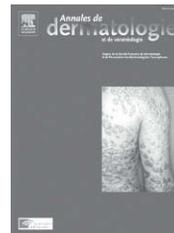




Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



L'expérience des registres et des observatoires anti-TNF- α

D'après la communication du Pr Jean Sibilia

Service de Rhumatologie, Hôpital Hautepierre, 1, avenue Molière 67092 Strasbourg, France

Propos recueillis par M. Solignac

Le développement de Registres de patients et d'Observatoires de biothérapies est une avancée majeure et un progrès culturel sensible, aussi bien en matière de recherche clinique que d'exercice de la médecine en pratique quotidienne. Leur intérêt repose essentiellement sur les données de la tolérance de ces molécules en pratique réelle, ce qui complète l'expérience apportée par les essais randomisés.

Les essais randomisés

Les biothérapies ont été évaluées principalement dans des essais cliniques qui ont permis de déterminer leur efficacité, à court et moyen terme, mais pas à long terme (10 ans) et, de façon plus limitée, leur tolérance. Les essais cliniques sous-estiment habituellement les effets indésirables de fréquence faible, faute de durée et d'effectifs suffisants en raison de la sélection des patients. Les effectifs nécessaires pour détecter un effet indésirable dans un essai randomisé sont inversement proportionnels au risque relatif. Ainsi, 105 000 patients sont nécessaires dans chacun des bras, témoin et expérimental, pour détecter un RR de 1,5 alors

qu'il suffit de 1418 dans chaque bras pour déceler un RR de 10.

Les méta-analyses d'essais randomisés

Les méta-analyses permettent une meilleure évaluation du rapport efficacité/tolérance des produits testés et l'analyse de sous-groupes de patients. Une méta-analyse de Bongartz et al. [1] a ainsi permis d'analyser le risque d'infections sévères et d'affections malignes chez 3493 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) traités par des anticorps monoclonaux anti-TNF (inliximab, adalimumab), comparés à 1512 patients recevant un placebo. Cette méta-analyse a évalué l'Odds Ratio à 3,3 (IC 95 % : 1,2-9,1) pour le risque de cancers et à 2,0 (IC 95 % : 1,3-3,1) pour le risque d'infections sévères. Les auteurs concluent à un risque d'infection sévère augmenté sous traitement anti-TNF de 1 cas pour 59 patients environ (IC 95 % : 39-125) pour un traitement de 3 à 12 mois, et à un risque augmenté d'affection maligne, mais dose-dépendant, 1 cas pour 154 patients (IC 95 % : 91-500) pour une période de traitement de 6 à 12 mois (Fig. 1) [1]. Ces méta-analyses apportent certes des informations utiles sur le niveau de risque des biothérapies, mais elles ne sont pas dépourvues de biais, en raison du choix des études retenues et de la courte durée d'exposition à la molécule.

MOTS CLÉS

Biothérapies ;
Registres France ;
Tolérance ;
Anti-TNF

Correspondance.

Adresse e-mail : mariesolignac@free.fr (M. Solignac).

