

L'inflammation, et particulièrement le TNF-alpha, comme cible thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque

Marcin Zakrzewski-Jakubiak et Hubert Zakrzewski-Jakubiak

Résumé :

Objectif : Évaluer le rôle de l'inflammation dans l'insuffisance cardiaque afin de l'envisager comme future cible thérapeutique. Discuter tout particulièrement du facteur alpha nécrosant des tumeurs (TNF- α), joueur majeur dans le phénomène de l'inflammation. Évaluer les essais ATTACH et RENEWAL portant sur l'inhibition du TNF- α dans l'insuffisance cardiaque.

Sources des données : Une recherche dans Medline en français et en anglais entre janvier 1995 et mars 2005 a été effectuée, et les articles les plus pertinents ont été sélectionnés.

Analyse des données : Certaines connaissances actuelles ciblent le rôle important que joue l'inflammation dans la genèse de l'insuffisance cardiaque. Le déséquilibre existant entre les facteurs favorisant l'inflammation et anti-inflammatoires semble apparaître avant même les modulations neurohormonales. Puisqu'aucune intervention ciblant cette facette de la maladie n'existe à ce jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, on peut prévoir que l'inflammation sera prise en compte dans le futur lors du traitement de cette maladie. Il sera question ici de revoir si l'inhibition du TNF- α a sa place dans l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque.

Conclusion : À la suite des résultats négatifs produits par les études ATTACH et RENEWAL, l'utilisation des inhibiteurs du TNF- α serait présentement déconseillée pour soigner un patient atteint d'insuffisance cardiaque. Cependant, face aux multiples limites des ces deux études, aux résultats positifs produits par les études précliniques ainsi qu'à l'importance du rôle que joue l'inflammation dans la pathophysiologie de l'insuffisance cardiaque, on considère que le traitement de l'inflammation demeure encore très prometteur dans cette pathologie.

Mots clés : insuffisance cardiaque, inflammation, TNF- α

Introduction

L'insuffisance cardiaque (IC) est une des principales causes de mortalité et de morbidité chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (MCV). Plus de cinq (5) millions de personnes en Amérique du Nord en sont présentement affectées et presque 500 000 nouveaux

patients par année reçoivent ce diagnostic¹. Depuis les années 1970, le nombre des Canadiens qui décèdent à la suite d'une IC a augmenté de 60 %, et on estime qu'environ 500 000 en sont atteints présentement². Cette situation représente donc un énorme fardeau financier en Amérique du Nord avec au-delà de 12 millions de visites en officine et plus de six (6) millions de journées d'hospitalisation chaque année, ce qui entraîne des coûts de l'ordre de 40 milliards de dollars américains¹. Puisque cette maladie affecte surtout les patients âgés de plus de 65 ans, les chiffres mentionnés ci-dessus pourraient doubler, voire même tripler, dans les années à venir, en raison du vieillissement global de la population nord-américaine, ainsi que d'une meilleure prise en charge des patients victimes d'infarctus du myocarde, une affection qui joue un rôle prépondérant dans l'IC³. Par ailleurs, les pronostics relatifs à cette maladie sont plutôt sombres, car seuls 25 % des hommes et 38 % des femmes survivent au-delà de cinq ans au diagnostic initial⁴.

Étiologie

LIC peut être causée par plusieurs facteurs. Les principales causes identifiées actuellement sont : la réduction de la masse musculaire (due à l'ischémie ou à l'infarctus du myocarde), la cardiomyopathie dilatée (d'origine idiopathique, virale ou alcoolique), l'hypertrophie ventriculaire (secondaire à l'hypertension, la sténose valvulaire ou la régurgitation valvulaire), la maladie infiltrante du myocarde (l'amyloïdose ou la sarcoïdose) et la maladie péricardique (la péricardite ou la tamponnade péricardique)⁵. Il est important de noter que plus de 50 % des cas d'IC sont dus soit à l'hypertension ou apparaissent à la suite d'un infarctus du myocarde⁵.

Physiopathologie

LIC est une maladie chronique où le cœur est incapable de fournir suffisamment de sang pour satisfaire aux besoins métaboliques des tissus périphériques. Il existe deux types d'IC, la systolique (caractérisée par une fraction d'éjection abaissée) et la diastolique (où la fraction d'éjection est préservée). La première est caractérisée par une

Marcin Zakrzewski-Jakubiak, B.Pharm, M.Sc., est étudiant au doctorat à l'Université de Montréal

Hubert Zakrzewski-Jakubiak, est étudiant en pharmacie à l'Université Laval

diminution de la contraction cardiaque, tandis que la seconde est caractérisée par une incapacité ou une restriction du remplissage des ventricules. LIC est une maladie progressive marquée par l'affaiblissement du cœur et l'aggravation des symptômes avec le temps.

Le cœur dépend des mécanismes compensatoires visant à maintenir un débit adéquat⁶. Les mécanismes compensatoires résultent des modulations neurohormonales et se traduisent en 1) une tachycardie, 2) une augmentation de la contractilité du myocarde, 3) une vasoconstriction et 4) une augmentation de la précharge. Les trois premiers effets susmentionnés sont principalement dus à la libération de norépinéphrine provenant des terminaisons nerveuses noradrénergiques. Cependant, l'angiotensine II, l'endothéline-I et l'arginine-vasopressine (AVP) contribuent également à ces mêmes effets.

