



16 août 2004

AVIS

Diffusion du document des recommandations en ébauche

Les lignes directrices mentionnées ci-haut ont été diffusé par Santé Canada pour délibération et peuvent être retrouvé sur le site web de la Direction des produits thérapeutiques pour information et commentaires.

Au mois de mai, 2004, le Groupe consultatif scientifique sur l'hépatotoxicité ont créé une ébauche de recommandations concernant le document "Recommandations des sous-groupes consultatifs sur l'hépatotoxicité: Hépatotoxicité des produits de santé". Trouvez ci-dessous les recommandations en ébauche du Groupe consultatif scientifique sur l'hépatotoxicité qui a pour but de diminuer le risque de toxicité significatif du foie que pourraient causer les produits de santé nouveaux ou actuels. Ce processus a aussi pour but d'établir un degré raisonnable de consensus sur la meilleur façon d'obtenir cet objectif.

Vos commentaires seraient appréciés sur ces recommandations par le 15 octobre, 2004. Les commentaires seront parvenus au Groupe consultatif scientifique sur l'hépatotoxicité pour leur considération dans la préparation des recommandations finales à Santé Canada. Santé Canada suivra donc avec sa propre révision de ces recommandations. S.V.P. envoyer vos commentaires où vos questions à:

Dr. Brian Foster
Conseiller scientifique
Direction des produits thérapeutiques
Holland Cross, Tour B
1600 rue Scott, (salle 2108)
Ottawa, ON K1A 1B6 AL# 3102C3
Tel: 613-957-3506 Fax: 613-941-5035
courriel: Brian.Foster@hc-sc.gc.ca

6 mai 2004

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

Recommandations des sous-groupes consultatifs sur l'hépatotoxicité : Hépatotoxicité des produits de santé

Numéro du document	OoS 01
Numéro de la version	6
Date de la publication	26 juillet, 2004
Date d'entrée en vigueur	À déterminer
Titre de la version anglaise	Recommendations from the Scientific Advisory Panel Sub- groups on Hepatotoxicity: Hepatotoxicity of Health Products

6 mai 2004

TABLE DES MATIERES

1.	INTRODUCTION	6
1.1	OBJECTIF DU DOCUMENT	7
1.2	PORTÉE ET DÉFINITIONS	7
1.3	PRINCIPES GÉNÉRAUX	10
2.	ÉVALUATION PRÉCOMMERCIALISATION DU POTENTIEL HÉPATOTOXIQUE DES PRODUITS DE SANTÉ	10
2.1	GÉNÉRALITÉS	10
2.1.1	TYPES D'HÉPATOTOXICITÉ INDUITE PAR UN XÉNOBIOTIQUE ..	11
2.1.2	RÔLE DES MÉTABOLITES RÉACTIFS	13
2.1.3	BIOMARQUEURS	14
2.2	ÉVALUATION PRÉCLINIQUE DE MÉDICAMENTS	14
2.2.1	ÉTUDES IN VITRO	14
2.2.1.1	Métabolites réactifs	15
2.2.1.1.1	Détection des composés conjugués de glutathion	15
2.2.1.1.2	Détermination de la liaison covalente	15
2.2.1.1.3	Inhibition du cytochrome P450 basée sur le mécanisme ...	15
2.2.1.1.4	Études mécanistes in vitro de niveau II	16
2.2.2	ÉTUDES ANIMALES IN VIVO	16
2.2.2.1	Généralités	16
2.2.2.2	Études de niveau I	17
2.2.2.2.1	Élimination des médicaments	17
2.2.2.2.2	Espèces et échéancier	17
2.2.2.2.3	CSENO	18
2.2.2.2.4	Paramètres toxicologiques et interprétation	18
2.2.2.3	Études de niveau II	19

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

2.2.2.3.1	Évaluation des métabolites réactifs	19
2.2.2.3.2	Interprétation des données relatives à la formation des métabolites réactifs	19
2.2.2.3.3	Excrétion des colorants	20
2.2.2.3.4	Fonction mitochondriale	20
2.2.2.3.5	Profils d'acide biliaire	21
2.2.2.4	Études de niveau III	21
2.2.2.4.1	Conséquences de la réparation tissulaire	21
2.2.2.4.2	Apoptose et nécrose	22
2.2.2.4.3	Transport transmembranaire	23
2.2.2.4.4	Nouveaux biomarqueurs	23
2.2.3	ÉTUDES CLINIQUES	24
2.2.3.1	Généralités	24
2.2.3.2	Indicateurs d'hépatotoxicité de laboratoire	25
2.2.3.3	Variables confusionnelles et population spéciales	27
2.2.3.4	Études cliniques de phase I	28
2.2.3.5	Études cliniques de phase II	28
2.2.3.6	Études cliniques de phase III	28
2.2.3.7	Interprétation des données	29
3.	ÉVALUATION PRÉCOMMERCIALISATION DES PRODUITS DE SANTÉ NATURELS	30
3.1	GÉNÉRALITÉS	30
3.2	ÉTUDES IN VITRO	31
3.2.1	DESCRIPTION DES CARACTÉRISTIQUES DE BASE	31
3.2.2	MÉTABOLITES RÉACTIFS	31
3.3	ÉTUDES ANIMALES IN VIVO	32
3.3.1	ÉLIMINATION DES COMPOSANTES	32
3.3.2	CSENO ET PARAMÈTRES TOXICOLOGIQUES	32
3.3.3	ÉTUDES DE NIVEAU II	32
3.4	ÉTUDES CLINIQUES	32
3.4.1	GÉNÉRALITÉS	32

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

4.	ÉVALUATION PRÉCOMMERCIALISATION DES PRODUITS BIOLOGIQUES ET BIOTECHNOLOGIQUES	32
4.1	GÉNÉRALITÉS	33
4.2	TESTS IN VITRO	33
4.3	TESTS IN VIVO	33
4.4	ÉTUDES CLINIQUES	33
5.	ÉVALUATION POSTCOMMERCIALISATION DU POTENTIEL ET DE LA RÉACTION HÉPATOTOXIQUES	33
5.1	SOURCES D'INFORMATION POUR L'ÉVALUATION POSTCOMMERCIALISATION	33
5.2	CAUSALITÉ	35
5.3	ÉTUDE DES SIGNES D'HÉPATOTOXICITÉ POTENTIELS	36
5.3.1	ÉTUDE ET QUANTIFICATION DU RISQUE	36
5.3.2	ÉTUDE DU MÉCANISME	36
5.4	ATTÉNUATION DES RISQUES	37
6.	BIBLIOGRAPHIE ET LECTURES SUGGÉRÉES	39
	TABLEAU 1	44
	TABLEAU 2	46
	TABLEAU 3	47
	TABLEAU 4	48
	TABLEAU 5	49
	ANNEXE 1 - DÉFINITIONS	50
	ANNEXE 2 - ABRÉVIATIONS	53

AVANT-PROPOS

Les présentes recommandations visent à aider Santé Canada à déterminer s'il existe suffisamment d'information pour préparer des lignes directrices sur l'hépatotoxicité. Les lignes directrices sont des documents destinés à renseigner l'industrie et les professionnels de la santé sur la façon de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'exécuter les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document pourraient être remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans ce document, afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Ce document devrait être considéré comme un document de travail qui pourrait mener à l'élaboration de lignes directrices.

1. INTRODUCTION

Santé Canada a demandé au Groupe consultatif scientifique sur l'hépatotoxicité d'examiner l'information existante et de préparer une série de recommandations s'appliquant tant à Santé Canada qu'à l'industrie en vue de l'élaboration de lignes directrices. Ce document, préparé par les sous-groupes du Groupe consultatif scientifique, a été conçu pour servir de point de départ à une consultation externe qui s'inscrira dans le cadre d'un processus constructif.

On a tenté le plus possible de fonder ces lignes directrices sur les meilleures données scientifiques publiées, mais comme il s'agit d'un sujet très complexe, bien des aspects demeurent inconnus. Il existe cependant une grande quantité de données et d'expériences non publiées susceptibles de présenter un intérêt dans ce contexte. On encourage donc la présentation de propositions, qui seront intégrées à la version finale du document si elles sont jugées utiles.

1.1 OBJECTIF DU DOCUMENT

L'objectif premier des recommandations est de réduire le risque que des produits de santé nouveaux et existants (y compris les médicaments traditionnels à petites molécules, les produits de santé naturels, les produits biologiques et les produits biotechnologiques) présentent un risque élevé de toxicité pour le foie et, à l'étape de leur rédaction, de parvenir à un degré de consensus raisonnable sur les meilleures façons d'atteindre cet objectif. La mesure véritable de l'innocuité d'un médicament repose sur un examen minutieux de bonnes données cliniques recueillies auprès de plusieurs milliers de patients; toutefois, il devrait être possible d'accroître cette innocuité en faisant un meilleur usage des tests existants et en mettant au point de meilleurs tests. Les lignes directrices seront principalement centrées sur l'hépatotoxicité idiosyncrasique, en raison de sa nature imprévisible.

