

# **Biomarqueurs - Utilisation au cours du développement et pour l'enregistrement des médicaments**

**Utility of biomarkers in drug development and approval**

## **Titre courant**

Biomarqueurs et développement du médicament

## **Auteurs**

F Gueyffier, M Dib, JP Boissel

## **Correspondance**

François Gueyffier

Service de Pharmacologie Clinique

Faculté de Médecine RTH Laennec, Rue Guillaume Paradin,

BP 8071 - 69376 Lyon Cedex 08

fg@upcl.univ-lyon1.fr

## **Participants de la table ronde N°4**

Gilbert Bensimon, Marie Christine Bohler, Jean-Pierre Boissel (Coordinateur), Azzedine Boudjadja, Michel Bourin, Marina Chauvenet, Fabien Calvo, Philippe Chaumet Riffaud, Geneviève Chêne, Michel Dib (Modérateur), Bertrand Diquet, Michèle Grima, François Gueyffier (Modérateur), Amin Kadi, Olivier Mariotte, Patrick Mismetti, Gilles Paintaud, Sophie Ravoire

## **Soutien financier**

Néant

## **Résumé**

Les objectifs de la réflexion sur les biomarqueurs représentent un enjeu capital en pharmacologie, au-delà de la problématique des critères de substitution: fiabilité accrue du criblage des médicaments candidats, accélération du développement, identification des répondeurs, optimisation du suivi thérapeutique.

L'analyse d'exemples variés illustre les catégories de biomarqueurs, dans les situations de diagnostic, de pronostic, de prédiction de la réponse aux médicaments. Les progrès de la pharmacogénétique permettent d'envisager une optimisation thérapeutique par l'adaptation du choix du médicament et de son bon usage au profil individuel.

Des carences ont été identifiées concernant les politiques de validation interdisciplinaire, de transfert et de valorisation des biomarqueurs. L'exploitation optimisée des données de plus haut niveau de preuve, par le recueil systématique des biomarqueurs et des critères cliniques à toutes les phases de développement, la modélisation formelle des processus physiologiques, pathologiques et pharmacologiques et leur manipulation par simulation informatique, la conduite de front des approches pragmatiques et cognitives, semblent les conditions nécessaires à l'atteinte des objectifs fixés.

## **Abstract**

The objectives of the reflection on biomarkers are far ahead of the issues of surrogacy, and constitute a major stake for pharmacology: enhancement of the liability of positive or negative screening for candidate drugs, speed-up of development processing, accurate identification of responders to a specific drug, optimisation of drug monitoring.

Examples illustrate the situations where biomarkers are useful: diagnosis, prognosis, prediction of therapeutic response, either favourable or unwanted. The advance of pharmacogenetics leaves hope for optimisation of drug use through the adaptation of drug choice to individual profile.

Some deficiencies have been identified about policies of transfer, valorisation or interdisciplinary validation. The optimisation of the use of highest level evidence data, allowed when appropriate biomarkers and clinical data are systematically collected at all the steps of drug development, the formal modelling of physiological, pathological and pharmacological processes and their assessment through computer simulation, the simultaneous conduct of pragmatic and cognitive approaches, condition the fulfilment of the objectives above defined.

## **Mots clés**

Biomarqueurs - Développement - Médicament - Modèle thérapeutique - Répondeur

## **Key words**

Biomarkers - Drug development - Therapeutic model - Responders.

## Définition et cadre de la réflexion

D'après les conclusions d'un atelier conduit sous la responsabilité du National Institutes of Health en 1998(1), le terme de biomarqueur désigne "une caractéristique mesurée objectivement (c'est à dire avec une précision et une reproductibilité suffisantes) et évaluée comme indicateur de processus physiologique ou pathologique, ou de l'action des médicaments". Cette définition est donc très large et peut être rapprochée de la définition d'une variable au sens statistique du terme. Elle paraît trop peu précise. Il convient de la compléter en tenant compte de l'utilisation prévue du biomarqueur, car celle-ci influencera son cahier des charges, comme cela apparaîtra plus loin. Le cadre de la table ronde a été limité à l'utilisation des biomarqueurs lors du développement et lors de l'enregistrement des médicaments. L'étape de criblage moléculaire pour définir des molécules candidates n'a pas été considérée.