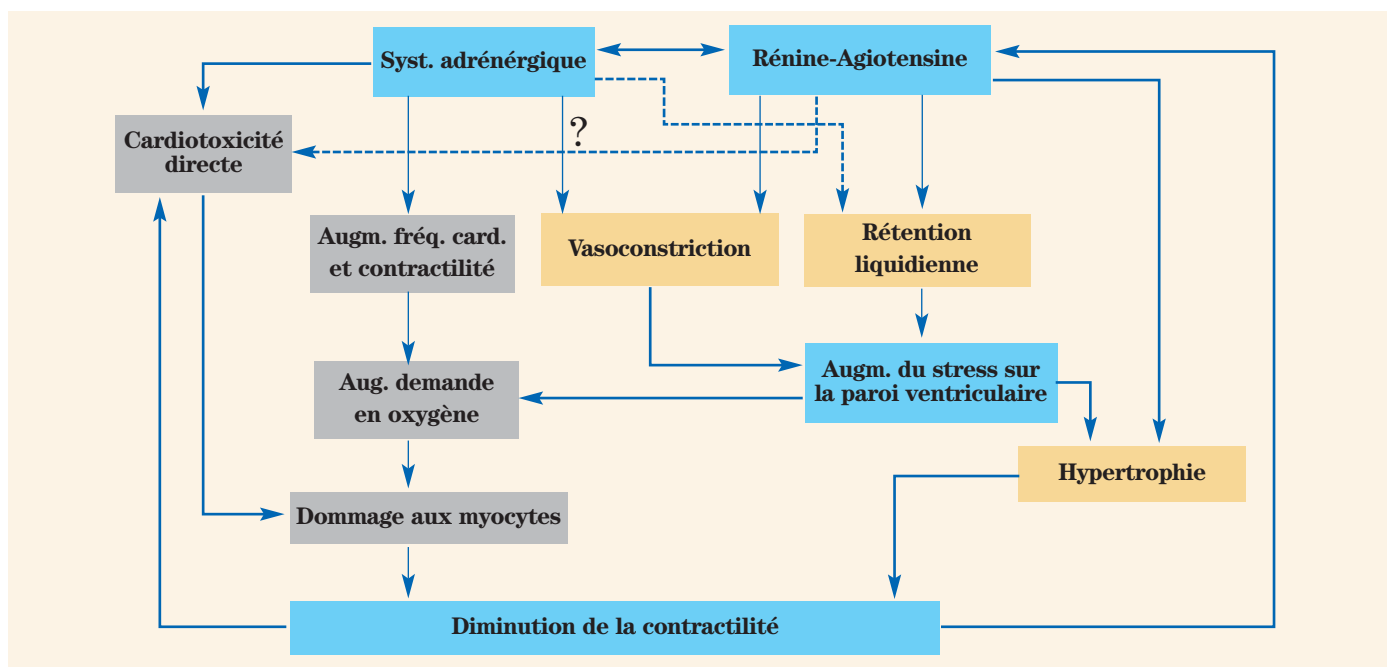
La baisse du débit cardiaque et la redistribution du sang aux organes vitaux (p. ex. au cerveau), à la suite d'une vasoconstriction régionale, réduit la perfusion rénale. Les reins, percevant ce changement comme un volume sanguin inefficace, stimulent alors la rétention du sodium et de l'eau. Une diminution de la perfusion rénale accompagnée d'une augmentation du tonus adrénergique provoque aussi une libération accrue de la rénine. Le résultat est alors une augmentation du volume liquidien du lit vasculaire, une présence accrue de l'angiotensine II et une libération additionnelle d'aldostérone, provoquant ainsi une plus grande rétention d'eau au niveau des reins et donc une augmentation de la précharge ventriculaire. Le

surplus volémique qui en résulte pour un cœur déjà affaibli, engendre alors un cercle vicieux de détérioration cardiaque progressive menant à une hypertrophie et à un remodelage des ventricules, des manifestations d'adaptation de dernier recours. Bien que l'hypertrophie entraîne une augmentation de la masse musculaire, le remodelage englobe des changements au niveau cellulaire, de la matrice extracellulaire, ainsi que de la taille et de la forme et finalement, de la fonction du cœur. Bien qu'initialement les mécanismes mentionnés ci-dessus réussissent à corriger la baisse du débit cardiaque, la chronicité de cette maladie induit une hypertrophie myocardique et finalement une fibrose, ce qui aggrave continuellement l'état d'insuffisance cardiaque⁵.

Thérapies actuelles pour l'IC

Au-delà du but ultime consistant à prolonger la durée de vie, les stratégies thérapeutiques actuelles de l'IC visent aussi l'amélioration de la qualité de vie, la réduction des hospitalisations et le ralentissement de la progression de la maladie. Les médicaments qui atteignent actuellement le premier de ces objectifs, soit l'amélioration de la survie, sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les β -bloqueurs, les antagonistes de l'aldostérone et les antagonistes du récepteur de type 1 d'angiotensine II (ARA)¹. Les autres médicaments qui possèdent certains avantages sur le plan de la morbidité et qui peuvent être ajoutés ou employés en tant que solution de remplacement sont la combinaison d'hydralazine-nitrate avec la digoxine¹.

Figure 1⁶. Mécanismes neurohormonaux compensatoires activés dans l'insuffisance cardiaque.



Conséquences hémodynamiques et biologiques à la suite d'une activation du système adrénergique et du système rénine-angiotensine-aldostérone dans l'IC.

Lignes continues = mécanismes établis ; lignes discontinues = mécanismes indirects ou non établis.

