

Anti-TNF α : nouveaux médicaments, nouveaux dopants ?

**M. MAROT*, J.-Y. PETIT, A. ORTEGA*, A. PINEAU*, Y. MAUGARS,*
M. POTIRON-JOSSE***

**Communication présentée par le Professeur Jean-Yves PETIT
Professeur des Universités, laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de
Nantes**

Il s'agit d'une communication un peu particulière, dans la mesure où le développement qui va suivre est fondé sur une hypothèse, une suspicion concernant des médicaments aujourd'hui commercialisés et qui pourraient être utilisés à des fins de dopage. D'où le point d'interrogation.

En 2002, lors du colloque « Médecine et cyclisme » organisé par la FFC à Nantes, le Professeur MAUGARS, rhumatologue du CHU de Nantes, a présenté une hypothèse selon laquelle les médicaments anti-TNF α seraient susceptibles d'être des agents dopants. Il s'agit d'anti-inflammatoires extrêmement puissants, qui ont en outre un effet asthénique. Par ailleurs, une équipe médicale danoise se polarise sur l'étude de cytokines dans le plasma des sportifs, en particulier de sportifs pratiquant des épreuves de longue durée (marathons) ou demandant des efforts puissants.

A partir de ces deux constatations, un étudiant a réalisé un travail de thèse consacré à cette question. Cette thèse est présentée sous la forme d'un CD-ROM comprenant un certain nombre d'animations, que nous vous présentons aujourd'hui avec Monsieur Alain ORTEGA, ingénieur informaticien de la faculté de médecine de Nantes.

La réaction inflammatoire :

Vous connaissez les causes et effets d'une inflammation, les phases vasculaires et d'afflux leucocytaire. Les cellules qui vont migrer vers les zones d'inflammation vont produire les cytokines, molécules protéiques de petit poids moléculaire assurant les communications entre les cellules. On sait aujourd'hui que, en particulier dans les inflammations chroniques, certaines cytokines sont capitales, notamment le TNF α . Le TNF α est un facteur très important, apparaissant très vite lors d'une réaction inflammatoire aiguë. On sait aussi à présent que ce sont les cytokines, présentes en quantité importante dans les lésions articulaires et musculaires, qui constituent la cause principale de la pérennisation de l'inflammation. Il s'agit donc de trouver les molécules qui s'opposeront à l'effet de ces cytokines, agents inflammatoires de premier ordre.

Le TNF α :

Le TNF α , comme toute molécule circulante, va agir sur des récepteurs cellulaires, notamment le TNFR1 et TNFR2. Le TNF α existe sous forme soluble circulante mais également sous forme membranaire, c'est-à-dire associé aux membranes cellulaires. Certains agents

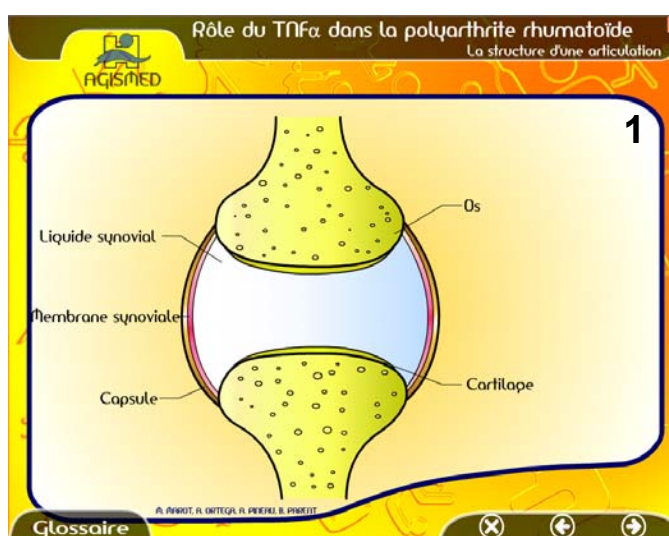
stimulent la production de $TNF\alpha$, comme l'interféron γ ou d'autres cytokines ; d'autres agents à l'inverse sont inhibiteurs de la production, notamment l'IL4, l'IL6 ou l'IL10, mais également des médicaments comme la dexaméthasone.