## Pourquoi un nouveau terme ?

La réflexion sur les biomarqueurs n'est pas indépendante de celle déjà menée sur les marqueurs de l'efficacité des médicaments dits intermédiaires ou de substitution(2), mais elle la dépasse par plusieurs aspects, notamment :

- la notion de critère unique, intermédiaire ou de substitution, est trop étroite;
- le champ d'investigations ouvert par le concept de biomarqueur est beaucoup plus large, et comprend notamment les indicateurs de réponse thérapeutique, qu'ils apparaissent ou non dans la chaîne de causalité entre le médicament et l'effet thérapeutique, attendu ou indésirable. Les biomarqueurs incluent donc des critères intermédiaires (ils sont corrélés à la survenue du critère clinique), mais qui ont un statut particulier (ils expliquent tout ou partie de l'effet attendu sur le critère clinique). S'ils partagent ainsi certaines des propriétés des critères de substitution (capture), ils n'en présentent pas les contraintes générales pour ce qui concerne la transversalité (permanence des propriétés du critère entre les différentes classes médicamenteuses) et la prédiction du résultat clinique. Cependant, un biomarqueur utilisé pour déterminer la dose dans les essais de phase III, et a fortiori pour estimer la relation dose-effet (RDE), doit répondre à un type particulier de condition de prédiction (similitude des RDE du biomarqueur et du critère clinique). On ne peut envisager la problématique des biomarqueurs dans le cadre fixé (développement et répondants) sans intégrer dans la réflexion celle du modèle thérapeutique. Car le biomarqueur est un élément, clé, du modèle.
- le biomarqueur est plus étroitement lié au modèle thérapeutique que ne le permettent les contraintes du critère de substitution : il dépend moins de la maladie (physiopathologie ou épidémiologie), mais plus de la thérapeutique elle-même (modèle pharmacologique), ce qui rend plus aléatoire la généralisation à la classe et surtout aux classes visant le même objectif thérapeutique (figuré par le critère clinique).

## Objectifs des biomarqueurs

Les principaux objectifs que doivent atteindre les biomarqueurs ont été ainsi définis:

- Obtention rapide de preuves que la thérapeutique en cours de développement sera efficace, et, en outre, apportera la quantité attendue de bénéfice défini en termes cliniques (morbidité et mortalité, ou encore qualité et quantité de vie).
- Élimination fiable et précoce des mauvais candidats au développement de molécules thérapeutiques.
- Choix de la dose du médicament pour l'essai pivot de phase III, diminution du risque de non-démonstration d'effet ou d'effets secondaires trop importants (biomarqueurs du risque de la thérapeutique).

- Définition de la population cible et identification des répondeurs à la thérapeutique. Il est important ici de lever toute ambiguïté: la réponse est envisagée en termes cliniques, et exclut donc la réponse sur un critère intermédiaire. Ainsi, le répondeur à un traitement antihypertenseur est un individu chez qui le traitement diminue le risque d'accident cardiovasculaire.

La réflexion sur les biomarqueurs intègre donc de multiples dimensions:

- Les **points de vue** des individus impliqués (patients, prescripteurs, chercheurs, enseignants, autorités réglementaires, industriels) peuvent être contradictoires, notamment si l'on considère le principe de précaution. Ici intervient la force de la démonstration des qualités du biomarqueur, qui dépend de son histoire et du degré de validation du modèle thérapeutique.
- Les **situations pathologiques** posent des problèmes très différents, allant de l'apparente simplicité d'une maladie monogénique où l'étape thérapeutique curative serait maîtrisée, à la condition multifactorielle des situations à risque.
- Cette diversité se retrouve également dans les **procédures d'enregistrement** des médicaments. En effet toutes les professions concernées s'accordent sur l'intérêt théorique des critères cliniques non discutables pour fonder l'autorisation de mise sur le marché, on accepte souvent des substances dont l'effet n'est connu que sur des critères combinés (cliniques et biomarqueurs), voire purement sur des biomarqueurs par essence non cliniques.
- Les aspects **métrologiques** recouvrent eux-mêmes une série de contraintes contradictoires : impératif de simplicité d'accès, de faible variabilité biologique, de minimisation des erreurs de mesure, de maîtrise des artefacts techniques, de maintien des qualités analytiques tout au long du développement du biomarqueur. Ces contraintes trouvent leur ultime solution lors de la validation de l'utilité et de la pertinence du biomarqueur intégré au sein du modèle thérapeutique.

