

## ANTI-TNF $\alpha$ : EFFETS INDÉSIRABLES OU BÉNÉFIQUES SUR LE POUMON?

Fatma. Tritar , Inès.Zendah, Sonia.Ben M'rad, Hafaoua. Daghfous.

Hôpital Abderrahmane Mami de pneumo-physiologie Ariana

---

*F.Tritar , I.Zendah, S.Ben M'rad, H. Daghfous.*

*F.Tritar , I.Zendah, S.Ben M'rad, H. Daghfous.*

ANTI-TNF : EFFETS INDÉSIRABLES OU BÉNÉFIQUES SUR LE POUMON?

ANTI-TNF: BENEFICIAL OR HARMFUL FOR THE LUNG?

---

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°09) : 607 - 609

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°09) : 607 - 609

### RÉSUMÉ

Le Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle clé dans la genèse de plusieurs pathologies. Les anti Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  ont de ce fait constitué une avancée dans le traitement de plusieurs maladies inflammatoires et en particulier la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn. Cependant l'utilisation de ces thérapeutiques a révélé ces dernières années des effets indésirables importants en particulier la tuberculose. Le cancer du poumon et l'asthme seraient également des effets indésirables de ces traitements. Plus récemment d'autres indications des anti Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  telle que la sarcoïdose ont vu le jour et leur effet bénéfique dans le traitement de l'asthme est en cours d'étude. Une bonne utilisation de ces drogues est donc nécessaire afin que les effets indésirables ne soient pas plus importants que les effets bénéfiques.

### SUMMARY

The Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  is a pro-inflammatory cytokine which plays a key role in the pathogenesis of many diseases. Therefore, the anti Tumor necrosis factors have been used for treating many inflammatory pathologies such as rheumatoid arthritis or Crohn's disease with success. However, the use of these drugs has revealed during the formal years many side effects dominated by the tuberculosis. Lung cancer and asthma might be other side effects of the drugs. More recently they have been used for other pulmonary indications such as sarcoidosis. Their benefits for treating asthma is being studied. Therefore, a wise use of these drugs is mandatory to benefit from good effects and avoid harmful ones.

---

### MOTS-CLÉS

Anti TNF  $\alpha$ , tuberculose, cancer du poumon, sarcoïdose, asthme.

### KEY-WORDS

Anti TNF $\alpha$ , tuberculosis, lung cancer, sarcoidosis, asthma.

Le Tumor Necrosis Factor  $\cdot$  (TNF $\cdot$ ) est une cytokine pro-inflammatoire qui fait partie de la physiopathologie de plusieurs maladies inflammatoires, elle possède par ailleurs un rôle protecteur contre les infections et les néoplasies. Les anti TNF  $\cdot$  ont de ce fait vu le jour et ont constitué un traitement important de plusieurs maladies inflammatoires et en particulier la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la maladie de Crohn. Cependant, ces médicaments entraînent parfois des effets indésirables graves notamment pulmonaires; ce qui incite à des mesures particulières vis-à-vis des patients recevant ces médicaments.

### **RÔLE DU TNF $\cdot$ DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

Dans le tissu synovial, les macrophages activés par l'interféron et d'autres cellules pro-inflammatoires, sécrètent plusieurs cytokines dont le TNF  $\cdot$ . Ce dernier est une substance au centre de la cascade des cytokines entrant dans la physiopathologie de la PR en stimulant la production d'autres médiateurs de l'inflammation ainsi que le recrutement de cellules immunes et inflammatoires vers l'articulation (1). L'infliximab et l'adalimumab sont des anticorps monoclonaux qui se lient avec grande affinité au TNF  $\cdot$  et préviennent sa liaison à ses récepteurs. L'étanercept est une protéine de fusion constituée de 2 récepteurs p75 du TNF $\cdot$  liés à la portion Fc de l'Ig G 1. Il se lie également au TNF  $\cdot$  ce qui entrave son interaction avec ses récepteurs aux surfaces cellulaires.

### **PRODUITS COMMERCIALISÉS**

#### **Etanercept (Enbrel\*):**

Il s'agit d'un médicament produit par génie génétique. Il est administré en injection sous cutanée. La dose recommandée est de 25 mg 2 fois par semaine.

