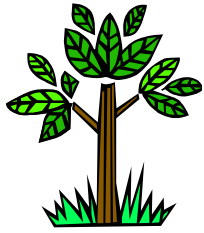


- Février 2002 : Recommandations françaises validées par l'AFSSAPS, réactualisées en 2005
Joint Bone Spine, 2002: 69, 170-2
- Mars 2002 : Etude rétrospective française des IO avant les recommandations
- March 2003 : Evaluation de nouvelles méthodes de détection de la réaction immunologique retardée à un ag tuberculeux
- Février 2004 : Observatoire prospectif



Observatoire national des infections et lymphomes survenant sous anti-TNF α

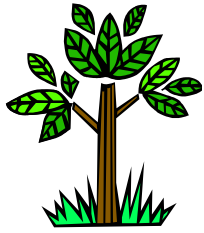
1. Colliger les infections opportunistes, les infections bactériennes graves et les lymphomes survenant chez des patients traités ou ayant été traité par anti-TNF α , décrire leur histoire naturelle et leur évolution. Estimer leur incidence.
2. Rechercher les facteurs de risque de survenue de ces affections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



Les études de l'observatoire

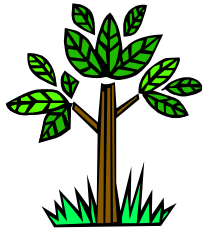
1. **Un registre national** des tuberculoses, infections opportunistes, infections bactériennes graves et lymphomes survenant chez les patients traités ou ayant été traités par anti-TNF α , (étude 1).
2. **Une étude cas-témoins** emboîtée dans le registre
3. **Une étude d'incidence**

La période d'inclusion 3 ans ; période de suivi 3 ans.



Recrutement des centres participants

- Courrier d'information et accord de participation/désignation d'un médecin référent pour l'étude
- Second courrier (information plus complète, fiche initiale de déclaration)
- Déclaration par le clinicien en charge du patient.
- Pas de déclaration au centre de pharmacovigilance concerné ce qui évite aux cliniciens une double déclaration
- Un contact régulier est 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 spécifique : <http://www.observatoire-ratio.org> ou le site du CRI: <http://www.cri-net.com>
- Contrôle de l'exhaustivité avec les CRPV.



Les centres participants

- 487 centres ont accepté de participer

124 médecine interne

68 rhumatologie

48 pneumologie

25 réanimation

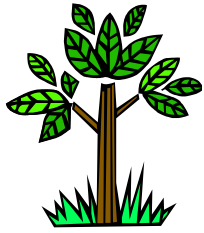
20 infectieux

72 gastro-entérologie

50 pédiatrie

32 onco/hématologie

48 dermatologie



Critères d'inclusion

Adulte ou enfant

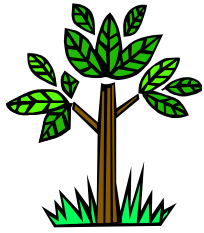
Traité ou ayant été traité par anti-TNF α

Présentant

•**Soit une infection bactérienne grave**, c'est à dire nécessitant une hospitalisation,

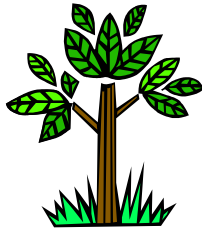
- septicémie
- arthrite septique
- fasciite nécrosante
- méningite

•**Soit un lymphome**



Critères d'inclusion

- **Soit une infection opportuniste :**
 - Tuberculose ou mycobactériose atypique,
 - Mycose systémique
(aspergillose, cryptococcose, candidose oesophagienne ou systémique, histoplasmosis ou autre mycose endémique),
 - Listériose
 - Légionellose
 - Salmonellose
 - Pneumocystose, toxoplasmose ou autre parasitose opportuniste
 - Virose opportuniste
(herpès extensif et récidivant, zona, CMV, ...)
 - Ou tout autre infection opportuniste grave documentée



Etude d'incidence

- Le numérateur : les cas du registre
 - Importance de l'exhaustivité
- Le dénominateur :
 - Les estimations des firmes déclarées à l'AFSSAPS basées sur les unités thérapeutiques vendues
 - Fin 2005:
 - Infliximab: 12 000 à 14 000 patients
 - Etanercept: 9 000 à 11 000 patients
 - Adalimumab: 3 000 à 5 000 patients
 - Total: 24 000 à 30 000 patients
 - Capture – recapture pour l'Etanercept et l'Adalimumab par la CANAM



2. L'étude cas-témoins emboîtée dans le registre

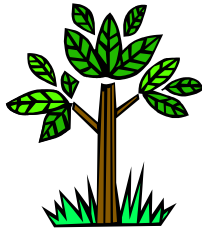
- **Objectif**

- Rechercher les facteurs de risque de survenue d'une infection opportuniste ou d'un lymphome chez les malades traités ou ayant été traités par anti-TNF α .