Quoiqu'ils ne soient pas reconnus comme ayant des effets bénéfiques quant à la mortalité, les diurétiques font partie intégrante de la thérapie lors d'une IC, et la grande majorité des patients ne peuvent pas s'en passer. Les diurétiques sont en fait utilisés pour contrôler les symptômes liés à la surcharge volémique, soit la dyspnée, l'œdème et même la toux, par exemple¹. Il convient de rappeler que même si les IECAs peuvent induire une toux comme effet indésirable, la toux peut aussi être un indice de détérioration de l'état de santé d'un patient victime d'IC. Il est donc important de ne pas cesser les IECAs de manière impromptue ou de ne pas suggérer un sirop contre la toux dans de tels cas. La gestion de la maladie comprend plusieurs aspects et débute avec la détermination de l'étiologie et la correction des facteurs réversibles (p. ex. hyperthyroïdisme, anémie, maladie valvulaire). De plus, la prise en charge adéquate des facteurs connus comme pouvant aggraver cet état de santé (l'hypertension, le diabète, l'ischémie cardiaque, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, l'obésité et un régime alimentaire riche en sel) est d'une importance capitale. Ainsi, une limite liquidienne d'environ 1,5 L/jour accompagnée d'une restriction sodée de 2 à 3 g par jour est cruciale pour éviter la détérioration de l'IC. Par ailleurs, certains médicaments peuvent avoir des effets délétères sur l'IC (p. ex. antiarythmiques de classe I, vérapamil, diltiazem, thiazolidinediones, anthracyclines, agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains produits naturels, etc.)⁵.

Rôle de l'inflammation dans l'IC : son potentiel comme cible thérapeutique

Le rôle fonctionnel que jouent les diverses cytokines dans l'IC a été démontré dans une variété d'expériences animales : l'affaiblissement de la contractilité myocardique par l'interleukin-1beta (IL-1 β)⁷, le déclenchement de l'IC à la suite de la stimulation d'apoptose des cardiomyocytes par l'IL-18⁸ et le rôle de l'IL-6 et des cytokines apparentées, tels le facteur inhibiteur de la leucémie (LIF), la cardiotrophine-1 et l'oncostatine M dans le développement de l'hypertrophie ventriculaire⁸. De plus, les chémokines, une famille des cytokines chémoattractives causant la migration dirigée des leucocytes vers les tissus inflammatoires, peuvent indirectement (p. ex. recrutement et activation des leucocytes) et directement (p. ex. modulation de l'apoptose et fibrose) aggraver l'IC⁹.

Chez les humains, de récentes investigations précisent que l'inflammation est un joueur important dans la physiopathologie de l'IC. En effet, il a été démontré que les cytokines jouent un rôle dans le développement et la progression des anomalies cardiaques et périphériques caractéristiques de l'IC. Plusieurs rapports ont constaté un taux accru de cytokines inflammatoires dans le plasma ou le sérum des patients souffrant d'IC, tels que le TNF- α , l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-18^{10,11}. De plus, l'augmentation de ces facteurs inflammatoires n'a pas seulement été détectée dans la circulation sanguine, mais on a aussi noté une hausse

d'expression dans le myocarde (p. ex. molécules d'adhésion, TNF- α , cytokines reliées à l'IL-6, récepteurs de chémokines)^{12,13}. L'augmentation de l'expression myocardique de ces chémokines et cytokines, ainsi que de leurs récepteurs respectifs sur les cardiomyocytes et les leucocytes infiltrants, dans diverses formes d'IC, font penser à l'existence d'une interaction entre les cytokines et la pathogenèse de ce trouble cardiaque. Plusieurs études suggèrent que l'augmentation de la peroxydation des lipides et les dommages induits par les radicaux libres d'oxygène jouent un rôle pathogénique chez les patients souffrant d'IC¹⁴. De plus, le stress oxydatif peut hausser les taux de cytokines et vice versa, d'où la notion d'un cercle vicieux possible dans l'IC¹⁵. La thérapie antioxydative pourrait donc être potentiellement intéressante dans le traitement des patients souffrant d'IC. Les connaissances récentes indiquent que la combinaison de plusieurs antioxydants pourrait être une approche thérapeutique dans les désordres caractérisés par la hausse du stress oxydatif et inflammatoire, tel que l'IC¹⁶.

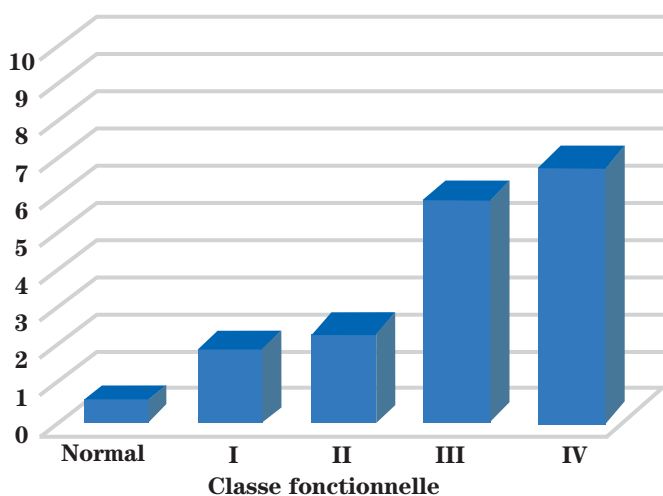
De l'autre côté du spectre, l'augmentation en facteurs pro-inflammatoires ne semble pas être accompagnée d'une hausse correspondante en cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-10 et le facteur- β de la transformation de croissance (TGF- β). Ainsi, l'IC semble être caractérisée par un déséquilibre dans le réseau des cytokines, avec l'inflammation comme effet net. Le rétablissement de ce déséquilibre inflammatoire pourrait, par conséquent, être un nouvel objectif fort intéressant à envisager pour une thérapie immuno-modulatrice de cette maladie¹⁰.