Santé Canada est d'avis que l'innocuité et l'efficacité de tout nouveau produit pharmaceutique ou thérapeutique (ci-après appelé **médicament** ou **produit de santé**) doivent faire l'objet d'une enquête adéquate avant sa commercialisation et que cette enquête doit porter notamment sur son risque d'hépatotoxicité. Ce document renferme des propositions sur les approches actuelles de la conduite et de l'examen réglementaire des études in vitro et in vivo portant sur l'hépatotoxicité et des recommandations concernant l'examen des produits dont l'hépatotoxicité est observée après leur approbation. Ces propositions ne se veulent pas des exigences, mais de simples suggestions à l'intention des scientifiques et des médecins praticiens qui effectuent des recherches ou des évaluations réglementaires des interactions médicamenteuses. Santé Canada reconnaît que chaque investigation de nouveau médicament doit être adaptée au produit, selon ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, ses caractéristiques d'innocuité ainsi que son application clinique prévue. Comme les méthodes utilisées dans les études de l'hépatotoxicité évoluent rapidement, vous êtes invités à consulter régulièrement les publications scientifiques pour connaître en tout temps l'état de la recherche dans ce domaine.

1.2 PORTÉE ET DÉFINITIONS

Cette série de recommandations porte sur l'hépatotoxicité des substances médicamenteuses existantes et des produits médicamenteux connexes dans les présentations de drogue nouvelle (PDN), les présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN), les suppléments et les modifications à déclaration obligatoire et les produits commercialisés. Les recommandations visent tous les médicaments, c'est-à-dire les produits pharmaceutiques (y compris les médicaments synthétiques et semi-synthétiques), les produits biologiques, les produits radiopharmaceutiques et les produits de santé naturels. Les principes généraux utilisés dans l'évaluation des différents types de produits sont toujours les mêmes. Cependant, la nature des différents produits ainsi que l'information disponible à leur sujet peuvent mener à des différences dans les détails des évaluations. Par exemple, les produits de santé naturels sont habituellement des mélanges complexes pour lesquels certaines études précliniques sont pratiquement impossibles à effectuer, mais le fait qu'ils soient utilisés depuis longtemps peut constituer une preuve de leur innocuité. Les produits biologiques et biotechnologiques peuvent également présenter des caractéristiques qui rendent impossibles certains essais précliniques qui

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

sont menés sur les médicaments à petites molécules; de plus, ils peuvent avoir des effets spécifiques à une espèce qui diminuent la valeur de certains types de tests chez l'animal. On a davantage d'expérience dans l'établissement de procédures strictes quant à l'évaluation des médicaments; les lignes directrices concernant ces procédures seront décrites en premier lieu; les sections suivantes exposeront des procédures d'évaluation des produits de santé naturels et des produits biologiques et biotechnologiques. Une importance particulière sera accordée aux différences qui peuvent s'appliquer à ces classes de médicaments. Voici les définitions des différents types de produit de santé abordés dans le présent document :

Produit de santé : tout produit vendu à des fins préventives ou thérapeutiques liées à la santé de personnes ou de populations.

Médicament : tout produit isolé, semi-synthétique ou synthétique qui est mis au point, fabriqué ou vendu dans l'intention de déclencher une réponse biologique, préventive ou thérapeutique dans un organisme vivant. Ce terme désigne couramment les produits pharmaceutiques de faible poids moléculaire, mais il comprend également les produits de poids moléculaire élevé, les produits d'origine végétale et alimentaire, les produits de santé naturels et les produits à base de protéines ou d'acides nucléiques (produits biotechnologiques). Selon la *Loi sur les aliments et drogues* :

Sont compris parmi les drogues les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir :

- a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
- b) à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;
- c) à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés.

Produit de santé naturel : Produit de santé naturel (angl. natural health product) selon le Règlement :

Substance mentionnée à l'annexe 1, combinaison de substances dont tous les ingrédients médicinaux sont des substances mentionnées à l'annexe 1, remède homéopathique ou remède traditionnel, qui est fabriqué, vendu ou présenté comme pouvant servir :

- a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal, ou de leurs symptômes chez l'être humain;
- b) à la restauration ou à la correction des fonctions organiques chez l'être humain;
- c) à la modification des fonctions organiques chez l'être humain telle que la modification

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

de ces fonctions de manière à maintenir ou promouvoir la santé.

La présente définition exclut les substances mentionnées à l'annexe 2, toute combinaison de substances qui contient une substance mentionnée à l'annexe 2 et tout remède homéopathique ou remède traditionnel qui est une substance mentionnée à l'annexe 2 ou qui contient l'une de ces substances.

En termes plus clairs, les produits de santé naturels sont définis dans le Règlement comme : vitamines et minéraux, remèdes à base de plantes médicinales, remèdes homéopathiques, remèdes traditionnels (p. ex. remèdes traditionnels chinois), probiotiques et autres produits tels qu'acides aminés et acides gras essentiels.

Produit biologique : médicament biologique. Englobe la plupart des médicaments dont le procédé de fabrication comprend une étape de purification à partir de sources biologiques (p. ex. tissus humains ou animaux, liquides organiques, micro-organismes, y compris ceux issus de la biotechnologie). Parmi les sources biologiques courantes, notons le sang et les produits sanguins, les vaccins, les modificateurs de la réponse biologique (facteurs de croissance, cytokines, etc.), les hormones protéiques, les vecteurs de thérapie génique et les produits à base de cellules.

La réglementation de ces produits suppose des considérations spéciales qui ne s'appliquent pas aux médicaments chimiques traditionnels de faible poids moléculaire, notamment en ce qui concerne la variabilité associée avec l'isolation et la mise au point d'organismes vivants, le risque d'agents adventices et la nature labile du produit fini. C'est pourquoi, au Canada, les produits biologiques figurent à l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues*, qui contient à la fois les produits individuels et les classes de produits.

En général, les médicaments de synthèse chimique sont exclus de cette catégorie, même s'ils sont de nature biologique (p. ex. petits peptides), à moins qu'ils ne correspondent à un des produits figurant à l'annexe D (p. ex. « agents immunisants »).

Produit biotechnologique : dans un sens large, médicament, consistant habituellement en un produit biologique, animé ou non, fabriqué à partir ou au moyen d'organismes vivants ou de parties d'organismes vivants. On considère souvent que cette classe se limite aux médicaments issus de la biotechnologie « moderne », c'est-à-dire ceux obtenus en utilisant des technologies cellulaires avancées (anticorps monoclonaux) ou l'ADN recombinant.

Comme le procédé de fabrication utilise des cellules ou des organismes vivants, les médicaments biotechnologiques sont assujettis à certains critères de qualité et d'innocuité associés aux produits biologiques ainsi qu'à de nouveaux critères (p. ex. contamination virale accidentelle liée aux lignées cellulaires utilisées dans la fabrication).

Les produits biotechnologiques comprennent également les médicaments synthétisés au moyen de composantes biologiques (sans intervention d'organismes vivants), telles que les petits

peptides et les oligonucléotides.

1.3 PRINCIPES GÉNÉRAUX

Les procédures d'évaluation exigées ont pour but de déceler des signes d'hépatotoxicité dans les produits de santé et d'évaluer la signification des signes observés. Les autres approches présentées à l'égard des principes et des pratiques décrits dans ce document peuvent être acceptables, pourvu qu'elles soient étayées par des données scientifiques pertinentes. Cependant, on encourage les promoteurs à discuter des variations importantes avec Santé Canada à l'avance afin d'éviter le refus ou le retrait de leurs présentations.

2. ÉVALUATION PRÉCOMMERCIALISATION DU POTENTIEL HÉPATOTOXIQUE DES PRODUITS DE SANTÉ

2.1 GÉNÉRALITÉS

Avant d'être approuvés, les nouveaux produits de santé font l'objet d'études précliniques et cliniques approfondies qui visent à vérifier leur innocuité. Il ne fait aucun doute que cette mesure rend ces produits beaucoup plus sûrs, mais il arrive néanmoins que des produits s'avèrent présenter un risque de toxicité inacceptable après avoir été mis sur le marché (Lasser et coll., 2002).