Les cytokines ont des effets métaboliques multiples, parfois redondants. Le TNF, dont on a vu l'effet dans le cadre de l'inflammation, est procoagulant, anorexigène, pyrogène – par libération de prostaglandine au niveau cérébral ; il a une action vasculaire, il favorise l'angiogenèse et la synthèse de molécules d'adhésion et, au niveau osseux, il favorise l'ostéolyse, et participe donc à la destruction osseuse. L'effet anti-inflammatoire va également induire la production de médiateurs de l'inflammation : prostaglandines, radicaux libres, oxyde d'azote, etc., et va jouer sur la production d'autres cytokines pro-inflammatoires comme l'IL1, l'IL6 ou le GM-CSF.

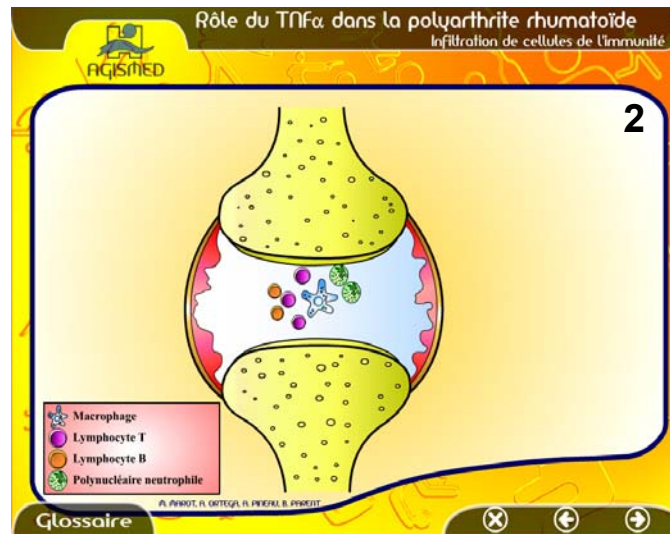
Les anti- $TNF\alpha$:

Compte tenu de toutes ces propriétés, nous en venons à présent aux nouveaux médicaments que sont les anti- $TNF\alpha$. En matière d'utilisation thérapeutique, ces médicaments sont très intéressants pour les rhumatologues. Ils sont anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Trois médicaments sont actuellement sur le marché : le Remicade (infliximab), l'Enbrel (etanercept) et l'Humira (adalimumab). D'autres molécules sont en cours d'élaboration. Les indications sont essentiellement rhumatologiques : arthrites, traitement du rhumatisme psoriasique, polyarthrite rhumatoïde ...

Nous allons vous montrer sous forme d'animation le cas de la polyarthrite rhumatoïde. On voit l'articulation saine (1), qui se détériore suite à un début de processus inflammatoire. On assiste à la migration de cellules vers l'articulation : les macrophages, des cellules immunocompétentes, les lymphocytes, des polynucléaires (2) ...