Ce qui est encore plus fascinant, c'est qu'une telle hausse en cytokines inflammatoires, créant ce déséquilibre nuisible, semble être indépendante de l'étiologie de l'IC. Cela signifie que l'inflammation pourrait probablement être une voie pathogénique commune dans tous les types d'IC, et une telle découverte suggère que la thérapie anti-inflammatoire pourrait être utile dans le traitement d'IC issue de plus d'une étiologie.

Les thérapies actuelles de l'IC visent à contrecarrer les modulations neurohormonales afin de non seulement contrôler les symptômes mais surtout de modifier le cours de la maladie. L'inflammation représenterait alors une cible thérapeutique possible, puisque l'ordre d'expression des cytokines est similaire à celui observé avec ces neurohormones (angiotensine II et noradrénaline)¹⁸. En effet, les cytokines favorisant l'inflammation comme le TNF- α , l'IL-1 β , et l'IL-6 ont toutes été trouvées en concentrations élevées et exprimées en relation directe avec la gravité de l'IC.

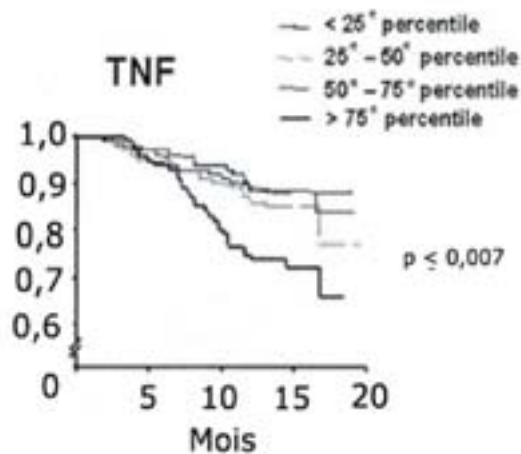
Par ailleurs, les taux circulants de certains facteurs inflammatoires semblent être liés au pronostic de l'IC. En effet, les concentrations de TNF- α semblent corrélées avec la survie globale, et cela, avec une survie remarquablement faible chez les patients dont le taux du TNF- α est classé au >75^e percentile²².

Figure 2^{19,20,21} : Association entre les niveaux du *TNF- α* circulant et le degré des symptômes selon la classification fonctionnelle de NYHA.



Les taux de *TNF- α* chez des patients atteints d'IC en fonction de la classification de la New York Heart Association (NYHA) I à IV. En comparaison avec des sujets contrôles appariés par l'âge, il y a une hausse progressive des taux du *TNF- α* dans le sérum suivant la gravité des symptômes. (classe II, III et IV versus normal $p < 0.05$).

Figure 3^{19,22} : Analyse de survie selon les niveaux du *TNF- α* circulant.



Analyse de survie de Kaplan-Meier. Les niveaux du *TNF- α* circulant ont été examinés en relation avec la survie des patients pendant le suivi (durée moyenne, 55 semaines ; durée maximale, 78 semaines). Pour cette analyse, les taux circulants ont été arbitrairement divisés en quartiles.

Il est intéressant de constater que ces molécules favorisant l'inflammation sont activées dans les stades plus précoces de l'IC que les neurohormones, ce qui nous amène à préconiser l'usage de traitements anti-inflammatoires dans les phases plus précoces de cette maladie²³.

Certains médicaments actuellement utilisés dans le traitement de l'IC (IECA, ARA et β -bloqueurs) modulent les taux de certaines cytokines pro-inflammatoires circu-

lantes, de ce fait leurs effets bénéfiques dans cette maladie pourraient donc aussi résulter de leurs effets pléiotropiques anti-inflammatoires, ce qui les avantage par rapport à d'autres thérapies produisant des effets hémodynamiques équivalents²⁴⁻²⁶. De la même façon, il a été démontré que les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (statines) produisent une remarquable amélioration dans le pronostic de plusieurs maladies cardiovasculaires²⁷⁻²⁹. Les dernières recherches suggèrent aussi qu'elles ont d'autres propriétés en plus de l'abaissement des taux de cholestérol, telles que des propriétés immunomodulatoires, anti-inflammatoires et anti-thrombotiques³⁰. Se pourrait-il alors que les effets pléiotropiques des statines nous procurent un autre indice sur l'utilité de la thérapie anti-inflammatoire dans l'IC ?

Il est donc possible de constater un accroissement des preuves de l'existence d'interactions entre l'inflammation et l'IC. Les patients souffrant de cette maladie sont actuellement traités avec un arsenal d'agents, mais ces stratégies thérapeutiques ne semblent pas être suffisamment efficaces, tel que le démontre le taux élevé de mortalité associé à l'IC, même parmi les patients traités de manière optimale. Il est aussi important de reconnaître que presque tous les agents utilisés actuellement agissent sur la composante hémodynamique de cette maladie. Il est par conséquent facile de concevoir que beaucoup de patients ne peuvent bénéficier totalement d'une pleine thérapie cliniquement prouvée, en raison de la présence d'effets secondaires. De fait, un patient hypotendu à la suite du traitement avec un IECA ne serait pas admissible pour recevoir un traitement avec un β -bloqueur, malgré que ce dernier soit reconnu pour diminuer la mortalité et la morbidité. En effet, des symptômes secondaires à l'hypotension, tels que les étourdissements, la fatigue ou l'anurie, par exemple, peuvent empêcher les cliniciens d'atteindre les doses reconnues comme étant efficaces par les études cliniques. Par conséquent, il est primordial que les futures options thérapeutiques agissent sur un système autre que le système hémodynamique. Il est donc possible d'imaginer que l'inflammation puisse être une cible thérapeutique intéressante à l'avenir.