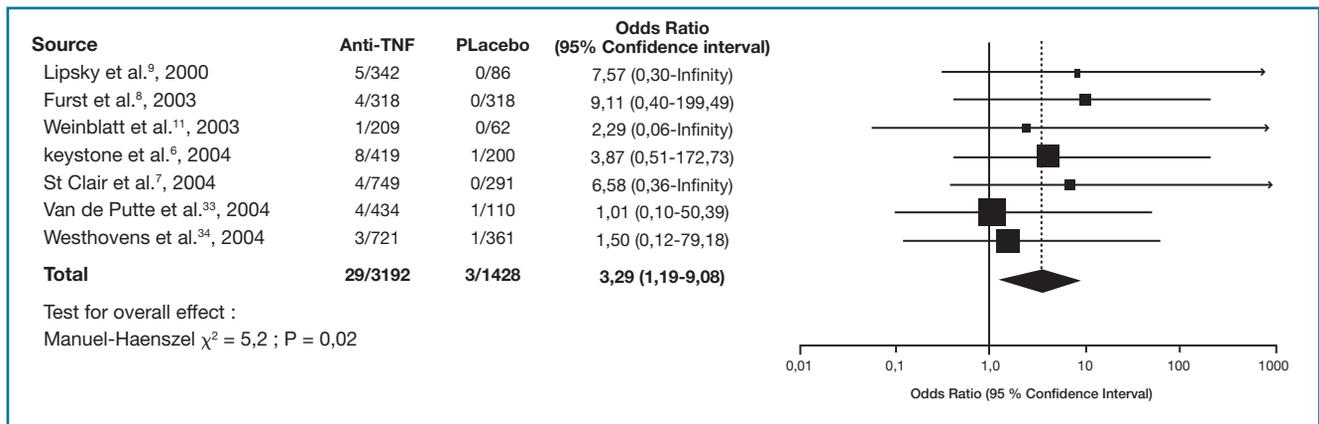


Figure 1. Effets des anti-TNF sur la survenue d'infections graves (d'après [1]).

Les bases de données administratives

Les bases de données administratives ont l'intérêt d'apporter des informations exhaustives sur les médicaments remboursés, sans biais de sélection des patients, mais sans garantie concernant le diagnostic. Elles donnent des informations très limitées sur les facteurs confondants et la tolérance des médicaments.

Les observatoires

Un observatoire prospectif consacré aux infections bactériennes sévères, aux infections opportunistes et aux lymphomes liés à l'usage des anti-TNF, a été mis en place en France, sous le nom de RATIO (Recherche Axée sur la Tolérance des Biothérapies). Un recueil de données a été effectué par 490 centres, entre février 2004 et février 2007, dans toutes les spécialités susceptibles d'être concernées par l'usage des anti-TNF : rhumatologie, dermatologie, infectiologie, pédiatrie, réanimation et médecine interne. Durant ces 3 années, l'exposition aux anti-TNF a été estimée à 57 711 patients-années. Dans cet observatoire, 69 cas de tuberculose ont été recensés, survenus majoritairement au cours de traitements de la polyarthrite rhumatoïde, avec un seul cas de traitement de psoriasis. Il faut noter que, contrairement aux recommandations en vigueur, la recherche d'une tuberculose latente n'avait pas toujours été effectuée correctement avant le traitement anti-TNF : 22 patients n'ont pas eu d'intradermo-réaction préalable et 30 avaient une IDR douteuse (< 5 mm), ce qui justifie le développement actuel de nouveaux tests (Quantiféron®, T-spot TB®). En revanche, il est intéressant d'observer qu'aucun cas de tuberculose n'a été observé chez les patients ayant eu une antibioprophylaxie préalable adéquate.

L'observatoire RATIO a permis également la mise en évidence d'effets secondaires rares sous anti-TNF non observés dans les études observationnelles classiques. Une série de 10 cas de pneumonies à *Legionella pneumophila* survenue

après une durée moyenne de 38,5 semaines de traitement [2] a permis d'évaluer le risque de légionellose à 3-4 / 10 000 patients traités par anti-TNF.

Les registres

Les registres sont une source d'information privilégiée, en apportant des données sur les médicaments prescrits chez des malades non sélectionnés, ayant un diagnostic certain, avec la relation d'événements bien définis et des informations sur les facteurs confondants. Il en existe différents types selon le critère d'inclusion, maladie, médicament ou pratique thérapeutique, population particulière. Différentes méthodes d'analyse peuvent leur être appliquées avec des durées de surveillance variables, ce qui conditionne alors l'évaluation de l'imputabilité d'un effet indésirable à une molécule [3]. Ces registres comportent néanmoins des limites liées à un défaut de représentativité de la population (la déclaration des patients n'est pas obligatoire) une durée d'exposition limitée pour détecter des événements rares, des stratégies non codifiées, un pourcentage non négligeable de « perdus de vue » (environ 5 % par an).

Il n'existe aucun registre français des anti-TNF mais des registres concernant d'autres biothérapies : le rituximab avec AIR/PR (rituximab et polyarthrite rhumatoïde) et AIR (rituximab et maladies auto-immunes), l'abatacept avec ORA (abatacept et PR) ou encore le tocilizumab avec REGATE (tocilizumab et PR et maladies auto-immunes). Ces différents registres peuvent être comparés avec les registres internationaux.

L'analyse comparée des registres anti-TNF pour évaluer le risque infectieux

L'analyse comparée des registres anti-TNF permet d'obtenir des résultats intéressants. Le risque d'infection sévère sous anti-TNF est de l'ordre de OR = 2 dans le registre allemand (RABBIT) [4], mais est plus faible dans les autres registres

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3188567>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3188567>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)