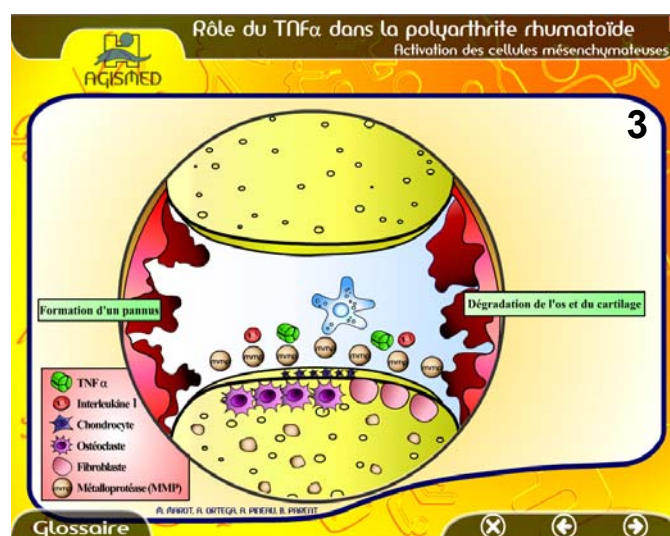


Articulation normale, absence de cellule de l'immunité

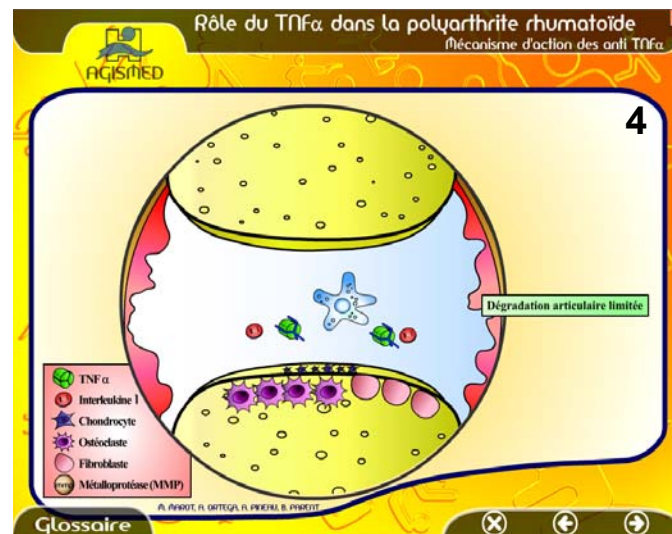


Infiltration dans l'articulation de cellules de l'immunité, telles que des macrophages, des lymphocytes T, des lymphocytes B et des polynucléaires neutrophiles.

Les lymphocytes en particulier vont stimuler ces cellules, et les monocytes vont produire les cytokines : $TNF\alpha$, IL1, IL6 – qui auront alors un rôle pro-inflammatoire très important en attaquant le cartilage et l'os, en activant notamment les ostéoclastes (3). On arrive ainsi à l'état inflammatoire, qui va tourner à la chronicité. Le processus peut être inhibé avec les anti- $TNF\alpha$, molécules protéiques qui se fixent sur le $TNF\alpha$ (4).

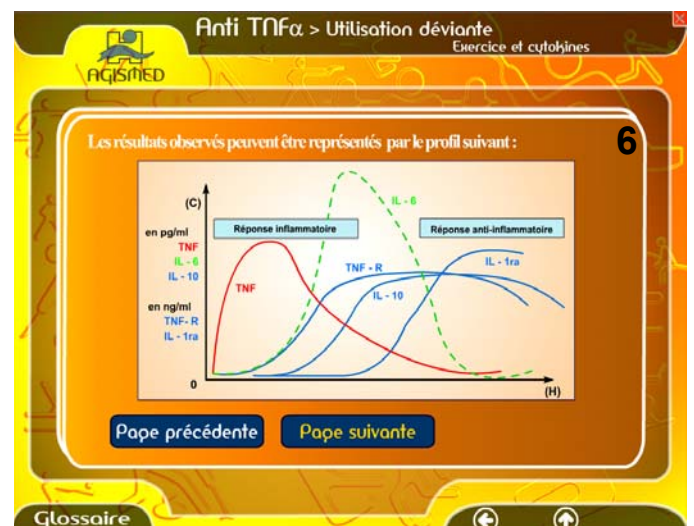
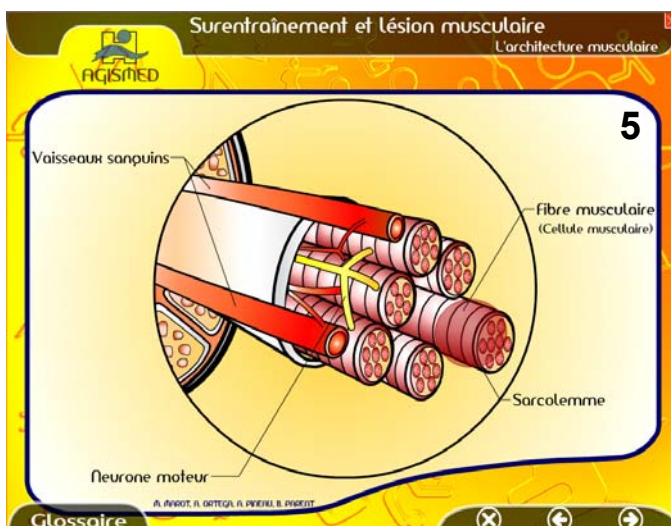


Le $TNF\alpha$ et l'IL-1 agissent sur les cellules mésenchymateuses (chondrocytes, ostéoclastes, fibroblastes) qui libèrent des métalloprotéases (MMP) responsables de la dégradation articulaire.