Ces différents éléments ont pour conséquence l'**absence de modèle standard, universel**. Car une définition plus précise, ainsi que le cahier des charges, reposent sur l'utilisation envisagée pour le biomarqueur. C'est ce qui fait l'intérêt des exemples ci-dessous. Ces exemples dépassent le cadre fixé pour la discussion afin de montrer la diversité des situations où l'on parle de biomarqueurs.

## Exemples d'utilisation des biomarqueurs dans la vie du médicament

Ces exemples sont abordés par catégories (physiopathologie, diagnostic, pronostic, réponse thérapeutique, et critères de substitution) dont la distinction a un but essentiellement pédagogique. Dans ces exemples, nous ferons abstraction des problèmes métrologiques.

### ***Physiopathologie (définition d'une cible thérapeutique)***

La découverte d'un chaînon essentiel dans la physiopathologie d'une situation pathologique permet de définir des **cibles potentielles** de médicaments.

Ainsi, la mise en évidence au milieu des années 80 -pour la première fois- d'un excès de glutamate dans certaines maladies neuro-dégénératives, comme la sclérose latérale amyotrophique ( SLA) et la maladie de Parkinson, a permis d'ouvrir des voies thérapeutiques et débiter des essais cliniques avec un anti-glutamate, le riluzole. Cette molécule constitue aujourd'hui le premier progrès significatif dans la prise en charge thérapeutique médicamenteuse dans la SLA , en augmentant les taux de survie de l'ordre de 30- 35 %(3-4). Dans la maladie de Parkinson ces anomalies du glutamate constituent une cible physiopathologique dont la dimension clinique semble prometteuse. Néanmoins, il n'a pas encore été possible de mettre en évidence des corrélations entre le dosage de glutamate et la progression de ces maladies, le rôle de ce biomarqueur se limite donc aujourd'hui au stade de la physiopathologie.

La connaissance des étapes de pénétration du virus de l'immunodéficience humaine dans les lymphocytes CD4+ a permis d'identifier les enzymes constituant les cibles thérapeutiques adéquates (transcriptase inverse, protéase), et l'intérêt de neutraliser plusieurs cibles différentes par des anti-rétroviraux(5).

Le système rénine-angiotensine-aldostérone joue un rôle central dans des pathologies cardiovasculaires majeures. Il offre un exemple riche de cibles potentielles, qui ont constitué de fausses pistes, comme l'excès de rénine, mais aussi ont permis de réels progrès. Ainsi, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine ont acquis ces vingt dernières années le statut de thérapeutique préventive majeure, d'abord dans l'insuffisance cardiaque(6), puis après infarctus du myocarde(7), enfin récemment dans la prévention des complications ischémiques de l'athérosclérose(8). L'efficacité très générale des médicaments IEC permet rétrospectivement de confirmer l'importance du rôle de ce système dans la pathologie cardiovasculaire. Si l'on a récemment prouvé que la spironolactone, antagoniste d'un maillon ultime du système, présente un intérêt vital dans le traitement de l'insuffisance cardiaque sévère(9), cela ne signifie pas pour autant que toutes les thérapeutiques agissant à une des étapes de l'activation de ce système partagent l'efficacité des IEC: le phénomène de contre-régulation, impliquant des systèmes parallèles et intriqués (sympathique, bradykinines, etc.), et l'équilibre inconnu entre les parts humorale et tissulaire du SRAA, rendent la prédiction des effets cliniques aléatoire. Il semble excessivement simpliste d'espérer que la pression artérielle représente le nœud par lequel transite tout l'effet préventif des IEC, de la spironolactone et des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2.