Ciblage du *TNF- α*

Le *TNF- α* a été étudié et nommé par Carswell EA et col.³¹ à la suite de leurs études sur une endotoxine, le lipopolysaccharide W, une substance libérée par l'hôte et qui était sélectivement toxique pour les cellules malignes. Le *TNF- α* est actif sous forme d'homotrimère³² où chaque monomère composé de 157 acides aminés est replié en une structure de bandes bêtas antiparallèles³³.

Le *TNF- α* est aussi mis en cause dans une variété d'états pathologiques, dont la cachexie, le choc septique, le syndrome de détresse respiratoire aiguë et un nombre de maladies nécrotiques, prolifératives et auto-immunes comme l'arthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn⁵. Il

stimule la libération de plusieurs cytokines inflammatoires qui mènent à l'amplification de la réaction inflammatoire, et son blocage est actuellement utilisé cliniquement dans plusieurs maladies inflammatoires auto-immunes⁵.

Malgré le fait que l'inflammation soit fortement présente dans l'IC, son ciblage n'a pas encore été exploité en pratique clinique. Cependant, le choix aléatoire d'une cible spécifique au moyen de la multitude de cytokines, chémokines, marqueurs inflammatoires et de tous leurs récepteurs respectifs serait difficile dans la pratique, coûteux et très long. La sélection doit alors être guidée à l'aide des connaissances actuelles et de la disponibilité d'agents sélectifs agissant sur cette cible. Le TNF- α est de loin la cytokine la plus étudiée dans le contexte de l'IC, puisqu'il possède des effets inotropes négatifs³⁴. Il a été prouvé que des souris transgéniques qui en produisaient à l'excès, de manière cardiospécifique, développaient une dysfonction systolique³⁵. De plus, il a été démontré qu'une telle expression de TNF- α favorise un phénotype qui imite pratiquement toutes les caractéristiques d'une IC clinique, soit une hypertrophie cardiaque, une dilatation ventriculaire ainsi que plusieurs défauts biochimiques et cellulaires³⁵. Enfin, le TNF- α peut causer des changements pathologiques dans le myocarde, dont le remodelage ventriculaire, la fibrose interstitielle et l'apoptose des cardiomyocytes^{36,37}, des modifications caractéristiques observées chez un cœur humain défaillant.

Des études de phase I ont montré qu'une seule infusion intraveineuse d'éta nercept, un récepteur TNF- α recombinant humain qui se lie au TNF- α libre circulant et l'inactive fonctionnellement en l'empêchant de s'associer à son récepteur des surfaces membranaires, est sûre et bien tolérée et améliore le statut fonctionnel des patients souffrant d'IC³⁸. De plus, une étude clinique subséquente a aussi rapporté un progrès dans le statut clinique et fonctionnel, décrit par une augmentation de la fraction d'éjection du ventricule gauche ainsi qu'une diminution du volume intraventriculaire gauche chez des patients présentant des symptômes modérés à graves, traités avec de l'éta nercept³⁹.

Échec de l'efficacité du blocage du TNF- α lors des essais cliniques : explications et solutions pour le futur

À la suite des résultats prometteurs provenant d'études sur l'innocuité du TNF- α dans des cas d'IC et de petits essais cliniques portant sur le blocage de cette substance, deux grandes études cliniques ont été entreprises : l'essai ATTACH⁴⁰ et l'essai RENEWAL⁴¹. Ces essais ont cependant été interrompus prématurément en raison du manque d'efficacité (RENEWAL) et d'une hausse de la mortalité et des hospitalisations (ATTACH).

L'essai ATTACH a utilisé comme traitement actif de l'inflximab, un anticorps monoclonal chimérique humain-murine qui se lie à la fois spécifiquement à l'homotrimer

soluble du TNF- α et à son précurseur qui est rattaché à la membrane cellulaire. L'inflximab est actuellement utilisé dans la maladie de Crohn et pour soigner l'arthrite rhumatoïde. Malgré le fait que l'inflximab n'a pu démontrer aucun bienfait clinique, le médicament a au moins exercé les effets biologiques escomptés, soit une réduction de la concentration de la protéine C réactive (CRP) et de l'IL-6 (effet anti-inflammatoire)⁴⁰.

Par ailleurs, l'essai RENEWAL était une analyse combinée de deux études cliniques menées en parallèle avec de l'éta nercept comme traitement anti-inflammatoire, en Amérique du Nord (RENAISSANCE) et en Europe/Australie (RECOVER). Après deux années, les deux essais ont été interrompus, puisqu'ils répondaient aux critères préalablement spécifiés devant mener à la cessation de l'expérience en cas de manque d'effets positifs. Il n'y avait effectivement pas de différences significatives entre les traitements, tant de façon globale qu'au niveau de l'analyse des sous-groupes. Contrairement à l'essai ATTACH, les taux des facteurs inflammatoires circulants et les mesures de la bioactivité du TNF- α n'ont pas été analysés de façon systématique dans les études RENAISSANCE et RECOVER, rendant le manque d'efficacité de l'éta nercept dans ces essais plutôt difficile à interpréter.