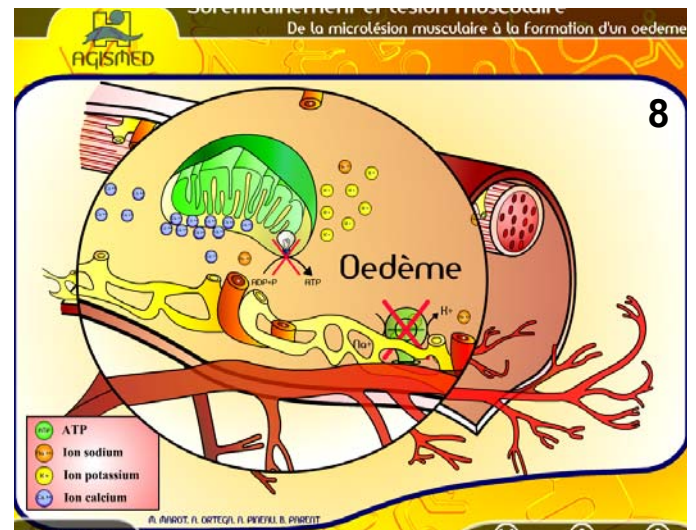
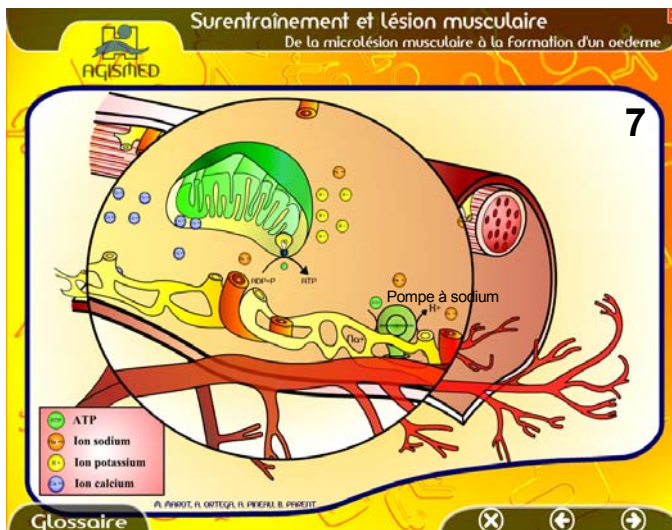
En venant se fixer sur le $TNF\alpha$, les anti- $TNF\alpha$ empêchent leur fixation sur les récepteurs des cellules mésenchymateuses (chondrocytes, ostéoclastes, fibroblastes), ainsi la dégradation articulaire est limitée

Il peut y avoir une utilisation déviante de ces anti- $TNF\alpha$. Une équipe danoise s'est rendu compte que les muscles (5) pouvaient également faire l'objet de microlésions suite à des efforts intenses : ces inflammations vont entraîner la formation de ces cytokines, en particulier du $TNF\alpha$, de l'IL1 et de l'IL6. Le $TNF\alpha$ est le premier à intervenir – on passe par un taux maximum dans les une à deux heures suivant l'inflammation. Il joue donc un rôle primordial. Il va induire la production d'IL6 dans des proportions considérables dans les heures qui suivent. Des facteurs anti-inflammatoires n'apparaissent que plus tardivement (6).



On a constaté que les variations de cytokines étaient particulièrement importantes dans les syndromes de surentraînement, entraînant des contraintes mécaniques importantes. De plus, on met en évidence certains mécanismes ioniques : il y a entrée de sodium puis de calcium dans la cellule musculaire, et parallèlement sortie de potassium. L'enzyme « pompe à

sodium » se charge de faire ressortir le sodium et de récupérer le potassium (7). Cette enzyme nécessite de l'ATP pour fonctionner, ATP produit au niveau de la mitochondrie. Or les lésions qui apparaissent au niveau du muscle perturbent le fonctionnement de la mitochondrie et donc le fonctionnement de la pompe. Le sodium reste à l'intérieur et le potassium à l'extérieur. On voit donc apparaître un œdème (8), délétère pour l'activité musculaire.



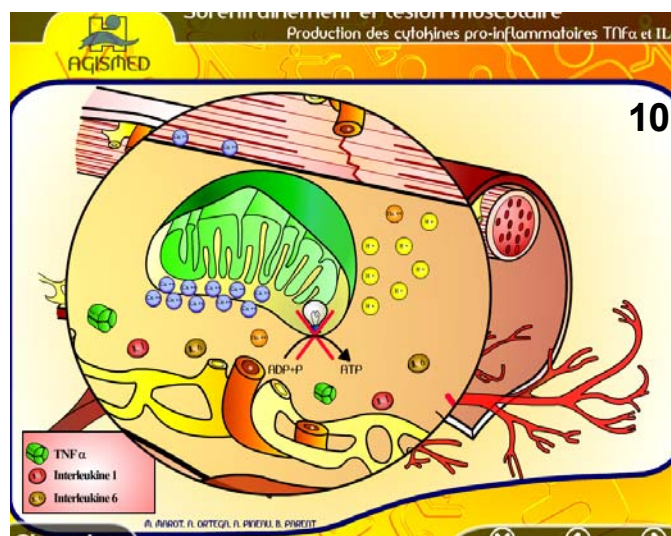
Une microlésion musculaire provoque une inflammation précoce qui engendre des altérations structurales de la membrane et entraîne une augmentation du calcium intracellulaire. Les ions calcium vont s'accumuler dans la mitochondrie et perturber la synthèse d'ATP. L'extrusion des ions sodium étant limitée, un œdème de la cellule musculaire s'installe.