En outre, il est probable que des résultats toxicologiques « faux positifs » empêchent la mise en marché de certains médicaments dont les avantages auraient surpassé les risques. C'est pourquoi il importe au plus haut point de mettre les meilleures données scientifiques disponibles à contribution pour améliorer la situation, ainsi que de développer les connaissances scientifiques de manière à pouvoir atteindre une marge de sécurité encore plus grande dans l'avenir sans sacrifier de médicaments potentiellement bénéfiques. La loi prévoit une série d'évaluations précliniques et cliniques qui doivent être effectuées avant qu'un médicament ne soit approuvé; ce document souligne les aspects particuliers qui doivent être pris en considération dans le cadre de l'évaluation du potentiel hépatotoxique des produits de santé et il contient des recommandations relatives aux évaluations additionnelles qui ne sont pas imposées par la loi à l'heure actuelle. Tel que mentionné précédemment, les principes des tests sont les mêmes pour les produits de santé naturels et les produits biologiques et biotechnologiques, mais les détails peuvent varier.

La méthode résumée en novembre 2000 par un groupe de travail de la FDA dans le document intitulé « Nonclinical assessment of potential hepatotoxicity in man » est une solution raisonnable au problème; elle constitue la base de la présente analyse. Les données présentées dans les tableaux 1-4 sont tirées de ce document du groupe de travail de la FDA.

L'évaluation non clinique du potentiel hépatotoxique des médicaments est effectuée selon une

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

approche par niveaux. Les essais de niveau I consistent en des études de dépistage standard obligatoires pour tous les produits de santé, à moins qu'elles ne puissent être appliquées à un produit donné pour une raison précise. Les essais de niveau II sont des études spécialisées qui servent à caractériser un changement plus en détail ou à examiner une question d'innocuité précise, qu'elle soit clinique ou non. Une catégorie d'études de niveau III est abordée dans l'analyse ci-dessous afin de démontrer la nécessité de recherches approfondies sur certains aspects de l'hépatotoxicité; ces études devraient finir par mener à la mise au point de nouvelles techniques non cliniques pour les animaux de laboratoire.

2.1.1 TYPES D'HÉPATOTOXICITÉ INDUITE PAR UN XÉNOBIOTIQUE

Un grand nombre d'organes cibles différents peuvent subir les effets indésirables de médicaments, mais la toxicité pour le foie est l'une des principales causes de retrait de médicaments. Il existe également de nombreux mécanismes différents par lesquels les médicaments peuvent causer une toxicité hépatique, de même que des systèmes de classification différents. Selon un système mis au point par le Public Health Service des États-Unis en 1979 pour les lésions hépatiques induites par une substance médicamenteuse ou chimique, les lésions en question se divisent en deux catégories. Les **lésions de type I** sont « prévisibles, elles sont dépendantes des doses et du temps, elles se manifestent chez la plupart sinon tous les sujets exposés à des doses appropriées de la substance causale; les lésions peuvent habituellement être reproduites sans difficulté chez l'animal ». Les **lésions de type II** sont « imprévisibles, elles sont indépendantes des doses et du temps, elles se manifestent sporadiquement et ne deviennent souvent apparentes qu'après vérification auprès d'un grand nombre de personnes exposées; les lésions ne peuvent habituellement pas être reproduites chez l'animal » (Plaa, 1991).

Zimmerman (1999) utilise un système de classification semblable basé sur le mécanisme d'action. La catégorie d'agents associée à une **toxicité intrinsèque** présente une forte incidence de toxicité, une dépendance par rapport à la dose et une reproductibilité chez les animaux de laboratoire, alors que les agents de la catégorie associée à une **idiosyncrasie de l'hôte** présentent une faible incidence de toxicité, aucune dépendance par rapport à la dose et généralement aucune reproductibilité chez les animaux de laboratoire. Parmi les morphologies observées par rapport aux deux types de lésions, notons les effets cytotoxiques (nécrose, apoptose, stéatose), les effets cholestatiques (hépatocanaliculaires, canaliculaires, cholangiolaires) et les effets mixtes. Il est faux de dire que les réactions idiosyncrasiques ne présentent pas de dépendance par rapport à la dose, mais il est vrai de dire que la plupart des patients et des animaux ne manifesteront pas de réaction idiosyncrasique à quelque dose que ce soit et, dans la marge thérapeutique étroite de la plupart des médicaments, la dépendance par rapport à la dose peut ne pas être apparente. Toutefois, même dans les limites de la marge thérapeutique, la dépendance par rapport à la dose est souvent apparente dans les effets idiosyncrasiques chez les patients sensibles (Cameron et Ramsey, 1984) et il est évident que l'on peut toujours trouver une dose en deçà de laquelle personne ne présentera de réaction idiosyncrasique.

Voici le principal système de classification qui sera utilisé tout au long du document. Il n'est pas fondé sur des connaissances mécanistes strictes, et il y aura vraisemblablement des médicaments

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

dont le mécanisme chevauchera plus d'une catégorie; le système compte néanmoins un plus grand nombre de catégories qu'auparavant afin de mieux refléter les effets observés. Chaque catégorie présente des aspects cliniques et réglementaires différents.

1. **Toxicité intrinsèque** - L'acétaminophène est un exemple classique. Tel que mentionné ci-dessus, cette forme de toxicité est habituellement détectée par des tests chez l'animal, bien que la sensibilité puisse varier d'une espèce à l'autre. La réaction apparaît généralement très rapidement.
2. **Transaminasémie sans lésion hépatique notable** - Un bon exemple est l'héparine, qui cause souvent l'élévation des transaminases après quelques jours de traitement mais aucune lésion hépatique notable (Dukes et coll., 1984). Les médicaments qui influent sur la synthèse du cholestérol, tels que les statines et l'acide nicotinique, appartiennent également à cette catégorie, car ils entraînent fréquemment l'élévation des transaminases mais rarement une lésion hépatique notable. Le mécanisme par lequel ces agents causent l'élévation des transaminases est inconnu, mais ses caractéristiques portent à croire qu'il s'agit d'un effet biochimique. Généralement, la réaction apparaît rapidement, mais moins que dans le cas d'une toxicité intrinsèque.
3. **Lésion cholestatique** - Ce type de lésion est caractérisé par l'augmentation de la bilirubine conjuguée et de la phosphatase alcaline sans nécrose hépatique. Elle peut posséder les mêmes caractéristiques qu'une toxicité intrinsèque ou une réaction idiosyncrasique. Le motif pour différencier la lésion cholestatique de la toxicité intrinsèque et de la nécrose idiosyncrasique est que ce type de réaction est habituellement entièrement réversible et, par conséquent, relativement bénin. Cela est certainement vrai pour l'action cholestatique des hormones. Cependant, pour certains agents comme la terbinafine, les lésions ne sont pas aussi facilement réversibles; elles sont souvent accompagnées de signes de lésions hépatocellulaires (Gupta et coll., 1998). Les caractéristiques de ce dernier exemple portent à croire qu'il s'agit d'une réaction à médiation immunitaire; son apparition est tardive, elle est hautement idiosyncrasique et le médicament forme un conjugué de glutathion réactif qui devrait se concentrer dans les voies biliaires (Iverson et Utrecht, 2001).
4. **Toxicité mitochondriale** - L'insuffisance hépatique induite par la fialuridine constitue un exemple probant de l'importance des mitochondries dans la fonction hépatique. Dans le cas de la fialuridine, les lésions sont dues à l'inhibition de la synthèse de l'ADN mitochondrial (McKenzie et coll., 1995). Ce type de toxicité peut être intrinsèque, comme pour la fialuridine, ou idiosyncrasique, comme cela semble être le cas pour la tacrine. On a aussi observé que la tacrine entraîne une diminution de l'ADN mitochondrial et qu'elle est associée à une forte incidence de concentrations élevées de transaminases, mais cet effet est réversible et la tacrine mène rarement à une insuffisance hépatique (Mansouri et coll., 2003). Les lésions peuvent également être causées par l'inhibition de la bêta-oxydation des acides gras et la séquestration de la CoA, entraînant

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

habituellement un tableau histologique de stéatose microvésiculaire. Cela semble jouer un rôle dans l'hépatotoxicité induite par l'acide valproïque; cependant, d'autres médicaments tels que le salicylate ont des effets métaboliques similaires, mais ils ne produisent pas d'hépatotoxicité notable, sauf chez les enfants atteints d'une infection virale. L'acide valproïque et les AINS qui causent une hépatotoxicité grave, tels que le diclofénac, forment des métabolites réactifs qui peuvent intervenir dans le mécanisme des réactions plus graves (Tang et Abbott, 1996).

5. **Nécrose hépatique idiosyncrasique** - La plupart des médicaments qui ont dû être retirés en raison de leur hépatotoxicité causent une nécrose hépatique idiosyncrasique. Comme il est important de trouver une manière plus efficace de détecter ces réactions et de les distinguer des autres types d'hépatotoxicité, cet aspect sera abordé en détail dans le présent document. Les réactions apparaissent plus d'une semaine après le début du traitement, à moins que le patient n'ait déjà été exposé au médicament. L'apparition des réactions vient plus rapidement à la reprise de l'administration du médicament. Ces caractéristiques portent à croire que ces réactions sont à médiation immunitaire, bien qu'il existe peu de preuves concluantes à cet sujet. De plus, aucune méthode fiable n'a encore été mise au point pour estimer le risque de telles réactions.

