



Risque d'Infections Opportunistes sous traitement par anti-TNF α : résultats des 3 ans de surveillance de l'observatoire RATIO

N.Nicolas¹, F.Tubach¹, X.Mariette², C.Michelet³, P.Dellamonica⁴, P.Ravaud¹, O.Lortholary⁵, D.Salmon⁶

¹Inserm U 293 Paris, ²CHU Bicêtre, Kremlin-Bicêtre, ³CHU Ponchaillou, Rennes, ⁴Hôpital de Nice, Nice, ⁵CHU Necker, Paris, ⁶CHU Cochin, Paris, France



Les anti-TNF alpha

◆ Contexte :

TNF- α : rôle important dans la **pathogénie de nombreuses maladies chroniques inflammatoires**

→ anti-TNF- α : Infliximab, Etanercept and Adalimumab

TNF- α : rôle important dans la **résistance anti-infectieuse** (germes intracellulaires)

→ anti-TNF- α : risque infectieux (*tuberculose +++*)

TNF- α : impliqué dans la **réponse T cytotoxique dirigée contre les cellules B lymphomateuses**

→ anti TNF- α : risque de lymphome ?



L'Observatoire RATIO

◆ Observatoire prospectif

- infections bactériennes sévères, infections opportunistes et lymphomes
- la période d'inclusion des cas: durée de 3 ans - 01/02/2004 au 31/01/2007

◆ Objectifs

- Décrire les cas rapportés survenant chez les patients traités ou ayant été traités par anti-TNF α , l'histoire naturelle des pathologies et leur évolution
- Rechercher les facteurs de risque de survenue de ces affections
- Déterminer l'incidence de certaines de ces affections



L'Observatoire RATIO

◆ Méthodologie

- un registre national prospectif de recueil des cas :
 - △ Sous ou au décours d'un traitement anti-TNF α quelque soit l'indication de prescription
 - △ Validés par des comités d'experts
 - △ Suivis pendant 3 ans
- des études cas-témoins
- 496 centres en France métropolitaine
- soutien de l'Afssaps et de l'INSERM
- soutien financier de Abbott, Schering et Wyeth
- Lien avec les centres régionaux de pharmacovigilance
contrôle de l'exhaustivité des cas



Analyse descriptive des IO

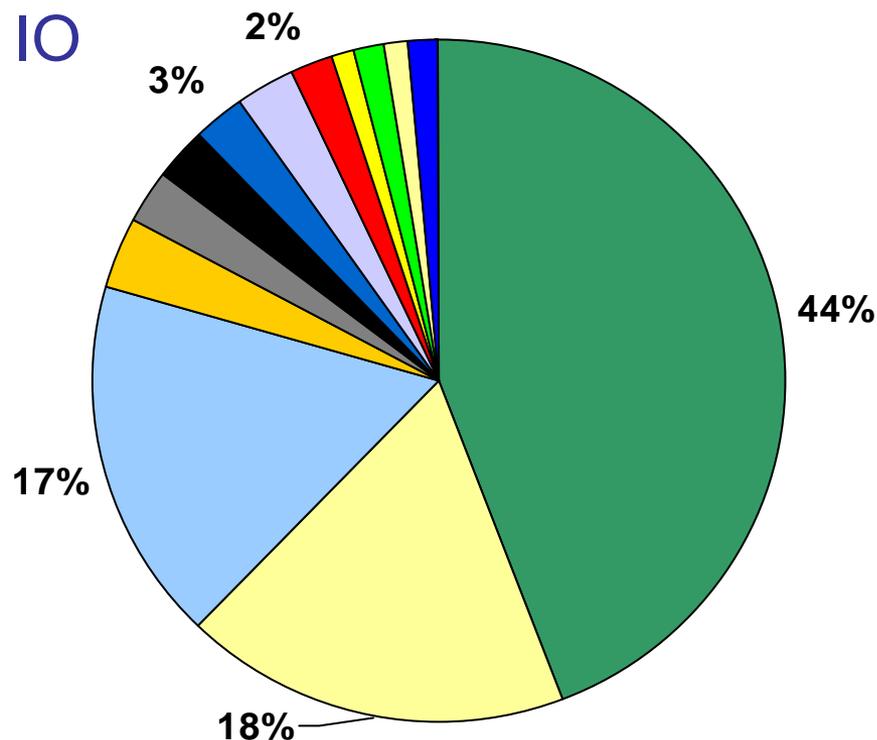
◆ 156 IO - 153 patients

- une aspergillose et une listériose
- une tuberculose et un zona
- une infection HSV et un zona