Par ailleurs, le calcium entré dans la cellule musculaire perturbe le fonctionnement de la mitochondrie, va en outre se fixer sur les myofibrilles et empêcher les processus de relaxation des fibres musculaires (9). Ces mécanismes ioniques pro-inflammatoires s'ajoutent au processus déjà décrit de production de cytokines par les cellules monocytaires.



Les ions calcium viennent se fixer sur le sarcomère, induisant une perturbation de la relaxation musculaire. Ils activent également des enzymes protéolytiques, responsables de la destruction de la structure cellulaire.

Les anti-TNF α ont donc un effet anti-inflammatoire à la fois au niveau articulaire et au niveau musculaire (10). Leur utilisation peut donc être extrêmement tentante pour les sportifs.



De plus, des cytokines pro-inflammatoires sont produites localement par la cellule musculaire lésée, ce qui va accroître la réaction inflammatoire. L'utilisation d'anti TNF α permettrait de limiter le syndrome de surentraînement et ses effets délétères.

Pour conclure, cette présentation consacrée au détournement d'usage éventuel des anti-TNF α ne représente qu'une hypothèse, une alerte, peut-être inutile. Mais mieux vaut prévenir que guérir.

Questions-réponses avec l'amphithéâtre

Docteur Eric JOUSSELLIN

L'anti-TNF α est en effet un médicament qui existe sur le marché et qui pourrait être détourné dans le milieu sportif de son objet initial, pour améliorer la performance. Ce produit ne figure pourtant pas sur la liste des produits interdits, ce qui pose un problème. En pratique courante, vous savez sans doute que les marathoniens prennent des anti-inflammatoires non stéroïdiens avant de courir. La question de fond est de savoir s'il s'agit ou non de dopage.

Docteur Armand MEGRET

Qu'en est-il de l'accès au Remicade sur le plan de la prescription ? Quel est le coût de ces médicaments ?

Professeur Jean-Yves PETIT

Toutes ces molécules sortent de la réserve hospitalière, ce qui aboutira à une large diffusion de ces médicaments. Il s'agit d'un risque évident, comme on l'a vu pour l'EPO.

Le coût du traitement est très élevé, mais on ne sait s'il s'agit là d'un facteur limitant pour le sportif souhaitant réduire son inflammation.

Docteur François RENAUDIE

Quels sont les principaux effets secondaires des anti-TNF α ?

Professeur Jean-Yves PETIT

Ces médicaments sont d'origine protéique. Si l'on injecte à répétition des médicaments de cette nature, il y a formation d'anticorps, notamment d'anticorps anti-anti-TNF α . Curieusement, il ne semble pas qu'il y ait d'incidences graves.

Plus importants sont les problèmes infectieux ; il y a notamment une réactivation de tuberculose très nette avec ces médicaments. On observe également des troubles cardiovasculaires.

Docteur Armand MEGRET

Retrouve-t-on l'élimination de cette substance dans les urines ?

Professeur Jean-Yves PETIT

Les anti-TNF sont détectables. Les laboratoires les détectent sans problème sur le plan cinétique, par technique ELISA (je n'ai eu le renseignement que pour l'Enbrel).

Docteur Eric JOUSSELLIN

A-t-on commencé à découvrir ce type de molécules au LNDD ou dans d'autres laboratoires ?

Professeur Jacques DE CEAURRIZ

On n'a pas encore travaillé là-dessus. Ces produits sont encore en usage très limité. La question du détournement d'usage se posera par la suite.

Professeur Jean-Yves PETIT

Je pense qu'on retombera dans les mêmes problématiques analytiques qu'avec l'EPO.

- *M. MAROT - Faculté de Pharmacie de Nantes
- *J.-Y. PETIT - Faculté de Pharmacie de Nantes
- *A. ORTEGA – Université de Nantes
- *A. PINEAU – Faculté de Pharmacie, C.H.U. de Nantes
- *Y. MAUGARS – Faculté de Médecine, C.H.U. de Nantes
- *M. POTIRON-JOSSE – Faculté de médecine, C.H.U., I.R.M.S. de Nantes