Les produits biotechnologiques, tels que les interférons et l'inflximab, peuvent également avoir des effets indésirables sur le foie, mais les mécanismes de ces effets sont mal définis et ils pourraient être très différents de ceux qui interviennent dans l'hépatotoxicité des molécules plus petites.

2.1.2 RÔLE DES MÉTABOLITES RÉACTIFS

Il existe une grande quantité de preuves indirectes appuyant la thèse que ce sont les métabolites chimiquement réactifs d'un produit de santé plutôt que le produit en soi qui, dans la plupart des cas, sont responsables des réactions idiosyncrasiques à médiation immunitaire (Utrecht, 2003). L'hypothèse sur laquelle on se fonde depuis des années pour associer les métabolites réactifs aux réactions à médiation immunitaire est l'hypothèse de l'haptène, selon laquelle un métabolite réactif se lie par covalence aux protéines, rend ces protéines « étrangères » et, dans certains cas, entraîne une réponse immunitaire pathogène (Utrecht, 1999). Une autre hypothèse qui a été avancée plus récemment est l'hypothèse du danger, selon laquelle le principal stimulus qui provoque une réponse immunitaire serait le danger auquel est exposé un organisme plutôt que la nature « étrangère » des agents (Seguin et Utrecht, 2003). Si l'on applique cette hypothèse aux réactions idiosyncrasiques aux produits de santé, on en arrive à la conclusion que les lésions cellulaires directes causées par les métabolites réactifs ou d'autres effets biochimiques du médicament pourraient servir de signal de danger. Encore plus récemment, on a recueilli des preuves que les médicaments peuvent activer les lymphocytes T au moyen d'une interaction directe mais réversible avec le complexe récepteur T/CMH (Pichler, 2002); il n'a toutefois pas été démontré qu'une telle interaction peut provoquer une réponse immunitaire. Il existe des exemples à l'appui de chacune des hypothèses et, pour l'instant, on ne sait pas vraiment quelle propriété des métabolites réactifs est importante dans le mécanisme des réactions

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

idiosyncrasiques aux produits de santé. Il est possible que la formation d'haptène et les lésions cellulaires soient toutes deux en cause et que leur rôle varie en fonction des médicaments.

Si les métabolites réactifs sont responsables de la plupart des réactions idiosyncrasiques, il devrait être possible de prévenir ces réactions en prévenant la formation de ces métabolites. Cependant, les nouveaux outils d'analyse ont permis de constater que presque tous les produits de santé forment au moins quelques métabolites réactifs. On n'a pas encore établi le lien exact entre la quantité de métabolites réactifs produits et le risque qu'un médicament provoque des réactions idiosyncrasiques, étant donné qu'il est impossible de quantifier la liaison covalente dans l'organe cible de la toxicité chez l'humain. Cependant, les médicaments puissants administrés à des doses de 10 mg/jour ou moins sont rarement associés à une forte incidence de réactions idiosyncrasiques (Utrecht, 1999). Ceci semblerait indiquer que, même si un produit de santé réussit à former un métabolite réactif, la quantité totale qui peut être formée par une dose est limitée, ce qui restreint par le fait même le risque de réactions idiosyncrasiques. Certains types de métabolites réactifs sont probablement plus « dangereux » que d'autres, et certains groupes fonctionnels chimiques impliqués dans un cycle rédox, tels que les arylamines, sont habituellement associés à une forte incidence de réactions idiosyncrasiques (Utrecht, 1999). Cependant, tant que nous ne serons pas davantage fixés sur le rôle que les métabolites réactifs jouent dans le mécanisme des réactions idiosyncrasiques, il sera difficile de bien interpréter les données concernant la formation des métabolites réactifs et la liaison covalente. Malgré ces inconnues, il est probable qu'en évitant les produits qui forment des quantités appréciables de métabolites réactifs, on obtiendrait des produits de santé plus sûrs (Evans et coll., 2004).

2.1.3 BIOMARQUEURS

Même si les produits de santé qui forment des métabolites réactifs ne sont pas tous associés à une forte incidence d'hépatotoxicité idiosyncrasique, des changements biochimiques pourraient être utilisés comme biomarqueurs pour prédire lesquels sont effectivement associés à une incidence élevée. De plus, certains types d'hépatotoxicité, telle que celle causée par la fialuridine, ne sont pas associés à des métabolites réactifs. Il se pourrait que certains cas de nécrose hépatique idiosyncratique ne soient pas attribuables à des métabolites réactifs, mais cela n'a pas encore été démontré. Il importe donc au plus haut point de chercher de nouveaux biomarqueurs pouvant prédire l'hépatotoxicité. De nouvelles méthodes de dépistage (p. ex. puces à ADN) pourraient aider à la mise au point de nouveaux biomarqueurs.

2.2 ÉVALUATION PRÉCLINIQUE DE MÉDICAMENTS

2.2.1 ÉTUDES IN VITRO

Il serait utile d'avoir des tests in vitro capables de prédire le risque de réactions idiosyncrasiques, du moins en attendant de mieux connaître les mécanismes en jeu, mais il est peu probable qu'ils seraient meilleurs que les tests in vivo existants. Il y a toutefois deux exceptions à signaler. L'une est l'utilisation de tests in vitro pour détecter la production de métabolites réactifs. Si l'hypothèse voulant que la plupart des réactions idiosyncrasiques soient dues à des métabolites réactifs est vraie, l'élimination des candidats-médicaments qui produisent des quantités élevées

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

de métabolites réactifs ferait baisser l'incidence des réactions idiosyncrasiques. En prévoyant les voies métaboliques probables et en cherchant à prédire si celles-ci mèneront à des espèces réactives, on aidera à orienter les études in vitro. Un examen précoce des voies métaboliques peut également fournir des indices concernant la production de métabolites réactifs. L'autre fonction importante des tests in vitro est l'étude du mécanisme des effets biologiques observés in vivo.

2.2.1.1 Métabolites réactifs

2.2.1.1.1 Détection des composés conjugués de glutathion

L'une des principales voies de détoxification pour les métabolites réactifs est la conjugaison avec le glutathion. Une méthode simple de détection de ces métabolites consiste donc à chercher des composés conjugués de glutathion. On y parvient facilement en incubant un candidat-médicament avec des microsomes hépatiques en présence de glutathion, puis en procédant à une analyse par couplage chromatographie liquide haute performance-spectrométrie de masse (CL/SM/SM) afin de trouver des produits qui se fragmentent avec la perte neutre de 129 unités de masse, qui est caractéristique des composés conjugués de glutathion (Evans et coll., 2004). Toutefois, les métabolites réactifs ne forment pas tous des composés conjugués de glutathion stables, et cette méthode ne permettra donc pas de détecter tous les métabolites réactifs. De plus, certains métabolites réactifs passent par des voies qui comportent plusieurs échelons, et les intermédiaires peuvent ne pas être produits en quantité suffisante dans un système in vitro.

2.2.1.1.2 Détermination de la liaison covalente

Une autre caractéristique des métabolites réactifs électrophiliques est leur réaction avec les protéines et d'autres macromolécules (Evans et coll., 2004). La liaison covalente peut être détectée au moyen d'études de liaison en utilisant un médicament radiomarqué. Les études de liaison covalente peuvent être effectuées avec des microsomes hépatiques ou des hépatocytes. Bien que la plupart des métabolites réactifs soient produits par le cytochrome P450, d'autres enzymes peuvent également intervenir. Ainsi, les hépatocytes ont l'avantage de comporter plusieurs enzymes métaboliques qui sont absentes des microsomes et qui pourraient participer à la formation de métabolites réactifs, permettant du même coup de détecter une liaison covalente ayant échappé à un système microsomique. Les hépatocytes contiennent aussi des enzymes de détoxification qui diminuent les liaisons covalentes et, par le fait même, pourraient donner un portrait plus fidèle des liaisons covalentes in vivo que les microsomes hépatiques. On ne peut pas effectuer d'études de liaison covalente chez l'humain, mais on peut utiliser des hépatocytes humains, qui pourraient donner une meilleure idée des liaisons covalentes chez l'humain que les liaisons in vivo chez l'animal.

