

Infectiologie 2001: Anticorps TNF et tuberculose – le revers de la médaille du progrès

W. Zimmerli

Introduction

Un événement important dans le domaine de l'infectiologie a été l'étude couronnée de succès sur la septicémie, et publiée au printemps 2001 et réalisée avec drotrecogin alfa, une protéine C humaine activée recombinante [1]. Dans une étude contrôlée réalisée auprès de 1690 patients souffrant d'une septicémie sévère, on a pu atteindre une diminution de la létalité de 30,8% à 24,7% grâce à la protéine C activée. Un patient sur 16 a pu être sauvé avec drotrecogin alfa. En plus de 20 ans de recherche sur la septicémie, que ce soit avec des inhibiteurs de l'inflammation, avec des anticorps liant l'endotoxine, avec des anti-cytokines ou des inhibiteurs des médiateurs, aucun progrès thérapeutique définitif n'a pu être réalisé jusqu'à présent. C'est pourquoi le scepticisme à l'égard de toute nouvelle annonce de succès a augmenté. L'intervention au niveau de la cascade de coagulation activée semble avoir plus de succès que les concepts thérapeutiques tentés jusque là. Cependant, l'appréciation définitive de ce nouveau traitement de la septicémie sera seulement à l'ordre du jour lorsque l'étude couronnée de succès de Bernard et al. [1] aura été confirmée.

Un événement important dans le domaine de la rhumatologie a été l'utilisation d'antifacteurs de nécrose tumorale alpha (anti-TNF- α) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde au cours de l'année 1999 [2]. Deux anti-TNF- α différents sont disponibles, à savoir l'Etanercept (protéine de fusion de récepteur TNF-2 avec du domaine FC de la molécule humaine IgG1) et Infliximab (anticorps humanisé contre TNF- α). Les deux substances sont enregistrées pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn. Au moins 147 000 patients ont été traités avec Infliximab jusqu'au début de l'année 2001, et plus de 100 000 patients ont été traités avec Etanercept. C'est pourquoi il est judicieux d'éclairer encore une fois ces substances de manière critique à la lumière de l'expérience acquise pendant ces deux années d'utilisation.

Rôles des TNF- α dans la défense antiinflammatoire

TNF- α est une cytokine clé dans la défense contre l'infection. L'activation des macrophages, des lymphocytes NK et des granulocytes fait partie de ses tâches diversifiées. Elle est libérée lors de la réponse immunitaire T_H1 pro-inflammatoire. On a pu montrer dans un modèle animal que l'absence de TNF- α conduit à une létalité accrue de souris atteintes de péritonite. Le pronostic n'a pas pu être amélioré à l'aide du traitement anti-TNF- α dans plusieurs études d'envergure sur la septicémie. Ceci peut être expliqué par le fait que la neutralisation de TNF- α peut certes contrôler l'hyperinflammation, mais compromet simultanément la défense contre l'infection. Les effets à long terme des anti-TNF- α ont été soigneusement observés. On a constaté en l'occurrence que les patients sous anti-TNF- α peuvent être atteints d'infections sévères. La complication la plus récente et la plus sévère du traitement avec Infliximab a été la découverte de 70 patients atteints de tuberculose. Ceci illustre l'importance de la surveillance de la sécurité postmarketing, dans la mesure où un seul cas de tuberculose avait été constaté dans les études d'enregistrement. TNF- α semble ainsi jouer un rôle important dans la défense contre la tuberculose, ce qui n'était que peu connu jusqu'à présent.

Le rôle des cytokines dans la pathogenèse de la tuberculose

Les mycobactéries sont initialement phagocytées par des macrophages alvéolaires. Les cytokines (TNF- α , IL-1, IL-12, IL-6) sont libérées à cette occasion, qui, par leur action sur les cellules T, sur les macrophages et les lymphocytes NK, induisent la formation de granulomes. Les antigènes des mycobactéries qui sont présentés aux cellules T activent celles-ci, d'où une libération de IL-2. IL-2 est la cytokine activatrice des cellules T la plus importante, qui déclenche la libération d'autres cytokines proinflammatoires.

Correspondance:
Prof. Dr Werner Zimmerli
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
Rheinstrasse 26
4410 Liestal

werner.zimmerli@ksli.ch

toires telles que IL-12 et IFN- γ . La libération exagérée de TNF- α par des macrophages activés est responsable de fièvre, de faiblesse, de sudations nocturnes et de cachexie dans le cadre de tuberculose pulmonaire sévère. A cause de cette observation, des patients co-infectés par les virus HIV et Tbc ont été traités avec succès à l'aide de thalidomide, un inhibiteur de la libération de TNF- α . La constatation des cas accrues de tuberculose sous thérapie aux anti-TNF- α n'en a été que plus surprenante.

Tuberculose après thérapie anti-TNF- α

Dans l'étude de Keane et al [3], les effets indésirables d'Infliximab annoncés à la FDA (Federal Drug Administration) et en relation avec des cas de tuberculose ont été analysés. 70 cas, qui ont reçu Infliximab pendant une moyenne de 12 semaines (1 à 52 semaines), ont contracté une tuberculose pulmonaire (31%), localisée extrapulmonaire (33%) ou disséminée (24%). Ceci correspond à une incidence de 24,4 cas pour 100 000 patients traités avec Infliximab

par environ 2 années, alors que les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde sans Infliximab présentent une incidence de 6,2/100 000/année. Les auteurs ont obtenu des données selon lesquelles Infliximab perturbe la formation de granulome, ce qui augmente le risque de réactivation ou de dissémination de la tuberculose.

Perspectives

L'étude de Deane et al. [3] montre clairement l'importance d'une saisie systématique des effets secondaires après l'enregistrement de nouvelles substances. Les progrès dans la thérapie ne doivent pas être payés par de nouveaux problèmes. Dans le cas d'Infliximab, il est possible de bénéficier de ce traitement si un certain nombre de mesures de précautions sont prises. Les patients avec tuberculose résiduelle doivent être traités préventivement contre la tuberculose. En cas de présomption de tuberculose, les anticorps anti-TNF- α doivent être stoppés et les mesures diagnostiques introduites immédiatement.

Références

- 1 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- 2 Frey D, Tyndall A. Glanzlichter der Rheumatologie 1999: Neues zwischen Immunologie und Schmerzen des Bewegungsapparates. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;130:8-13.
- 3 Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.