

MODELES PREDICTIFS ET BIOMARQUEURS DE RISQUE MEDICAMENTEUX : UN ASPECT FONDAMENTAL DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

F. Ballet, J. Caron, M. Pallardy et les participants à la table ronde, Giens XXI, Octobre 2005.

La notion qu'un produit chimique puisse induire une « toxicité » est acceptée depuis l'antiquité avec les exemples des métaux lourds et de certains produits naturels. Cette notion est également vraie pour les médicaments qui reçoivent une autorisation de mise sur le marché sur la base d'un rapport bénéfice/risque. Un médicament n'est donc jamais un produit dépourvu de risque et des exemples de retrait du marché pour effets indésirables graves viennent régulièrement nous le rappeler.

Le contexte dans lequel surviennent ces effets indésirables est cependant éminemment variable :

- La **cérivastatine**, un inhibiteur de la HMG CoA réductase, a été retirée du marché pour des rhabdomyolyses graves parfois mortelles, principalement constatées aux USA. Les facteurs favorisants ayant conduit à ce retrait (la toxicité musculaire étant par ailleurs bien décrite dans les modèles de toxicologie) résidaient principalement dans une interaction avec le gemfibrozil et/ou la prescription d'une dose forte de cérivastatine. Dans ce cas particulier nous sommes en présence d'un « mésusage autorisé » et, bien qu'un biomarqueur de la lyse musculaire (la créatine-phosphokinase) existe, celui-ci n'est pourtant pas prédictif du risque musculaire.
- Depuis l'épisode de la **terfénaire** ayant abouti au retrait du marché de cette molécule pour des troubles du rythme ventriculaire potentiellement mortel, notamment à type de torsades de pointes, de nombreuses molécules provoquant un allongement de l'intervalle QT ont été identifiées. Dans ce cas, de nombreux outils ou de modèles pré-cliniques pertinents in vitro ou in vivo ont été développés. Néanmoins, malgré ces modèles et ces outils, l'évaluation du risque arythmogène réel d'une molécule au cours du développement et en clinique reste souvent difficile .

- Par contre, pour beaucoup de **médicaments hépatotoxiques** pour lesquels la toxicité n'est pas toujours retrouvée en toxicologie animale, il existe un consensus sur la gestion du risque en clinique avec des biomarqueurs de suivi bien décrits et validés (transaminases...). Ces différents cas de figure pour lesquels existent des modèles animaux prédictifs, des biomarqueurs, ou un consensus de gestion du risque, ne doivent pas cependant nous faire oublier que nous restons démunis face à de nombreux effets indésirables retrouvés en clinique.
- Ainsi, dans le cas des **atteintes cutanées graves** (syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson), probablement liés à une réponse immunitaire dirigée contre le médicament, il n'existe, ni modèle, ni biomarqueur, ni possibilité de gérer le risque en clinique.

En résumé, il est ainsi possible de classer schématiquement en deux grandes catégories les effets indésirables : (1) les effets indésirables prévisibles pour lesquels il existe des modèles *in vivo* ou *in vitro* pertinents, une bonne définition clinique, un effet seuil, une relation dose-effet et une gestion du risque possible, (2) les effets indésirables imprévisibles pour lesquels, dans l'état actuel des connaissances, n'existent aucun modèle prédictif ou biomarqueur, ni de stratégie simple de gestion du risque. Néanmoins, il est aussi important de rappeler que la stratégie actuelle d'évaluation préclinique et clinique du risque permet d'empêcher la mise sur le marché de la plupart des produits à toxicité rédhibitoire et oriente, dans un grand nombre de cas, vers des outils de gestion du risque efficaces en clinique.

Comment progresser dans notre connaissance des effets indésirables ou des effets toxiques pour permettre une meilleure identification et une bonne gestion du risque médicamenteux ?

Le groupe de travail a proposé plusieurs axes d'amélioration :

1- Mieux exploiter les données existantes

- Optimiser l'évaluation des modèles précliniques : en particulier, établissement de courbes ROC, emploi des modèles de pharmacologie animale comme source de données de toxicité ...
- Identifier, développer et valider des biomarqueurs permettant le passage de l'animal à l'homme et vice-versa . En effet, la plupart des biomarqueurs sont validés sous l'angle d'une aide au diagnostic mais très peu le sont sous l'angle de leur prédictibilité pour la détection et le suivi de pathologies. Les validations inter-espèces sont quant à elles très rares. Ces biomarqueurs peuvent être sélectionnés sur leur pertinence quant au mécanisme d'action du produit mais aussi sur des approches globales visant à établir la « signature » d'un toxique et faisant appel aux nouvelles technologies (approches -OMICS).
- Essayer de mieux comprendre les différences inter-espèces (métabolisme, physiologie...)
- Optimiser les essais cliniques sous l'angle du risque : meilleure définition des événements indésirables, amélioration du codage (catégorie des effets indésirables), établir des algorithmes décisionnels, amélioration du suivi dans les premiers mois qui suivent la mise sur le marché.

2- Utiliser les nouvelles technologies

- Transcriptomique, protéomique, métabonomique. Ces nouvelles approches devraient permettre une meilleure caractérisation des effets toxiques et une meilleure définition de la dose seuil.
- Imagerie fonctionnelle prédictive. Dans les modèles animaux employés en toxicologie, l'essentiel des diagnostics se fait par l'examen histologique des organes post-mortem. L'emploi de l'imagerie devrait permettre un suivi non-invasif des lésions au cours du temps chez l'animal vivant.
- Nouveaux modèles d'animaux exprimant des cytochromes P450 humains. Ces modèles pourraient faciliter l'extrapolation inter-espèces.

3- Etudier le mécanisme des effets indésirables pour permettre :

- Une meilleure prédiction du risque chez l'homme.
- L'identification de biomarqueurs pertinents.

- Une meilleure compréhension de l'idiosyncrasie permettant la détection des populations à risques (pharmacogénétique, mécanismes immunologiques, environnement et régulation génique, emploi du génotypage comme marqueur de prédisposition et d'aide à la décision...).

Recommandations

Pour atteindre les objectifs mentionnés ci-dessus, le groupe recommande les initiatives suivantes :

- Développer et exploiter des bases de données toxicologiques et cliniques par des consortiums d'industriels du type ILSI-HESI avec la nécessité d'impliquer les agences d'évaluation et de sécurité sanitaire dans le but notamment d'évaluer la pertinence des stratégies d'évaluation toxicologique.
- Engager une réflexion sur la collecte de matériel biologique humain systématique dans les essais cliniques et en cas d'effet indésirable grave.
- Encourager le développement et la validation de nouveaux biomarqueurs du risque médicamenteux.
- Favoriser les échanges entre toxicologues, pharmacologues et cliniciens. Les clivages traditionnels retrouvés dans le milieu académique et industriel ne favorisent pas la résolution des problèmes qui justifieraient, du fait de leur complexité, une approche multi-disciplinaire.
- Favoriser l'interface entre les chercheurs, les agences d'évaluation et les industriels afin de permettre une implémentation raisonnée de la réglementation se fondant sur les avancées scientifiques avec l'objectif d'améliorer la sécurité des produits.
- Mettre en place des réseaux de centres d'expertise par organe cible (ex : réseau USA sur la toxicité hépatique médicamenteuse).
- Renforcer la formation en toxicologie
- Encourager la recherche en toxicologie et en pharmacologie de sécurité. La connaissance des mécanismes moléculaires des effets indésirables peut permettre d'améliorer de façon significative les stratégies d'évaluation toxicologique des nouveaux médicaments.