Analyse descriptive des IO

◆ Répartition des IO



Tuberculose	VZV	Légionellose	Pneumocystose	Listériose
M. Atypique	HSV	Nocardiose	Aspergillose	Cryptococcose
Salmonellose	CMV	Leishmaniose		



Analyse descriptive des IO-(N=156)

Age au diagnostic (en années): 55 (16)

MSJ: PR (65%)- SPA(17%)- Crohn(16%)- Psoriasis(3%)---

Ancienneté de MSJ(en années): 11 (9)

Dernier a-TNF α reçu

- Infliximab: N= 81 (52%)
- Etanercept: N= 16 (10%)
- Adalimumab: N= 59 (38%)

Nombre d'a-TNF α reçus

- 1: N= 127 (81%)
- 2 ou 3: N= 29 (19%)

Délai entre le début du 1^{er} a-TNF α et les 1^{er} symptômes:(en mois)
médiane = 13 mois [6-26]



Analyse descriptive des IO- (N=156)

Traitement de fond reçu dans la dernière année

- Non immunosuppresseur ou aucun: N= 45 (29%)
- Potentiellement IS ou biothérapie: N= 110 (71%)

Forte corticothérapie systémique dans la dernière année

- Oui: N= 54 (35%)

Autre cause d'immunosuppression (neutropénie, lymphopénie, VIH, hémopathie, DID ou DNID)

- Oui: N= 27 (18%)

Hospitalisation en USI = N= 22 (15%)



Analyse descriptive des IO (N=156)

- Arrêt des a-TNF α : N= 127 (93%)
 - Durée de suivi (en mois): médiane = 24mois [16.9 - 35.8]
 - guérison: N=100 (65%)
 - en cours de traitement anti-infectieux:N= 6 (4%)
 - rechute: N= 10 (7%)
 - décès: N=7 (4%)
 - perdus de vue: N= 32 (20%)
-
- Reprise des a-TNF α : N= 42 (36%)
 - Durée de suivi (en mois): médiane = 22mois [8.17 – 33.5]
 - Délai entre diagnostic et reprise a-TNF α (en mois): 2 mois
 - guérison: N= 33 (79%)
 - rechute:N= 2 (5%)
 - décès: N= 1(2,5%)
 - perdus de vue: N=6 (14%)



Analyse Cas-Témoins

- ◆ Les cas sélectionnés pour l'analyse: 35 IO SANS les tuberculoses, légionelloses ou viroses non graves
 - MSJ: PR- SPA- Crohn ou Psoriasis
 - IO déclarée dans les trois ans
 - Seule la première infection est analysée pour les cas ayant eu 2 IO déclarées

- ◆ Trois témoins associés à chaque cas
 - traités ou ayant été traités par a-TNF α

- ◆ Appariement: MSJ et sexe



Analyse Multivariée

Cas IO (N=35) **Témoins (N=105)**

	OR [95% CI]	p value
Dernier anti-TNFα reçu		
Etanercept	1	
Adalimumab	7.56 [1.71 - 33.37]	< 0.007
Infliximab	13.90 [3.33 - 58.05]	0.0003
Forte corticothérapie systémique		
Non	1	
Oui	6.95 [2.12 - 22.74]	0.0014



Conclusions

- ◆ Les IO observées sous anti-TNF α sont
 - en majorité dues à des germes à multiplication intracellulaire

- ◆ Les Facteurs de Risques d'IO sous anti-TNF α sont:
 - Infliximab ou Adalimumab vs Etanercept

 - un traitement concomittant
 - △ une forte corticothérapie systémique

 - une autre cause d'immunosuppression
 - △ une lymphopénie
 - △ un diabète non insulino-dépendant

- ◆ Nécessité d'un suivi étroit de ces patients pour une détection précoce de ces IO qui peuvent être sévères



Remerciements

à tous les cliniciens déclarants:

- médecine interne
- rhumatologie
- gastro-entérologie
- dermatologie
- pneumologie
- maladies infectieuses
- unités de soins intensifs