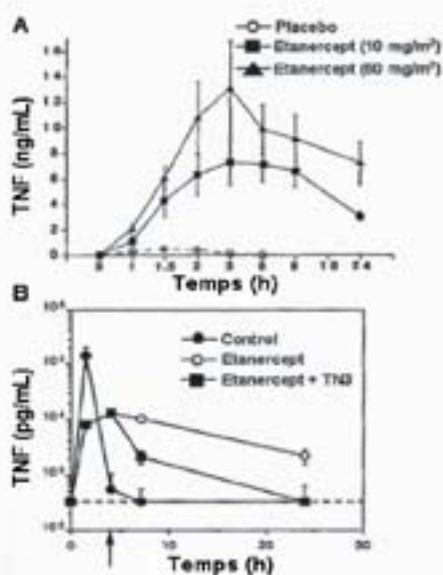
Considérant le rôle central potentiel du TNF- α dans la pathogenèse de l'IC et les résultats conflictuels provenant des études précliniques et cliniques, et avant de rejeter la thérapie anti-inflammatoire comme approche thérapeutique possible de l'IC dans le futur, nous devons prendre en considération le fait que le manque d'effets positifs des traitements anti-TNF- α dans ces grandes études cliniques peut s'expliquer de plusieurs manières. Premièrement, les doses des agents anti-inflammatoires utilisées dans les études ATTACH et RENEWAL sont supérieures à celles étudiées dans les essais pré-cliniques¹⁷. Donc, avant que l'on puisse tirer des conclusions définitives, on devra établir la dose des médicaments anti-TNF- α convenant au traitement de l'IC. En fait, dans l'essai ATTACH, les patients recevant la dose la plus élevée d'inflximab ont semblé se porter moins bien que ceux du groupe placebo et que ceux du groupe ayant reçu une dose plus faible d'inflximab. Deuxièmement, une récente étude faite sur des animaux a démontré que malgré la réduction des taux plasmatiques des cytokines produite par l'éta nercept, cette même diminution n'était pas perçue au niveau du myocarde⁴². Bien que des précautions doivent être prises lorsqu'il est question de transposer des données provenant des animaux à des humains, et parce que ces données ne peuvent pas être confirmées par les essais ATTACH et RENEWAL où les mesures myocardiques n'ont pas été effectuées, les thérapies anti-TNF- α futures vont devoir démontrer des effets locaux positifs au niveau du cœur pour être considérées comme bénéfiques dans le traitement de l'IC. Ce point fait aussi référence au mode approprié d'administration de ces médicaments dans

cette maladie. Alors qu'une injection intraveineuse fonctionne très bien pour d'autres pathologies, une injection intra-myocardique ou même une infusion intra-coronaire seraient peut-être des choix plus appropriés dans le cas présent. En effet, nous n'avons qu'à penser à la thérapie pro-angiogénique avec des facteurs de croissance ou des cellules souches après un infarctus du myocarde pour nous rendre compte de l'importance du mode d'administration. Troisièmement, bien que l'infliximab inactive le TNF- α soluble, il s'attache aussi à la forme membranaire de cette cytokine, ce qui résulte en un dommage des cellules exprimant cette variante⁴³. Considérant qu'un tel effet pourrait être bénéfique dans d'autres pathologies, il pourrait être nocif dans le cas de l'IC à la suite du dommage irréversible causé aux cardiomyocytes exprimant le TNF- α . Il est important de noter ici l'incapacité des car-

diomyocytes à se répliquer, ce qui n'est pas le cas des cellules des autres organes (ex : cellules du colon). En effet, bien que l'infliximab ait eu un effet statistiquement néfaste par rapport au placebo dans l'essai ATTACH, l'étanercept n'était ni plus efficace ni pire dans l'essai RENEWAL. Cette observation est probablement due aux légères différences dans les mécanismes d'action de ces deux médicaments. Cependant, l'étanercept pourrait aussi être intrinsèquement toxique dans les cas d'IC. Des études menées sur les humains ont démontré que l'étanercept agirait comme une sorte de protéine de transport qui stabilise le TNF- α et résulte en une augmentation de TNF- α immunoréactif dans la circulation périphérique, puisque le complexe TNF- α -étanercept est réversible⁴⁴. Le complexe étanercept-TNF- α peut alors prolonger la longévité de la bioactivité du TNF- α et ainsi empirer l'IC⁴⁴. Bien que les effets biologiques de l'étanercept ne semblent pas problématiques dans les cas d'arthrite rhumatoïde, où le TNF- α est encapsulé dans l'espace articulaire et que les taux plasmatiques sont relativement faibles, une augmentation du taux du TNF- α biologiquement actif en circulation chez un patient souffrant d'IC pourrait être nuisible.

Quatrièmement, bien que la présence d'une quantité trop élevée de cytokines inflammatoires puisse être nocive dans l'IC, leur réduction excessive ou trop soudaine pourrait aussi provoquer des effets nuisibles en raison de la suppression de certains mécanismes adaptatifs encore inconnus. En effet, la réduction des taux de TNF- α en dessous des taux physiologiquement requis pour la réparation du myocarde pourrait empirer l'état d'un patient atteint d'IC⁴⁶. Cinquièmement, avec des souris modifiées génétiquement pour surproduire du TNF- α , Li Y et al. ont clairement démontré des effets bénéfiques du blocage du TNF- α chez les jeunes souris mais pas chez les souris plus âgées atteintes d'IC⁴⁷. Par conséquent, l'enjeu consiste à savoir quel est le moment optimal durant la maladie pour entreprendre une thérapie anti-TNF- α et quand est-ce que cela est inutile. Dans les deux essais cliniques (ATTACH et RENEWAL), la population étudiée était composée en majorité de patients souffrant d'IC avancée (majoritairement de NYHA classe III et IV). De plus, comme il a déjà été mentionné, certaines molécules pro-inflammatoires sont activées très tôt au cours de cette maladie, et si leur ciblage est effectué trop tardivement, il peut n'avoir aucun effet sur le pronostic et la progression de la maladie. Or, une phase de réversibilité pourrait exister dans l'IC, mais seulement jusqu'à un certain point encore méconnu. Ainsi, administrée trop tard, n'importe quelle thérapie, quelle que soit sa cible, ne pourra modifier le résultat final si elle est entreprise lors de la phase d'irréversibilité. Enfin, la génétique peut aussi jouer un rôle important dans la réponse au traitement. En fait, le gène encodant la protéine du TNF- α contient un polymorphisme à la position 308 de la région promotrice. Cette transition de guanine en adénine chez un porteur d'un allèle muté est associée à un taux augmenté d'ex-

Figure 4^{19,44,45} : Effet de l'étanercept sur l'activité biologique du TNF- α .