2.2.1.1.3 Inhibition du cytochrome P450 basée sur le mécanisme

Bien des métabolites réactifs sont si réactifs qu'ils se lient par covalence presque exclusivement avec l'enzyme qui les a formés, habituellement le cytochrome P450. Ceci peut entraîner l'inactivation de l'enzyme, qui à son tour peut occasionner des interactions médicamenteuses qui

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

constitueraient une propriété non souhaitée pour un médicament. En outre, comme dans le cas de l'acide tiénilique (Lopez et coll., 1993; Koenigs et coll., 1999), ceci peut entraîner une réponse immunitaire contre le P450 qui provoque une nécrose hépatique.

Par conséquent, les analyses des candidats-médicaments devraient comprendre des tests visant à détecter l'inhibition du P450 basée sur le mécanisme. La caractéristique la plus couramment utilisée pour différencier l'inhibition basée sur le mécanisme de l'inhibition compétitive est le temps d'absorption (Lin, 2000). L'inhibition compétitive est pratiquement instantanée, tandis que l'inhibition basée sur le mécanisme, qui découle de l'accumulation de métabolites réactifs liés au P450, est graduelle.

2.2.1.1.4 Études mécanistes in vitro de niveau II

Si on détecte la présence de métabolites réactifs durant des études in vitro ou des études in vivo ultérieures, il faut mener des études de suivi afin de mieux évaluer le potentiel hépatotoxique des métabolites réactifs. Ces études devraient notamment viser à déterminer les métabolites réactifs en question, la quantité de métabolites réactifs produits, les enzymes à l'origine de la formation des métabolites réactifs et la réactivité chimique des métabolites réactifs. Des études in vivo plus poussées seraient également nécessaires (voir la section ci-dessous).

2.2.2 ÉTUDES ANIMALES IN VIVO

2.2.2.1 Généralités

Les études non cliniques ont pour but de déceler et d'évaluer le potentiel hépatotoxique d'un produit de santé dans des modèles/études pertinents couvrant la gamme des schémas thérapeutiques dans des essais cliniques. La détection de l'hépatotoxicité se fait principalement au moyen d'une évaluation de la pathologie clinique et morphologique mesurée à intervalles multiples dans des études non cliniques. En présence d'hépatotoxicité, l'évaluation doit déterminer les changements et leur importance, fournir une CSEO (concentration sans effet observé) et une CSENO (concentration sans effet nocif observé) et déterminer le mécanisme ou la pathogenèse de la lésion, de manière qu'on puisse énoncer un risque lié au développement et une recommandation de surveillance en vue d'usages cliniques futurs.

Les études toxicologiques de niveau I, qui sont effectuées sur des modèles animaux standard, utilisent des multiples de dose et de durée supérieurs à ceux envisagés pour les essais cliniques et le traitement de la population de patients proposée (c'est ce qu'on appelle les études de toxicité subchronique et chronique). Dans chaque étude non clinique chez l'animal, on sélectionne des doses multiples pour produire une toxicité limitant la posologie et une CSEO. Il importe aussi de déterminer une CSENO. L'évaluation du risque lié à un effet toxique donné chez l'humain se fonde habituellement sur la marge de sécurité du composé, c'est-à-dire le rapport entre la CSENO chez l'espèce la plus sensible et la dose thérapeutique envisagée. Dans les études non cliniques de niveau I, on évalue un vaste éventail de paramètres à différents moments afin d'assurer la détection et la caractérisation des altérations hépatiques.

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

On ne traitera pas en détail des études et des tests de niveau II, étant donné qu'ils peuvent varier beaucoup suivant la question examinée. Ces études visent à décrire le plus fidèlement possible le mécanisme de toxicité afin qu'on puisse le classer dans l'une des cinq catégories décrites à la section 2.1.1. Par exemple, la présence d'une stéatose microvésiculaire peut être interprétée comme un signe de toxicité mitochondriale; d'autres études devraient être menées pour vérifier cette hypothèse. Des études de suivi chez l'humain aideraient à déterminer si cet effet est propre à l'espèce et à évaluer le risque pour l'humain. Enfin, l'analyse traitera aussi d'une catégorie d'études de niveau III dans le but de mettre en évidence la nécessité d'intensifier les recherches sur des sujets spécifiques concernant l'hépatotoxicité. Le but de ce document est de favoriser la mise au point d'autres méthodes non cliniques chez des animaux de laboratoire qui auraient le potentiel de signaler des problèmes hépatobiliaires éventuels dans de futurs contextes cliniques.

2.2.2.2 Études de niveau I

2.2.2.2.1 Élimination des médicaments

Des études approfondies sur le devenir des produits dans l'organisme (y compris l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion) sont essentielles pour l'évaluation non clinique d'un candidat-médicament nouveau avant son utilisation dans le cadre d'essais cliniques. Les profils de métabolisme (ou de biotransformation) et de distribution dans les tissus devraient être aussi complets que possible et comprendre une caractérisation des métabolites traces. Les études sur le métabolisme sont effectuées sur des espèces de rongeurs et de non-rongeurs au moyen de schémas posologiques à dose unique et à doses répétées. Il convient de mener les expériences à la fois sur les animaux jeunes et adultes, mâles et femelles. Lorsque du matériel marqué au traceur est disponible, il convient de l'administrer aux animaux entiers et aux tissus prélevés et fractionnés au moment du sacrifice, et de procéder à une analyse en vue de vérifier la distribution de la radioactivité; il faut en particulier vérifier la présence d'une liaison covalente ainsi que la formation d'adduits. Les autoradiographies quantitatives du corps entier peuvent également fournir de l'information utile. Enfin, il convient d'effectuer des études toxicocinétiques appropriées en parallèle avec les tests toxicologiques non cliniques standard afin de faciliter l'interprétation des données (p. ex. concentrations plasmatiques) et d'établir la pertinence par rapport à des situations cliniques potentielles (p. ex. marges de sécurité relatives).

2.2.2.2.2 Espèces et échéancier

Les évaluations non cliniques d'éventuels effets biologiques indésirables comportent habituellement l'administration de l'agent testé à deux espèces d'animaux de laboratoire (un rongeur et un non-rongeur, le plus souvent un chien ou un singe), durant des périodes et à des doses multiples excédant celles qui sont envisagées pour les essais cliniques. La durée des études toxicologiques non cliniques est généralement de six mois chez le rat et de neuf mois chez le chien ou le singe. La réversibilité de la toxicité est évaluée chez des animaux placés dans des groupes à dose élevée et des groupes témoins qui sont laissés sans traitement pendant deux à quatre semaines de plus. Ceci se rattache à des études d'une durée d'un à trois mois. Toutefois, la durée de la période de réversibilité et des études non cliniques auxquelles elle se rapporte peut varier en fonction de nombreux facteurs, dont le délai nécessaire pour induire l'altération

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

hépatique et le délai prévu pour démontrer la réversibilité. Certains médicaments peuvent nécessiter des tests non cliniques additionnels sur des modèles animaux spéciaux qui reflètent plus fidèlement les voies métaboliques des humains ainsi que leur sensibilité à certaines classes de substances hépatotoxiques. La durée des études non cliniques dépend de multiples facteurs, notamment : a) la durée et le schéma posologique des essais cliniques; b) la structure chimique du médicament et sa relation avec des entités toxiques ou des risques connus; et c) les principes directeurs émanant de la réglementation. Le choix d'une, de deux ou de plusieurs espèces animales dépend de ce qui suit : a) l'utilité du modèle animal pour prédire le potentiel toxique chez l'humain et b) les principes directeurs émanant de la réglementation. Les études non cliniques de niveau I sont effectuées sur des animaux normaux, l'hypothèse étant que le potentiel hépatotoxique peut ensuite être extrapolé à la fois aux humains normaux et aux humains de santé déficiente.

2.2.2.2.3 CSENO

L'objet premier des études non cliniques à doses répétées est de déterminer la toxicité pour l'organe cible et, sur la base de cette information, de mettre fin au développement du composé ou d'assurer un contrôle des toxicités possibles dans des études ultérieures chez l'humain. Le foie est un organe cible très important, tant pour le dépistage précoce que pour les études non cliniques d'innocuité à doses répétées menées à l'appui d'essais cliniques, mais il n'est pas le seul. Les études non cliniques à doses répétées sont conçues pour favoriser l'examen de plusieurs organes cibles. De plus, des doses élevées sont intentionnellement prévues dans la conception de ces études pour accroître la probabilité d'apparition de signes de toxicité organique imminente, dans la mesure où le taux de létalité est maintenu à un minimum (habituellement moins de 10 %). L'utilisation de doses moindres et l'établissement de CSEO ou CSENO servent à interpréter la pertinence des observations toxicologiques par rapport à l'utilisation éventuelle de l'agent dans des essais cliniques puis chez des patients. Si des signes d'hépatotoxicité se manifestent au cours de ces études, il peut alors être nécessaire d'effectuer des études non cliniques distinctes chez les mêmes espèces ou d'autres espèces en vue de mieux caractériser les lésions hépatiques observées et les rapports dose-réponse et temps-réponse qui sont à l'origine de leur apparition.