Le développement de molécules dirigées contre les cytokines circulatoires ( $TNF\alpha$ , interleukines) a levé de grands espoirs pour l'amélioration du pronostic sombre des états septiques sévères. Les expériences animales avaient initialement conforté le modèle selon lequel l'inhibition d'un chaînon initial permettait d'éviter l'emballement de la cascade immuno-inflammatoire. Cependant, aucune des molécules testées dans ce contexte n'a atteint le statut de thérapeutique validée(10). L'analyse des causes de cet échec apparent semble riche d'enseignements(11-12). Les modèles animaux initiaux reproduisaient des conditions extrêmes, et les modèles ultérieurs, moins éloignés de la situation pathologique humaine, n'ont pas retrouvé systématiquement les mêmes résultats favorables. L'entité pathologique elle-même a fait l'objet d'un démembrement, impliquant notamment l'équilibre entre l'intensité de la réponse immunologique et le degré de défaillance poly-viscérale. L'adaptation de la thérapeutique suivant la mesure du biomarqueur au lit du malade (endotoxine, IL6) a été proposée pour optimiser les effets, mais encore sans succès à ce jour. D'autres raisons ont été avancées dans la faillite de la validation du modèle thérapeutique: méthodes statistiques inadéquates, critères de jugement non discriminants, choix inadéquat du moment de l'intervention thérapeutique, variabilité de la prise en charge par les centres investigateurs. Les tentatives récentes de synthèse des résultats d'essais par méta-analyse suggèrent que ces thérapeutiques pourraient bien avoir des effets bénéfiques, mais qui auraient été masqués par des facteurs de confusion interagissant avec des effets délétères: la démarche d'identification de répondeurs, par une évaluation individualisée des déterminants du rapport entre le bénéfice et les risques de la thérapeutique, pourrait avoir ici un intérêt particulier. L'ampleur des moyens mis en jeu, avec la réalisation de plus de soixante essais impliquant plusieurs milliers de patients, justifie qu'une telle démarche soit tentée.

### ***Diagnostic (classification des individus)***

Indépendamment de la chaîne de causalité entre une molécule et son effet clinique, des biomarqueurs sont utiles à considérer pour caractériser la maladie au plan biologique ou les individus pour lesquels l'indication thérapeutique est définie.

La protéine  $\beta$ -amyloïde 1-42 (plaques) et la protéine tau hyperphosphorylée (dégénérescence neuro-fibrillaire) sont actuellement les seuls marqueurs diagnostiques biologiques de la maladie

d'Alzheimer(13). Pour différencier les témoins des patients atteints de Maladie d'Alzheimer, la sensibilité est de 100%, la spécificité de 95%. Leur dosage dans le LCR pourrait constituer un marqueur de suivi de l'effet des traitements anti-neurodégénération.

Le diagnostic d'infarctus du myocarde, sur la conjonction d'au moins deux des critères de la triade classique (clinique, ECG, et biologie) est indispensable pour identifier les individus chez qui un traitement bêtabloquant sera indiqué dans le but de réduction de la mortalité secondaire(14). Des exemples de plus en plus nombreux illustrent comment le bénéfice thérapeutique démontré et estimé dans les essais cliniques façonne notre perception de la maladie. Les modifications du segment ST de l'ECG ont ainsi permis d'identifier les bénéficiaires de la fibrinolyse à la phase précoce de l'infarctus, avant la positivation des marqueurs biologiques(15). Plus récemment, un marqueur de cytolysé myocardique non enzymatique et hautement spécifique, la troponine, est devenu candidat à la définition d'une nouvelle entité(16), les syndromes coronariens aigus, parmi lesquels les formes définies électrocardiographiquement par l'absence de sus-décalage persistant du segment ST, qui seraient un terrain privilégié pour démontrer l'efficacité d'une nouvelle classe d'antiagrégants (anti GP IIB IIIA)(17-18).

### ***Pronostic (prédiction de l'issue spontanée)***

Les facteurs de risque cardiovasculaire classiques, intégrés dans les scores ou équation de risque, permettent d'identifier les individus à haut risque. Dans la mesure où la réduction relative du risque, c'est à dire la proportion des accidents que la thérapeutique prévient sur une période donnée, semble une caractéristique intrinsèque et dans une certaine mesure invariante de la thérapeutique, ces individus à haut risque sont aussi à haute probabilité de bénéficier sur une période donnée. Ainsi, par exemple, le tabagisme de cigarettes constitue un argument supplémentaire pour justifier un traitement préventif, dans la mesure où l'intoxication n'entraîne pas une réduction de l'effet thérapeutique. Si par contre il est prouvé que le tabagisme réduit ou annule l'effet du traitement préventif, cette information est un élément de plus pour convaincre le patient de l'importance du sevrage.