A. L'étanercept augmente les niveaux du TNF- α immunoréactif dans la circulation périphérique chez des sujets humains, après une administration intraveineuse d'endotoxines. Comme il est indiqué, les doses élevées d'étanercept (60 mg/m²) augmentent davantage les taux de TNF- α immunoréactif que les faibles doses d'étanercept (10 mg/m²).

B. L'étanercept augmente la bioactivité du TNF- α . Les animaux étaient inoculés avec des bactéries, et le taux de la bioactivité du TNF- α était mesuré à des intervalles de temps indiqués par les points sur les courbes. La bioactivité du TNF- α a atteint son climax 90 minutes après l'inoculation bactérienne, mais elle est devenue indétectable lors des mesures subséquentes (cercles noirs - témoins). Les souris traitées avec l'étanercept, après l'inoculation bactérienne, ont montré une réduction significative du taux maximal de la bioactivité du TNF- α ; par contre, la bioactivité du TNF- α a été significativement prolongée par l'étanercept (cercles blancs). Les souris qui ont reçu l'étanercept suivi d'un anticorps neutralisant anti-TNF- α (TN3) ont eu une durée de la bioactivité du TNF- α (carrés) plus courte. La synchronisation de l'administration de l'anticorps neutralisant anti-TNF- α est indiquée par la flèche.

pression du TNF- α ⁴⁸ et peut donc jouer un rôle dans la modification de la réponse pharmacologique lors d'une thérapie anti-TNF- α ⁴⁹.

Conclusion

En conclusion, nous constatons que cette inflammation est très présente dans l'IC. Le ciblage des nombreux facteurs contribuant à l'inflammation a été peu exploité dans cette maladie, et de nombreuses voies existent pour développer des nouvelles cibles pharmacologiques dans le futur. Un jour, le TNF- α pourra peut-être avoir ce rôle. Néanmoins, même si le TNF- α est une molécule inflammatoire très importante, et même si son blocage est de première importance dans le traitement de certaines maladies, ce n'est pas nécessairement le cas dans l'IC. De plus amples recherches devront identifier les autres facteurs clés de l'inflammation dans les cas d'IC, ceci afin que l'on puisse développer des stratégies pour les bloquer ou pour les inhiber en concomitance avec le TNF- α . Finalement, plusieurs approches doivent être bien mises au point avant d'inclure ou d'exclure le TNF- α en tant que cible pharmacologique bénéfique dans le traitement de l'IC. En effet, bien que pendant plusieurs années l'utilisation des β -bloqueurs ait été contre-indiquée dans cette maladie, cette classe de médicament occupe désormais une place prépondérante dans le traitement de l'IC.

Pour toute correspondance :

Marcin Zakrzewski-Jakubiak

Université de Montréal, Pavillon Jean-Coutu

2950, chemin de la Polytechnique, local 3137

Montréal (Québec) H3T 1J4

Téléphone : 514 343-6111, poste 2368

Courriel : mzpharm@yahoo.ca

Abstract

Objective: To evaluate the role of inflammatory mechanisms in heart failure for further study as potential therapeutic targets. To discuss tumor necrosis factor (TNF- α), a major player involved in the inflammatory reaction. To evaluate the ATTACH and RENEWAL trials, two trials that deal with TNF- α inhibition in congestive heart failure.

Data source: A Medline search was done in french and in english, covering the period between January 1995 and March 2005. The most relevant articles were selected.

Data analysis: The important role of inflammatory mechanisms in the pathogenesis of heart failure is recognized by many. The disequilibrium existing between pro- and anti-inflammatory mediators seems to appear even before neuro-hormonal modulation. Since no therapeutic interventions exist targeting this aspect of heart failure, one can predict that inflammation mechanisms will be considered in the future for the treatment of this disease. A review questioning the role of TNF- α inhibition in the therapeutic arsenal of heart failure will be presented.

Conclusion: Following the negative results of the ATTACH and RENEWAL trials, the use of TNF- α inhibitors is currently not recommended in the care of patients with heart failure. Meanwhile, given the many limits of these two studies, the positive results from preclinical studies and the important role of inflammatory processes in the pathophysiology of heart failure, we consider that targeting inflammatory mechanisms remains promising for the treatment of this disease.