2.2.2.2.4 Paramètres toxicologiques et interprétation

Les paramètres de niveau I utilisés pour la détection des altérations hépatiques sont : a) la pathologie clinique, b) la pathologie morphologique, c) l'induction et l'inhibition enzymatiques, et d) les observations en phase vivante (tableau 1). Ces paramètres sont déterminés à des étapes de l'étude qui permettent de déceler les altérations hépatiques aiguës, chroniques, persistantes, transitoires et/ou réversibles. Les évaluations de la pathologie clinique et de la pathologie morphologique sont la norme d'excellence pour la détection de l'hépatotoxicité chez les animaux, chacune étant le complément de l'autre et chacune ayant ses avantages (Zimmerman, 1999; Plaa et Charbonneau, 2001). L'analyse de coupes du foie par microscopie photonique est absolument essentielle. Des évaluations de niveau II additionnelles peuvent être effectuées au moyen de la pathologie ultrastructurale, de la morphométrie, de colorations histologiques spéciales ou de méthodes de détection d'anticorps. Le type de lésions cellulaires, la présence

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

d'infiltrats cellulaires et la présence de cellules nécrotiques et/ou apoptotiques doivent tous être évalués. Il est important d'exclure les autres causes de lésion ou de maladie du foie.

L'histopathologie ne permet pas de déterminer si une hépatopathie observée dans des études non cliniques chez l'animal entraînera une toxicité intrinsèque ou idiosyncrasique chez l'humain, mais elle peut fournir de l'information utile concernant la nature de la lésion.

2.2.2.3 Études de niveau II

2.2.2.3.1 Évaluation des métabolites réactifs

Si les études *in vitro* révèlent la formation de métabolites réactifs, il importe d'effectuer des études *in vivo* pour caractériser davantage ces métabolites. De plus, si des signes d'hépatotoxicité sont observés dans des études *in vivo* de niveau I, ils pourraient être dus à des métabolites réactifs; or, certains métabolites réactifs ne peuvent pas être détectés par des études *in vitro*. Par conséquent, si des signes d'hépatotoxicité se manifestent, il faut mener des études *in vivo* de liaison covalente, même si aucun signe de liaison covalente n'a été détecté *in vitro*. Les études de liaison covalente doivent comparer le degré de liaison *in vitro* et *in vivo*, établir les différences interspèces et interindividuelles sur le plan de la formation de métabolites réactifs et mesurer le risque que d'autres médicaments ou polymorphismes génétiques influent sur la production et/ou la détoxification des métabolites réactifs.

La formation de métabolites réactifs a des répercussions sur la toxicité tant intrinsèque qu'idiosyncrasique. Il est peut-être possible d'induire une toxicité intrinsèque dans un modèle animal en déclenchant la voie menant à un métabolite réactif ou en inhibant une voie de détoxification, mais si l'effet indésirable qui survient chez l'humain est idiosyncrasique, cette stratégie pourrait ne pas reproduire la toxicité efficacement. Si plus d'un métabolite réactif est produit, on pourrait peut-être déterminer lequel est à l'origine de la toxicité dans un modèle animal en manipulant les voies en cause et en vérifiant l'effet de cette manipulation sur la toxicité.

2.2.2.3.2 Interprétation des données relatives à la formation des métabolites réactifs

On a émis l'hypothèse que si la concentration de métabolites réactifs est inférieure à 50 pmol/mg de protéines hépatiques, il est peu probable qu'elle soit significative (Baillie, 2003; Evans et coll., 2004); cependant, d'autres caractéristiques sont aussi importantes. Par exemple, les différences entre les liaisons covalentes *in vivo* et *in vitro* fournissent des indices utiles de l'efficacité de la détoxification *in vivo*. En outre, les comparaisons entre humains et animaux peuvent aider à évaluer la toxicité chez l'humain.

Il n'existe pas de test unique permettant de détecter tous les métabolites réactifs possibles, et chaque test peut être associé à des faux négatifs ou à une surestimation de la formation de métabolites réactifs chez l'humain. Par exemple, les radicaux libres soustraient habituellement un atome d'hydrogène et ils provoquent d'autres réactions de radicaux libres, mais ils ne forment généralement pas de composés conjugués de glutathion ni de liaison covalente. Comme il a déjà été indiqué, même si les métabolites réactifs peuvent être associés à une toxicité, notamment une

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

hépatotoxicité idiosyncrasique, leur rôle exact demeure inconnu et il pourrait fort bien varier en fonction des effets indésirables. De plus, les effets indésirables peuvent être idiosyncrasiques en raison de la variabilité des caractéristiques de la réponse immunitaire et des différences interindividuelles, qui entraînent une réaction idiosyncrasique par le biais d'un mécanisme intrinsèque. Ces phénomènes peuvent être difficiles à distinguer.

Malgré les effets indésirables potentiels associés aux métabolites réactifs, bien des médicaments qui produisent des métabolites réactifs sont tout à fait sûrs. Si un métabolite réactif est décomposé de façon très efficace par le glutathion, il est peu probable qu'il engendre une toxicité, sauf s'il est produit en quantité excessive pour ce système conjugué. La formation d'un composé conjugué du glutathion ne veut donc pas nécessairement dire que le médicament est dangereux. Toutefois, des problèmes pourraient survenir si le patient présente des concentrations peu élevées de glutathion, que ce soit en raison de facteurs génétiques ou pathologiques. La prise de plusieurs médicaments peut également contribuer à abaisser les concentrations de glutathion. Par conséquent, bien que la formation d'un composé conjugué du glutathion ne veuille pas nécessairement dire que le médicament entraînera une incidence élevée d'effets indésirables, elle devrait être examinée plus à fond. Comme il est également très courant de trouver un certain degré de liaison covalente dans des médicaments qui sont tout à fait sûrs, il faut se demander quel degré est acceptable. Une concentration de 50 pmol/mg de protéines microsomiques a été proposée (Baille, 2003), mais il n'y a pas de données fiables confirmant qu'il s'agit d'un seuil approprié. Toute décision concernant le sort d'un candidat-médicament qui forme un métabolite réactif doit tenir compte non seulement de la quantité formée, mais aussi de sa structure et de ses propriétés. Il faut également tenir compte de bien d'autres facteurs, tels que l'usage clinique envisagé pour le médicament, la comparaison avec d'autres médicaments de la même classe ainsi que la facilité avec laquelle on peut modifier la structure du médicament pour éliminer la formation du métabolite. Cela étant dit, en raison des nombreux effets indésirables qui y sont actuellement associés, la formation de grandes quantités de métabolites réactifs doit être considérée comme un désavantage.

2.2.2.3.3 Excrétion des colorants

Pour évaluer l'excrétion biliaire, il faudrait entreprendre des expériences de clairance plasmatique avec des substances chimiques anioniques administrées par voie intraveineuse. Les agents les plus utiles sont le bromesulfonephtaléine (BSP) et le vert d'indocyanine. Ces tests peuvent être effectués sur des rats, mais ils conviennent particulièrement aux chiens ou aux primates non humains conscients (Plaa et Charbonneau, 2001). La rétention plasmatique est habituellement le paramètre mesuré, mais il existe des techniques permettant de déterminer l'excrétion biliaire maximale et la capacité de stockage relative avec le bromesulfonephtaléine.

2.2.2.3.4 Fonction mitochondriale

Tel que mentionné précédemment, les décès associés à la fialuridine ont mis en évidence l'importance des mitochondries dans la fonction hépatique. Il existe d'autres médicaments, tels que l'acide valproïque, dont les effets mitochondriaux semblent jouer un rôle important dans le mécanisme des réactions idiosyncrasiques et pour lesquels les mitochondries sont essentielles au

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

contrôle de l'apoptose (Kaplowitz, 2002). Dans le cas de la nécrose centrolobulaire produite par le 1,1-dichloroéthylène chez la souris, on a constaté que le dysfonctionnement mitochondrial était une lésion biochimique d'apparition précoce (Martin et coll., 2003). De plus, avec certains médicaments, on peut voir apparaître des dommages mitochondriaux entraînant une perturbation de l'oxydation des acides gras et une stéatose microvésiculaire (Zimmerman, 1999; Kaplowitz et DeLeve, 2003; Lee, 2003; Farrell, 2003). Ces exemples mettent en lumière le besoin d'évaluer la fonction mitochondriale dans certaines circonstances. Chez le rat, la libération dans le plasma des enzymes ornithine carbamyl transférase (OCT) et glutamate déshydrogénase (GDH), normalement présentes dans la mitochondrie hépatique, peut être un indicateur sensible d'une dysfonction hépatique générale (Plaa et Charbonneau, 2001). De plus, les paramètres de la respiration mitochondriale (consommation d'oxygène, respiration activée par le glutamate et la succinate) peuvent être évalués dans la mitochondrie hépatique de rongeurs traités avec des substances hépatotoxiques spécifiques (Bernardi et coll., 1999). La liaison covalente à des fractions subcellulaires hépatiques, dont la mitochondrie, peut être évaluée chez des animaux ayant reçu un médicament radiomarqué. La perte de potentiel membranaire peut être évaluée à l'aide de colorants fluorescents tels que le JC-1 et la safranine. La toxicité mitochondriale peut être attribuable à des lésions de l'ADN mitochondrial, et on a pu déterminer que des médicaments tels que les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse font diminuer les concentrations d'ADN mitochondrial (Pessayre et coll., 1999). On a proposé d'utiliser un test d'exhalaison ¹⁴C-méthionine pour évaluer la fonction mitochondriale chez l'humain, mais ce test doit d'abord être validé (Spahr et coll., 2001; Spahr et coll., 2003).