### ***Réponse thérapeutique (prédiction de l'issue traitée)***

Les biomarqueurs peuvent avoir un rôle dans l'adaptation de la thérapeutique, en sélectionnant des répondeurs (cf. supra l'exemple de l'élévation de la troponine dans les syndromes coronariens aigus), ou en permettant l'évaluation individuelle de l'efficacité (suivi thérapeutique). Dans la prévention du rejet de greffe, les immunosuppresseurs ont un faible index thérapeutique, les effets secondaires étant potentiellement sévères (infections, cancers): la disponibilité de guides fiables pour adapter l'intensité de la thérapeutique apparaît donc essentielle. C'est ce rôle que pourrait jouer la mesure de l'inhibition de la calcineurine: phosphatase à sérine/thréonine, il s'agit d'une enzyme clé dans l'activation lymphocytaire impliquant l'interleukine 2(19). Son inhibition est rapidement réversible, et est corrélée à la ciclosporinémie(20): elle pourrait être un élément important pour l'optimisation des traitements par la ciclosporine et le tacrolimus. La même approche pourrait être développée pour la mesure de l'inhibition de l'inosine-monophosphate déhydrogénase dans les traitements par mycophénolate. Ces deux exemples concernent des marqueurs d'une étape précoce du mécanisme d'action. Les cytokines (comme le  $TNF\alpha$ , l'interféron  $\gamma$ , les interleukines 1 et 6), les chémokines (comme Duffy antigen / receptor for chemokines, ou DARC), et les molécules d'adhésion (sélectines, intégrines, superfamille des immunoglobulines) pourraient être des outils de surveillance et d'adaptation du traitement en transplantation, indépendants du mécanisme d'action des immunosuppresseurs.

Les marqueurs du SRAA ont été largement utilisés comme marqueur de réponse pharmacodynamique dans le cadre du développement des médicaments rattachés à ce système, parfois avec des conséquences négatives. Ainsi, en raison de l'absence de relation entre l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et la pression artérielle,

l'utilisation de l'ECA comme marqueur de substitution a abouti à une posologie inutilement élevée du captopril lors de sa première mise sur le marché. Par ailleurs, dans ce domaine, une attention particulière doit être portée à l'interaction entre la pharmacocinétique et les effets pharmacodynamiques et aux méthodes de dosage. Enfin, plusieurs étapes du système (ECA, synthèse d'angiotensine I et II,) interfèrent avec d'autres systèmes biologiques limitant ainsi la spécificité des effets des inhibiteurs du SRAA(21).

Dans le domaine de l'infection par le VIH/SIDA, la mesure plasmatique de la charge virale et la numération de lymphocytes CD4+ sont systématiquement utilisés pour la surveillance et l'adaptation du traitement. D'autres marqueurs, comme le génotypage du VIH ou encore les concentrations plasmatiques des médicaments anti-rétroviraux, sont de plus en plus utilisés.

### ***Marqueurs d'effets délétères***

Les indicateurs de la toxicité des médicaments ont une utilité évidente dans l'évaluation globale ou individuelle du rapport bénéfice / risque du médicament. À titre d'exemple, on citera le dosage des transaminases pour la toxicité hépatique, ou la surveillance électrocardiographique du segment QT pour les médicaments interférant avec l'activité électrique myocardique, ou le dosage des créatine phosphokinases (CPK) dans la surveillance des traitements connus pour donner des cytolyses musculaires. Les difficultés métrologiques et de pertinence clinique sont identiques à celles concernant les marqueurs d'efficacité. La prédiction la plus précoce de la quantité d'effet (cf. infra) est là aussi fondamentale, à la fois pour ne pas investir inutilement dans un médicament dangereux, mais aussi pour ne pas abandonner trop vite une molécule dont le rapport bénéfice / risque serait finalement favorable pour un nombre significatif de patients.