#### **Indications:**

- PR active de l'adulte, arthrite chronique juvénile polyarticulaire active de l'enfant, rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte, spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte et psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte; en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au traitement conventionnel

#### **INFLIXIMAB (RÉMICADE\*)**

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaire du TNF $\cdot$  dont il inhibe l'activité fonctionnelle.

#### **Indications:**

-PR en association avec le méthotrexate, maladie de Crohn active ou fistulisée, spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique (en association avec le méthotrexate) ; en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au traitement conventionnel.

### **ADALIMUMAB ( HUMIRA\*)**

#### **Indications:**

-PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse au traitement de fond est inadéquate ou en cas d'intolérance au méthotrexate.

Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par humira doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave, l'administration d'humira doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

L'utilisation des anti TNF $\cdot$  a montré des effets indésirables dominés par la tuberculose (TBC).

### **ANTI TNF $\cdot$ ET TBC**

Les formes présentant une atteinte extra-pulmonaire et les formes graves entraînant le décès sont fréquentes chez les patients recevant ce traitement.

Les anti TNF $\cdot$  seraient responsables de TBC en raison de l'induction d'un défaut de séquestration du M.T viable par le granulome, cependant le mécanisme sous jacent demeure insuffisamment élucidé (2). Les anti TNF  $\cdot$  entraineraient également une réactivation d'une tuberculose latente (3). Ces médicaments seraient aussi responsables d'une réponse immunitaire exagérée en réponse à un nombre peu important de bacilles tuberculeux (2, 3).

### **Prévention et prise en charge des TBC survenant sous Anti TNF $\cdot$ . Recommandations nationales de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) de Juillet 2005 :**

L'AFSSAPS distingue 2 situations: la tuberculose latente ou tuberculose infection et la tuberculose active.

- TBC latente (ou TBC infection):

- Il s'agit soit d'une primo-infection attestée par le virage ou l'augmentation du diamètre de l'intradermo-réaction (IDR) de plus de 5 mm après contact avec une personne bacillifère,
- soit d'un sujet à haut risque de réactivation tuberculeuse à savoir les situations suivantes:
- TBC traitée avant 1970 ou absence de traitement durant 6 mois au moins avec 2 mois de rifampicine
- Contact étroit avec un sujet ayant présenté une TBC pulmonaire
- Sujet ayant une IDR > 5 mm et BCG >10 ans ou IDR phlycténulaire; et n'ayant jamais fait de TBC active et n'ayant jamais pris de traitement
- Sujet ayant des séquelles tuberculeuses importantes sans certitude de traitement stérilisant.

- Avant d'instaurer un traitement par anti TNF $\cdot$  il est nécessaire de mettre en route une chimioprophylaxie antituberculeuse chez tous les sujets présentant une TBC latente ou TBC infection (primo-infection récente ou infection ancienne à fort risque de réactivation tuberculeuse)

-Le traitement prophylactique doit débuter au moins 3 semaines

avant la première injection d'anti TNF-

### LES ANTI TNF- INDUISENT-ILS L'ASTHME ?

Il a été rapporté dans la littérature-un seul cas d'asthme induit par l'adalimumab. chez une femme traitée pour PR (4). Les auteurs émettent l'hypothèse de la production de cytokines par les Th1 d'où une diminution de l'expression clinique de l'asthme (car les mécanismes Th1 et Th2 s'annulent).L'introduction d'anti TNF- entraîne la suppression de la réponse Th1 d'où l'abolition de l'expression de la réponse Th2 entraînant l'expression des signes cliniques d'asthme.

### ANTI TNF- ET CANCER DU POU MON

Une méta-analyse (5) portant sur 9 études randomisées contrôlées et intéressant 3493 patients recevant l'infliximab ou l'adalimumab pendant au moins 12 semaines pour PR contre 1512 placebo, a révélé que sur les 9 études, 1 seule a recensé 2 cas de cancer du poumon chez des patients recevant chacun de l'infliximab 10 mg toutes les 8 semaines.