2.2.2.3.5 Profils d'acide biliaire

Dans le passé, on a utilisé les acides biliaires comme indicateurs de la fonction hépatique avec divers types d'hépatotoxicité induite par des substances chimiques (Plaa et Charbonneau, 2001). Ce test fournit un diagnostic de dysfonction hépatocellulaire (plus que l'ALT), mais non un diagnostic définitif de la nature de l'hépatotoxicité. Le recours récent à la spectrométrie de masse en tandem avec l'électronébulisation (Perwaiz et coll., 2001) permet non seulement de mesurer la concentration totale d'acides biliaires dans les liquides biologiques, mais également de déterminer de manière exacte les divers acides biliaires, et, par le fait même, d'évaluer les profils d'acides biliaires qui pourraient avoir des liens spécifiques avec la toxicité hépatique. Il importe d'effectuer des analyses de laboratoire portant sur les profils d'acides biliaires associés à différentes lésions hépatiques induites par des substances chimiques afin de définir les caractéristiques des profils de toxicité normaux/anormaux, car cela pourrait faciliter l'évaluation de l'hépatotoxicité dans l'avenir.

2.2.2.4 Études de niveau III

2.2.2.4.1 Conséquences de la réparation tissulaire

Les processus de réparation tissulaire de phase primaire et de phase secondaire et leurs interactions pourraient jouer un plus grand rôle dans les manifestations de l'hépatotoxicité (Mehendale, 1991). On a mis au point un modèle en deux étapes pour l'hépatotoxicité induite par une substance chimique : la première étape consiste à amorcer le processus et à infliger la

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

lésion, tandis que la deuxième étape mène au rétablissement ou à l'évolution vers une lésion massive, suivant les effets de la substance toxique sur la régénération cellulaire (l'intensification mènerait au rétablissement et l'inhibition mènerait à la lésion massive). L'évaluation des événements de la deuxième étape pourrait contribuer à éclaircir l'hépatotoxicité de certains composés.

La découverte par Mehendale et ses collègues (1991) des effets des processus de réparation tissulaire de phase primaire et de phase secondaire - et de leurs interactions - sur les manifestations de l'hépatotoxicité induite par des substances chimiques (tétrachlorure de carbone, thioacétamide, trichloroéthylène) est une révélation étonnante. Ces chercheurs ont proposé un modèle en deux étapes pour l'hépatotoxicité induite par une substance chimique. La première étape consisterait à amorcer le processus et à infliger la lésion; la deuxième étape mènerait au rétablissement ou à l'évolution vers une lésion massive, suivant les effets de la substance toxique sur la régénération cellulaire (l'intensification mènerait au rétablissement et l'inhibition mènerait à la lésion massive). Le modèle en deux étapes ajoute aux concepts existants du processus global de lésions hépatiques de manière très significative, particulièrement sur le plan des interactions. Le fait a) que les éléments du processus soient applicables à un certain nombre de substances hépatotoxiques, b) qu'ils semblent quantifiables et c) qu'ils soient conformes aux critères de la dépendance par rapport à la dose (dont la manifestation d'un seuil) contribue sensiblement à confirmer leur importance. Un examen beaucoup plus approfondi des aspects biochimiques et moléculaires de ces phénomènes, notamment de l'expression génétique, devrait sans doute faire progresser grandement la connaissance de l'hépatotoxicité induite par des substances chimiques et pourrait mener à de nouveaux tests prédictifs.

2.2.2.4.2 Apoptose et nécrose

La mort cellulaire peut être l'aboutissement de deux processus : l'apoptose et la nécrose (Zimmerman, 1999; Kaplowitz et DeLeve, 2003). Ces deux processus présentent des caractéristiques histologiques distinctives. Les lésions de la membrane cellulaire sont importantes dans la pathogenèse de la nécrose; le réticulum endoplasmique semble y contribuer également. Les mitochondries jouent un rôle central (Bernardi et coll., 1999) à la fois dans l'apoptose et la nécrose, par l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondrial (PTPM). Cette ouverture entraîne un œdème et un découplage mitochondrial qui, s'il n'est pas contrôlé, mène à la nécrose. L'ouverture transitoire du PTPM cause un œdème et la rupture de la membrane mitochondriale externe qui entraîne la libération de cytochromes c, lesquels activent la cascade de caspases et amorcent l'apoptose. La libération de cytochromes c dans le cytosol est un marqueur de perturbations mitochondriales. La fermeture du PTPM garantit la mort cellulaire par apoptose plutôt que par nécrose. L'apoptose peut s'observer dans des coupes tissulaires histologiques. Les changements morphologiques caractéristiques comprennent la condensation et l'agrégation de la chromatine contre la membrane nucléaire ainsi que la fragmentation nucléaire. On peut également évaluer l'apoptose par la mesure des activités enzymatiques des caspases, par la coloration immunohistochimique pour les enzymes ainsi que par le Western blot. Zimmerman (1999) signale que « l'importance relative de la nécrose et de l'apoptose dans l'expression de

lésions hépatiques reste à être éclaircie ». Il faudra chercher à mieux comprendre leur influence sur les lésions hépatiques, tant aiguës que chroniques (Kaplowitz, 2002).

2.2.2.4.3 Transport transmembranaire

Les protéines spécialisées qui transportent les composantes essentielles de la bile (acides biliaires, phospholipides, bilirubine et médicaments) et qui font partie de la superfamille des transporteurs ABC (*ATP-binding cassette*) retiennent énormément l'attention des chercheurs. Ces protéines transportent leurs substrats aux dépens de l'ATP contre un gradient de concentration à forte pente et protègent les cellules hépatiques contre les effets toxiques de fortes concentrations de leurs substrats. Les transporteurs ABC les mieux caractérisés sont notamment : la protéine liée à la multirésistance médicamenteuse (MDR1, nomenclature HUGO, ABCB1 utilisée pour divers médicaments), la protéine 3 liée à la multirésistance médicamenteuse (MDR3, ABCB4, pour les phospholipides), la MRP2 (ABCC2, MRP2, pour la bilirubine) et la pompe d'exportation des sels biliaires (SPGP, ABCB11). Les facteurs qui interrompent ou réduisent l'activité de ces protéines entraînent la cholestase, et les mutations observées dans ces transporteurs sont à l'origine de troubles héréditaires. Il faudrait disposer de connaissances beaucoup plus poussées pour déterminer le rôle de ces protéines dans les lésions hépatiques induites par des substances chimiques (Wang et coll., 2001; Ferenci et coll., 2002; Pauli-Magnus et Meier, 2003; Wang et coll., 2003). Il faudrait notamment se pencher sur ce qui suit : l'identification de transporteurs nouveaux dans les cellules hépatiques, l'activation de ces transporteurs par les récepteurs nucléaires d'hormones, la relation entre l'hépatopathie acquise et chronique et les transporteurs ABC, leur rôle dans la survie des cellules, la mise au point d'anticorps et les techniques nécessaires pour la détermination des transporteurs ABC et des récepteurs nucléaires d'hormones.

2.2.2.4.4 Nouveaux biomarqueurs

Même si les tests non cliniques sont poussés, le nombre de paramètres biochimiques qui sont contrôlés est assez limité et la valeur prédictive de ceux-ci est loin d'être idéale. Il faudrait trouver de nouveaux biomarqueurs mieux en mesure de prédire la capacité d'un candidat-médicament de provoquer une hépatotoxicité. Si l'hypothèse du danger joue un rôle dans l'induction d'une réponse immunitaire, un type de biomarqueur possible serait la réaction au stress cellulaire (p. ex. induction de quinone réductase ou de glutathion transférase). Ces enzymes sont contrôlées par l'élément de la réponse antioxydante et sont induites par le stress oxydatif. Les protéines de choc thermique et autres protéines de stress sembleraient des candidates naturelles, mais la majeure partie des stimuli qui induisent la synthèse de ces protéines sont plus extrêmes que la plupart des médicaments associés à des effets médicamenteux idiosyncrasiques.