### ***Pharmacogénétique***

Le décryptage du génome humain, et la mise au point de techniques de génotypage " au lit du malade " ou bien de criblage à haut débit de cibles génétiques ou moléculaires, permettent d'envisager dans un avenir peut-être proche l'utilisation de biomarqueurs géniques pour l'identification des répondeurs ou l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

Une perspective évidente aujourd'hui d'utilité des marqueurs génétiques en pharmacologie concerne la caractérisation des voies métaboliques de certains médicaments, notamment avec les polymorphismes du cytochrome P450.

Des marqueurs génétiques, liés au polymorphisme du TNF $\alpha$  ou du DARC, seraient associés à un risque accru de rejet, et permettraient donc d'identifier des individus pour lesquels le niveau requis du traitement immunosuppresseur serait plus élevé.

La littérature sur l'intérêt des polymorphismes des marqueurs du SRAA reste très contradictoire à la fois pour des problèmes méthodologiques et en raison du fait que les risques associés aux génotypes du SRAA sont probablement faibles. L'avenir pourrait être à la détermination de profils génotypiques, associant plusieurs caractéristiques, qui seraient déterminants pour la réponse thérapeutique soit par un rôle pronostique soit par une modulation de l'effet thérapeutique, d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique.

## **Limites du paradigme "critère de substitution"**

Les qualités d'un critère de substitution parfait sont:

- une plus grande facilité d'accès que le critère clinique (condition de facilité);
- une corrélation quantitative à la réponse clinique (condition de corrélation);
- la capacité de prédiction de cette réponse (condition de prédiction);
- la capacité d'expliquer par la réponse estimée sur le critère de substitution toute la réponse clinique: c'est la condition de capture énoncée par Prentice(22).



La survenue d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs (appréhendée par phlébographie ou échographie Doppler) semble conserver voire renforcer son statut de critère de substitution pour la prévention de l'embolie pulmonaire d'après les résultats de l'essai PEP(23). Dans cet exemple, l'écueil principal rencontré pour la validation du critère de substitution est d'ordre métrologique: le diagnostic par phlébographie entraîne une sélection des malades, en fonction des possibilités d'abord veineux et du fait de la contre-indication lors d'altération de la fonction rénale, et s'accompagne d'un taux de données manquantes de 30 %, dont on ne peut affirmer qu'il est indépendant de l'évolution de la maladie. On peut souligner enfin les difficultés d'interprétation, avec une concordance imparfaite lors des doubles lectures.

Si l'on excepte cet exemple, la plupart des critères de substitution reconnus rencontrent des limites importantes au fur et à mesure que croît le volume d'informations disponibles. Ainsi, l'évaluation sur le critère ostéodensitométrie est favorable au fluor, pourtant dépourvu d'effet sur le risque fracturaire dans l'ostéoporose. La place des marqueurs du SRAA comme critère intermédiaire ou de substitution n'a jamais été validée. Au cours de l'infection par le VIH/Sida, les variations de la numération des lymphocytes CD4 expliquent seulement 31% de l'effet clinique de l'AZT(24). La baisse de pression artérielle explique seulement 28% de la réduction du risque d'accident vasculaire cérébral des antihypertenseurs(25). La faillite des critères de "substitution" vis à vis de la condition de capture de l'effet clinique pourrait au moins partiellement s'expliquer par une trop grande simplicité du modèle thérapeutique (la condition "prédiction" a rarement été évaluée, et la transversalité n'a jamais été vérifiée). En revanche, l'association simultanée de deux marqueurs peut être intéressante. Par exemple, pour l'infection par le VIH/Sida, les variations de la charge virale expliquent 59% de l'effet de l'AZT, et 70% lorsqu'elles sont considérées simultanément avec les variations de la numération des lymphocytes CD4+ (24).

## **Histoire naturelle du biomarqueur**

Il est fondamental de conserver une exigence élevée de qualité à toutes les étapes de la vie des biomarqueurs, depuis la découverte d'un biomarqueur candidat jusqu'à son utilisation en routine. Les étapes de validation, technologique et métrologique initialement, puis comme partie intégrante du modèle thérapeutique, sont des étapes clés à scruter soigneusement. C'est à ce prix que l'on pourra éviter de commettre de nouvelles erreurs aux conséquences dramatiques commises avec de pseudo critères de jugement, comme l'hyperexcitabilité ventriculaire après infarctus du myocarde. Le modèle thérapeutique apparaissait dans cet exemple simplement séduisant, avec un facteur de risque puissant bien établi (les troubles du rythme ventriculaires après infarctus), et une grande efficacité de la thérapeutique (antiarythmiques de classe Ic) sur ce facteur de risque. Cependant, l'épreuve de validation a clairement montré que la thérapeutique était mortelle, et l'on a estimé qu'elle avait été responsable annuellement aux États-Unis de plus de décès que l'ensemble de la guerre du Vietnam.