Key words: heart failure, inflammation, TNF- α

Références

- Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.
- Heart and Stroke Foundation of Canada 2007. [En ligne]. <http://www2.heartandstroke.ca/page.asp?PageID=388&LetterCode=67#Congestive%20heart%20failure%20statistics> (Page consultée le 22 janvier 2007).
- Heart Failure Society of America. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches. *Pharmacotherapy* 2000;20:495-22.
- Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88:107-15.
- Parker RB, Patterson JH, Johnson JJ. Heart Failure. Dans: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, rédacteurs. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach*. 6ème éd. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 219-60.
- Bristow MR, Linas S, Port JD. Drugs in the treatment of heart failure. Dans: Zipes DP, Braunwald E, rédacteurs. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7ème éd. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 509-638.
- Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 1996;183:949-58.
- Kunisada K, Hirota H, Fujio Y, Matsui H, Tani Y, Yamauchi-Takahara K et coll. Activation of JAK-STAT and MAP kinases by leukemia inhibitory factor through gp130 in cardiac myocytes. *Circulation* 1996;94:2626-32.
- Sasayama S, Okada M, Matsumori A. Chemokines and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 2000;45:267-9.
- Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Muller F, Andreassen AK et coll. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:376-82.
- Kawakami H, Shigematsu Y, Ohtsuka T, Okayama H, Hayashi Y, Hara Y et coll. Increased circulating soluble form of Fas in patients with dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1998;62:873-6.
- Devaux B, Scholz D, Hirche A, Klovekorn WP, Schaper J et coll. Upregulation of cell adhesion molecules and the presence of low grade inflammation in human chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:470-9.
- Damas JK, Eiken HG, Oie E, Bjerkeli V, Yndestad A, Ueland T et coll. Myocardial expression of CC- and CXC-chemokines and their receptors in human end-stage heart failure. *Cardiovasc Res* 2000;47:778-87.
- Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, Kurian R, Robinson A, Omran AS et coll. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1352-6.
- Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G et coll. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:653-63.
- Sliwa K, Skudicky D, Candy G, Wisenbaugh T, Sareli P. Randomised investigation of effects of pentoxifylline on left-ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1998;351:1091-3.
- Aukrust P, Gullestad L, Ueland T, Damas JK, Yndestad A. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications. *Ann Med* 2005;37:74-85.
- Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation* 1999;100:999-08.
- Mann DL. Targeted anticytokine therapy and the failing heart. *Am J Cardiol* 2005;95:9C-16C; discussion 38C-40C.
- Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1201-6.
- Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB et coll. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996;93:704-11.
- Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055-9.
- Benedict CR, Weiner DH, Johnstone DE, Bourassa MG, Ghali JK, Nicklas J et coll. Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and impaired left ventricular ejection fraction: results of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry. The SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):146A-53A.
- Gullestad L, Aukrust P, Ueland T, Espevik T, Yee G, Vagelos R et coll. Effect of high- versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2061-7.
- Gurlek A, Kilickap M, Dincer I, Dandachi R, Tutkac H, Oral D. Effect of losartan on circulating TNFalpha levels and left ventricular systolic performance in patients with heart failure. *J Cardiovasc Risk* 2001;8:279-82.
- Tsutamoto T, Wada A, Matsumoto T, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M et coll. Relationship between tumor necrosis factor-alpha production and oxidative stress in the failing hearts of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2086-92.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004;93:154-8.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399-1402.
- Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975;72:3666-70.
- Smith RA, Baglioni C. The active form of tumor necrosis factor is a trimer. *J Biol Chem* 1987;262:6951-4.
- Eck MJ, Sprang SR. The structure of tumor necrosis factor-alpha at 2.6 Å resolution. Implications for receptor binding. *J Biol Chem* 1989;264:17595-605.
- Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257:387-9.
- Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Lemster BH, Koretsky AP et coll. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha. *Circ Res* 1997;81:627-35.
- Bradham WS, Bozkurt B, Gunasinghe H, Mann D, Spinale FG. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective. *Cardiovasc Res* 2002;53:822-30.
- Aikawa R, Nitta-Komatsubara Y, Kudoh S, Takano H, Nagai T, Yazaki Y et coll. Reactive oxygen species induce cardiomyocyte apoptosis partly through TNF-alpha. *Cytokine* 2002;18:179-83.
- Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Pariliti-Eiswirth S, Hayes FA, Bloesch C et coll. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999;99:3224-6.
- Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, Whitmore J, Soran OZ, Feldman AM et coll. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;103:1044-7.
- Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-40.
- Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS et coll. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-02.
- Kadokami T, McTiernan CF, Kubota T, Frye CS, Bounoutas GS, Robbins PD et coll. Effects of soluble TNF receptor treatment on lipopolysaccharide-induced myocardial cytokine expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H2281-91.
- Lugering A, Schmidt M, Lugering N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 2001;121:1145-57.
- Suffredini AF, Reda D, Banks SM, Tropea M, Agosti JM, Miller R. Effects of recombinant dimeric TNF receptor on human inflammatory responses following intravenous endotoxin administration. *J Immunol* 1995;155:5038-45.
- Evans TJ, Moyes D, Carpenter A, Martin R, Loetscher H, Lesslauer W et coll. Protective effect of 55- but not 75-kD soluble tumor necrosis factor receptor-immunoglobulin G fusion proteins in an animal model of gram-negative sepsis. *J Exp Med* 1994;180:2173-9.
- Lecour S, Smith RM, Woodward B, Opie LH, Rochette L, Sack MN. Identification of a novel role for sphingolipid signaling in TNF alpha and ischemic preconditioning mediated cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:509-18.
- Li YY, Kadokami T, Wang P, McTiernan CF, Feldman AM. MMP inhibition modulates TNF-alpha transgenic mouse phenotype early in the development of heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H983-9.
- Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol* 1997;34:391-9.
- Kubota T, McNamara DM, Wang JJ, Trost M, McTiernan CF, Mann DL et coll. Effects of tumor necrosis factor gene polymorphisms on patients with congestive heart failure. VEST Investigators for TNF Genotype Analysis. Vesnarinone Survival Trial. *Circulation* 1998;97:2499-01.