### NOUVELLES INDICATIONS EN PNEUMOLOGIE

#### Traitement de la sarcoïdose:

Il est actuellement connu que le TNF joue un rôle clé dans la physiopathologie de la sarcoïdose. De plus, il existe une concentration élevée de TNF dans les alvéoles de patients présentant une sarcoïdose. Ces données expliqueraient l'efficacité des anti TNF pour le traitement de cette maladie. Au cours de ces dernières années, les anti TNF sont proposées dans le traitement de la sarcoïdose en cas d'échec ou de contre-indication à la corticothérapie. Doty et al (6) ont rapporté les cas de 10 patients traités par infliximab pour sarcoïdose dont le traitement usuel était inefficace ou mal toléré. Après le traitement, il a noté une amélioration des symptômes chez 9 patients sur 10, une amélioration objective (clinique, imagerie, biologie ...) chez tous les patients et une dégression des doses de prédnisonne chez 5 parmi les 6 patients qui en recevaient en plus de l'infliximab, a été possible. Il a même été rapporté une efficacité de ce traitement en cas de sarcoïdose grave avec une bonne réponse clinique concernant l'atteinte digestive, la myopathie ainsi que pour le taux d'albumine sérique (7).

### NOUVELLES PERSPECTIVES DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

Il a récemment été démontré une efficacité des anti TNF- dans le traitement de l'asthme. L'intérêt de cette thérapeutique a été suggérée par le fait que le TNF soit une cytokine pro-inflammatoire exprimée en quantités importantes par les mastocytes et dont la concentration est élevée dans le liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire des patients asthmatiques (8). Les anti TNF ont en effet démontré leur efficacité chez des patients présentant un asthme modéré, par la diminution de la variation du débit expiratoire de pointe, la diminution du nombre de patients présentant une exacerbation, ainsi que la diminution du TNF- et d'autres cytokines dans le surnageant des expectorations (9). Par contre Rouhani et al (10) ont trouvé chez des patients présentant un asthme allergique que l'éta nercept n'est pas efficace pour prévenir l'inflammation

induite par les polynucléaires éosinophiles dans l'asthme léger à modéré.

En ce qui concerne l'asthme sévère, l'éta nercept a entraîné une diminution de la quantité de fluorescence induite par la présence de TNF- à la surface des monocytes sanguins, une amélioration de la concentration minimale de méthacholine entraînant la chute du volume expiratoire seconde de 20% (PC20), une amélioration du score de qualité de vie de Juniper; une élévation du volume expiratoire maximal seconde et une diminution des symptômes (11).

### CONCLUSION

Les Anti TNF- constituent une bonne alternative thérapeutique pour plusieurs pathologies telles que la PR et la maladie de Crohn. Leur bénéfice pour le traitement de la sarcoïdose et l'asthme a été récemment démontré. Cependant, ces médicaments peuvent engendrer des effets indésirables dominés par la tuberculose. Une bonne connaissance de ces effets est donc nécessaire et implique leur utilisation avec prudence afin que les inconvénients ne l'emportent pas sur les bénéfices.

### R É F É R E N C E S

1. Scott DL, Kingsley GH. Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Rheumatoid Arthritis. *NEJM* 2006; 355: 704-712.
2. Kean J, Gershon.S, Wise RP et al. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor –Neutralizing Agent. *NEJM* 2001; 345: 1098-1104.
3. Mohan VP, Scanga CAI. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun* 2001;69:1847-1855.
4. Bennett AN, Wong M, Zain A, Panayi G, Kirkham B. Adalimumab-induced asthma. *Rheumatology* 2005;44:1199-1200.
5. Tim Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies. Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-2482.
6. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of Sarcoidosis With Infliximab. *Chest* 2005;127:1064-107.
7. Yee A, Pochapin MB. Treatment of Complicated Sarcoidosis with Infliximab Anti–Tumor Necrosis Factor Therapy. *Ann intern med* 2001; 135 : 27-31.
8. Broide DH, Lotz M, Cuomo AJ, Coburn DA, Federman EC, Wasserman SI. Cytokines in symptomatic asthma airways. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:958-67.
9. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, Tan AJ et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:753-62.
10. Rouhani FN, Meitin CA, Kaler M, Miskinis-Hilligoss D, Stylianou M, Levine SJ. Effect of tumor necrosis factor antagonism on allergen-mediated asthmatic airway inflammation. *Respir Med*. 2005;99:1175-82.
11. Berry MA, Hargadon B, Shelley M et al. Evidence of a Role of Tumor Necrosis Factor in Refractory Asthma. *N Engl J Med* 2006;354:697-708.