## **Questions à résoudre**

La discussion autour des biomarqueurs nous a conduit à soulever des questions qui restent actuellement sans réponse et méritent la poursuite d'une réflexion multidisciplinaire :

- Qui doit assurer la validation des biomarqueurs dans le but de pouvoir les utiliser dans le développement du médicament : chercheurs (des organismes publics ou privés de recherche), agence gouvernementale, industriels ? La complexité des modèles utilisant ces biomarqueurs ne nécessite-t-elle pas une évaluation spécifique dans les dossiers d'enregistrement ?
- Le manque de structure(s) capable(s) de prendre en charge le transfert du biomarqueur innovant vers son utilisation en routine a été souligné. Comment améliorer le transfert

des biomarqueurs potentiels développés en pré-clinique par les chercheurs, aux applications cliniques ?

- Un biomarqueur imaginé puis validé pour un médicament est-il “ utilisable ” pour d'autres substances de la même classe, définie par un mécanisme d'action commun ? Sans doute, si les modèles thérapeutiques ne diffèrent en rien. En revanche, il sera plus difficile de justifier qu'un biomarqueur donné est d'emblée valide pour une autre classe, visant le même objectif thérapeutique, surtout si elle repose sur un modèle thérapeutique très différent.

## Recommandations

L'intérêt permanent des critères cliniques ne doit pas obérer la recherche sur les biomarqueurs. Pour aider au développement et à l'évaluation de l'activité des nouveaux médicaments, il est donc toujours, et même de plus en plus, nécessaire d'investir dans le développement de nos connaissances sur la physiopathologie des maladies, d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques: c'est ainsi que l'on pourra proposer de nouveaux biomarqueurs, plus pertinents.

Bien que les critères cliniques restent reconnus comme les plus pertinents pour la démonstration de l'efficacité et l'estimation du bénéfice et l'enregistrement du médicament, les biomarqueurs sont indispensables dans les phases initiales du développement. Un biomarqueur repose sur une hypothèse constitutive du modèle thérapeutique. Le déroulement du développement doit être conçu pour vérifier la validité de ce modèle. De cette vérification découlera la validation du biomarqueur. Il est donc important d'assurer le recueil le plus systématique des critères cliniques dans les essais des premières phases, et des biomarqueurs aux phases ultérieures, même si les uns ou les autres n'en constituent pas les critères de jugement, afin de vérifier leur corrélation et la nature de leur relation.

Afin d'intégrer les biomarqueurs dans les modèles thérapeutiques, il est nécessaire d'optimiser à la fois ces modèles et nos connaissances sur ces biomarqueurs : leur "histoire naturelle" et leur évolution avec et sans traitement, cette dynamique une fois connue, doit être prise en compte dans l'établissement des modèles thérapeutiques.

Des exemples d'évaluation des propriétés de critères de substitution dans quelques maladies (HTA, SIDA) suggèrent que l'insuffisance de ces critères pourrait trouver des réponses dans la prise en compte simultanée de plusieurs biomarqueurs.

La sélection des biomarqueurs intéressants, présentant une dynamique et des corrélations avec des critères cliniques parfaitement documentées, permettrait d'optimiser la recherche de dose des médicaments, réduire le nombre de patients donc les coûts nécessaires, notamment par le développement des simulations (expérimentations “ in silico ”) et la modélisation des déterminants de l'effet thérapeutique.

Parmi les moyens nécessaires pour parvenir à ces objectifs, nous avons noté:

- la valorisation de l'exploitation des données accumulées (disponibles) dans les essais cliniques (collaboration institutionnelle et industrielle);
- l'exploration approfondie des exemples n'ayant pas validé l'hypothèse initiale;
- la mise en place des études ancillaires pour recueillir de façon prospective et standardisée les marqueurs de réponse potentiels, ce qui permettrait de mieux valider certains biomarqueurs.
- La mise au point d'outils d'analyse formelle du modèle thérapeutique rendant possible une approche par simulation aux différents étapes du développement du médicament.