- **Plan expérimental : Étude cas-témoins**

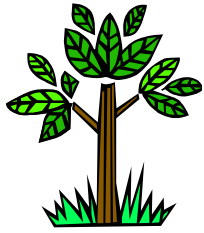
- Témoin 1: Patient
 - présentant la même maladie systémique que le cas
 - **ayant été traité par anti-TNF α ,**
 - Suivi dans le service hospitalier d'où est issu le cas,
 - n'ayant pas développé d'infection bactérienne sévère, opportuniste ou de lymphome depuis le début de ce traitement.
- Témoin 2: Patient
 - présentant la même maladie systémique que le cas
 - **n'ayant jamais été traité par anti-TNF α ,**
 - Suivi dans le service hospitalier d'où est issu le cas,
 - n'ayant pas développé d'infection bactérienne sévère, opportuniste ou de lymphome depuis le début de ce traitement.

Appariement sur âge, sexe, maladie sous jacente



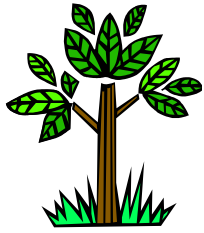
État d'avancement fin avril 2006

- 164 cas ont été notifiés :
 - 63 infections bactériennes graves
 - 85 infections opportunistes
 - 16 lymphomes



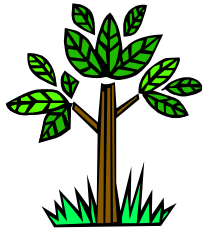
État d'avancement fin avril 2006

- **63 infections bactériennes graves :**
 - 28 arthrites, dont 14 sur matériel et 12 avec septicémie
 - 29 septicémies (septicémies sans arthrite, fasciite ni méningite)
 - 6 fasciites
 - 0 méningite



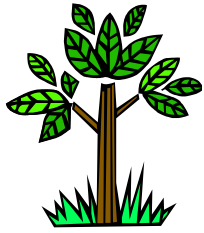
État d'avancement fin avril 2006

- **85 infections opportunistes :**
 - 31 tuberculoses
 - 20 viroses (13 zonas, 3 infections à CMV, 2 varicelles, 1 herpès cutané, 1 suspicion de LEMP)
 - 14 légionelloses
 - 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 cutanée)
 - 2 salmonelloses (s. enteritidis et s.typhi)
 - 4 mycoses systémiques (4 aspergilloses dont 1 digestive et 1 du sinus maxillaire)
 - 1 toxoplasmose
 - 3 listérioses



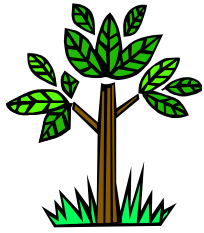
État d'avancement fin avril 2006

- **16 lymphomes :**
 - 3 maladies de Hodgkin (PR)
 - 13 lymphomes non hodgkiniens
 - 7 lymphomes B diffus à grandes cellules
 - 2 lymphomes B type MALT
 - 1 lymphome de la zone marginale transformé en Lymphome B immunoblastique
 - 3 lymphomes T pléiomorphiques
 - 1 lymphome T lymphoblastique
 - EBV détecté dans 1 MH
 - Diversité histologique
 - Faible augmentation des MH chez les patients PR



Les résultats

- Définitifs en Juin 2007
- Mais déjà des résultats importants
 - 1ère alerte sur risque de légionelloses sous anti-TNF
 - Arguments contre un sur-risque de lymphome sous anti-TNF
 - Tuberculoses : modifications des recommandations AFSSAPS en matière de chimioprophylaxie
 - 6 articles
- Base de données ouverte à des sous-étude proposées par les cliniciens du réseau



Conclusion (1)

- **RATIO = exemple de collaboration entre**
 - Sociétés savantes de différentes spécialités
 - Centres de pharmaco-vigilance
 - AFSSAPS et INSERM
 - Industrie
- **Observatoire RATIO**
 - Une participation remarquable
 - Projets :
 - Études ancillaires sur la base de données
 - Réflexion sur les cancers
 - Extension aux nouveaux immunomodulateurs