La prise en compte des biomarqueurs de réponse dans les plans expérimentaux pourrait faciliter la définition de la population cible de la thérapeutique et l'identification des répondeurs au traitement (exemples : pharmacogénétique, troponine). Dans ce but, la stratification a priori sur des biomarqueurs validés comme variables pronostiques optimiserait l'évaluation du traitement dans toutes ses dimensions, y compris la définition de la population cible ( exemple : capacité vitale et sclérose latérale amyotrophique )  
Enfin cette meilleure connaissance devrait nous conduire à une meilleure validation de la définition des répondeurs au traitement.

## Références bibliographiques

1. <http://www4.od.nih.gov/biomarkers/>
2. Boissel JP, Perret L, Bouvenot G, Castaigne A, Gérard-Coué MJ, Maillère P, Mismetti P, Vray M et les membres de la Table Ronde n° 2 de Giens XII. Evaluation clinique : du critère intermédiaire au critère de substitution. *Therapie* 1997;52:281-285.
3. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V, and the ALS / Riluzole Study Group. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N. England J Med* 1994 ; 330 : 585-591.
4. Lacomblez L, Bensimon G, Nigel Leigh P, Guillet P, Meininger V, for the Amyotrophic Lateral Sclerosis / Riluzole Study Group I. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* 1996; 347 : 1425-1431.
5. Montaner JSG, Hogg R, Raboud J, Harrigan R, O'Shaughnessy M. Antiretroviral treatment in 1998. *Lancet* 1998; 352: 1919-1922.x
6. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450-1456.
7. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group - ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995 ; 345 : 669-685.
8. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *NEJM* 2000;342:145-153.
9. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J, for the Randomized Aldactone Evaluation Study investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *NEJM* 1999;341:709-17.
10. Opal S.M. Clinical trials of novel therapeutic agents : Why did they fail ? *In Yearbook of intensive care and emergency medicine* (1995). Edited by J.L. Vincent -Springer
11. Abraham E. (1999) Why Immunomodulatory therapies have not worked in sepsis ?. *Intensive Care Medicine* 25 : 556-566.
12. Finch R.G. (1998) Design of clinical trials in sepsis : problems and pitfalls. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 41. Suppl A 95-102
13. Andreasen N, Minthon L Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Winblad B, Blennow K. Cerebrospinal fluid tau and Abeta42 as predictors of development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Neurosci Lett* 1999; 273: 5-8.
14. Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-blocker Pooling Project (B.B.P.P.): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988;9:8-16.
15. ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS 2. *Lancet* 1988; ii: 349-360.
16. A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Myocardial infarction redefined. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-1513.
17. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD, for the PRISM study investigators. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999 ; 354 : 1757-1762.

18. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin t levels. *NEJM* 1999;340:1623-1629.
19. Batiuk TD, Kung L, Halloran PF. Evidence that calcineurin is rate-limiting for primary human lymphocyte activation. *J Clin Invest* 1997; 100 : 1894-1901.
20. Batiuk TD, Pazderka F, Enns J, DeCastro L, Halloran PF. Cyclosporine inhibition of calcineurine activity in human leukocytes in vivo is rapidly reversible. *J Clin Invest* 1995; 96 : 1254-1260.
21. Grima M, Ingert C, Michel B, Barthelmebs M, Imbs JL. Renal tissue angiotensins during converting enzyme inhibition in the spontaneously hypertensive rat. *Clin. and Exper. Hypertension* 1997 19: 671-685
22. Prentice, R. L. (1989). Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med*, 8(4), 431-440.
23. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355: 1295-302.
24. O'Brien WA, Hartigan P, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, Rubin M, Simberkoff MS, Hamilton JD, Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *NEJM* 1996; 334: 426-31.
25. Boissel JP, Gueyffier F. Is the isotropy hypothesis true in hypertension ? Findings from the INDANA data base. *Control Clin Trials* 1998; 19 (suppl 3S): 85S-86S.