La technologie des puces à ADN a le potentiel d'évaluer la capacité de nombreux biomarqueurs potentiels différents de prédire l'hépatotoxicité. Elle tend cependant à demeurer plutôt insensible à la PCR quantitative. De plus, il y a probablement des différences majeures entre les profils des biomarqueurs associés à différents médicaments - même les médicaments causant des types similaires de toxicité - et il faudra poursuivre les travaux en vue de déterminer la gamme

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

complète de ces profils. Il est également raisonnable de penser que bien des types de changements, en particulier ceux associés aux effets médicamenteux idiosyncrasiques à médiation immunitaire, ne peuvent pas être reproduits *in vitro* et qu'il faudra des études *in vivo*. Ces études ne font pas actuellement partie des tests courants, mais il faudrait réunir cette information dans le cas des candidats-médicaments nouveaux afin de vérifier quels profils de changement biochimique sont associés à des mesures de toxicité standard. Au début, il sera impossible d'évaluer de façon exacte la signification des changements observés, mais ce ne sera que la première étape d'un long processus.

Les protéines spécialisées qui transportent les composantes essentielles de la bile (acides biliaires, phospholipides) et qui font partie de la superfamille des transporteurs ABC (*ATP-binding cassette*) retiennent énormément l'attention des chercheurs. Ces protéines transportent leurs substrats aux dépens de l'ATP contre un gradient de concentration à forte pente et protège les cellules hépatiques contre les effets toxiques de fortes concentrations de leurs substrats. Les transporteurs ABC les mieux caractérisés sont notamment : la protéine liée à la multirésistance médicamenteuse (ABCB1, nomenclature HUGO, MDR1 utilisée pour divers médicaments), la protéine 3 liée à la multirésistance médicamenteuse (ABCB4, MDR3, pour les phospholipides), la pompe d'exportation des sels biliaires (pour les sels biliaires) et la MRP2 (ABCC2, MRP2, pour la bilirubine). Les facteurs qui interrompent ou réduisent l'activité de ces protéines entraînent la cholestase, et les mutations observées dans ces transporteurs sont à l'origine de troubles héréditaires. Il faudrait disposer de connaissances beaucoup plus poussées pour déterminer le rôle de ces protéines dans les lésions hépatiques induites par des substances chimiques. Il faudrait notamment se pencher sur ce qui suit : l'identification de transporteurs nouveaux dans les cellules hépatiques, l'activation de ces transporteurs par les récepteurs nucléaires d'hormones, la relation entre l'hépatopathie acquise et chronique et les transporteurs ABC, leur rôle dans la survie des cellules, la mise au point d'anticorps et les techniques nécessaires pour la détermination des transporteurs ABC et des récepteurs nucléaires d'hormones.

2.2.3 ÉTUDES CLINIQUES

2.2.3.1 Généralités

Bien des types différents de lésions hépatiques ont entraîné des limitations de l'usage de médicaments, dont les lésions hépatocellulaires, la cholestase, la cirrhose et même l'inhibition de la synthèse de l'ADN mitochondrial. La cholestase est en général facilement réversible et présente donc un moindre problème. Cependant, la cholestase induite par la terbinafine semble plus chronique, peut-être en raison du fait que le médicament présente une demi-vie terminale très longue. La lésion hépatocellulaire entraînant une nécrose hépatique est le type le plus courant d'effet potentiellement mortel et représente donc le problème le plus grave.

Les études précliniques permettent d'éliminer un grand nombre de candidats-médicaments avant qu'ils soient mis à l'épreuve sur des humains. Lorsque des signes d'hépatotoxicité sont observés chez des animaux, on procède systématiquement à d'autres analyses pour définir les marges de

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

sécurité avant les études chez l'humain. Malgré ces précautions, l'hépatotoxicité chez l'humain est l'un des principaux effets indésirables qui font qu'on doit rejeter des produits ou les retirer du marché après leur approbation (FDA Preclinical and Clinical White Papers, 2000). C'est pourquoi tous les médicaments doivent faire l'objet d'une évaluation systématique sur le plan de l'hépatotoxicité chez l'humain, qu'ils donnent ou non des résultats positifs dans les études précliniques. Comme les études de phase I sont habituellement menées auprès d'un échantillon relativement restreint de volontaires par ailleurs en santé et ce, pendant des périodes très courtes, les résultats négatifs obtenus dans le cadre de celles-ci ne peuvent être extrapolés à la population de patients visée, parmi laquelle d'autres facteurs de risque liés aux maladies, à la diversité démographique ou à d'autres thérapies peuvent être en jeu. Si l'on prend l'exemple de l'hépatotoxicité sévère, il faut souvent attendre que le médicament mis en cause ait été administré pendant un mois ou plus pour que les effets toxiques se manifestent, et le faible nombre de sujets ne permet pas d'exclure les effets indésirables dont l'incidence est de 1 % ou moins. Par conséquent, il faut observer la fonction hépatique et les manifestations de dommages hépatiques dans les phases II et III des essais cliniques, même lorsqu'aucun effet hépatique indésirable n'a été décelé dans les études précliniques et les études de phase I. Si les études précliniques ou de phase I révèlent la possibilité d'effets hépatiques indésirables, il peut alors s'avérer nécessaire de procéder à un contrôle plus intensif, qui peut comprendre un plus grand échantillon, des études sur des populations spéciales, des études des effets de différentes doses et durées de traitement et des analyses de laboratoire plus fréquentes.

2.2.3.2 Indicateurs d'hépatotoxicité de laboratoire

Le contrôle de l'hépatotoxicité consiste habituellement à vérifier les concentrations sériques d'enzymes hépatiques (pour évaluer les lésions hépatiques) ou les produits du métabolisme hépatique (pour évaluer les dysfonctions hépatiques). La détermination des concentrations sériques d'enzymes hépatiques, telles que les transaminases, est une technique souvent employée pour vérifier la présence d'effets hépatiques indésirables. Les transaminases qui ont fait l'objet d'études sont notamment l'alanine aminotransférase (ALT ou ALAT, anciennement appelée SGPT), l'aspartate aminotransférase (AST ou ASAT, anciennement appelée SGOT), la γ (gamma)-glutamyl transférase (GGT) et la phosphatase alcaline (PA). Les produits fonctionnels du métabolisme hépatique couramment mesurés sont notamment la bilirubine totale, la bilirubine conjuguée, la sérum-albumine et le temps de prothrombine (Zimmerman, 1999). Rien ne démontre que le fait de mesurer deux transaminases au lieu d'une seule produit davantage de données, et l'ALT est le principal indicateur utilisé pour détecter les lésions hépatiques. La bilirubine est quant à elle le principal indicateur de la fonction hépatique; si elle est présente en concentrations élevées, il faut déterminer si cette hausse est due à la bilirubine conjuguée, facteur important dans la distinction de la cholestase et des lésions hépatocellulaires. La concentration de phosphatase alcaline devrait être mesurée pour les mêmes raisons.

Les élévations transitoires des enzymes hépatiques s'observent couramment au cours d'un traitement initial avec divers médicaments. Le plus souvent, ces élévations doublent ou triplent, elles sont spontanément résolutive moyennant un traitement continu et elles n'imposent pas

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

l'abandon du médicament. La GGT, en particulier, est probablement trop sensible pour être un indicateur fiable, car elle est souvent élevée en l'absence de toute lésion hépatique importante et, par le fait même, peu utile comme indicateur de détection. Cependant, il est probable que tout médicament causant une insuffisance hépatique idiosyncrasique chez des patients entraînera également une élévation des transaminases chez une bien plus grande proportion de patients. Par conséquent, la mesure des transaminases dans le groupe relativement petit de patients participant à des essais cliniques pourrait permettre de détecter un signe qu'un médicament cause une hépatotoxicité notable. Mais, tel que mentionné précédemment, la plupart des catégories de lésions hépatiques ne mènent pas à une insuffisance hépatique; il faut donc déterminer la catégorie de lésion hépatique conformément à la méthode décrite ci-dessus.

Un certain nombre de facteurs doivent être pris en considération au moment de déterminer si un événement est induit par un médicament et s'il s'agit d'un signe que le médicament est probablement associé à un risque inacceptable d'insuffisance hépatique. La causalité est abordée à la section 5.2. Il est néanmoins essentiel d'exclure les autres affections, telles que l'hépatite stéatosique non alcoolique (NASH) et la maladie de Gilbert. Malheureusement, il est parfois impossible de trouver l'étiologie d'une maladie hépatique et, du même coup, d'exclure avec certitude les autres causes possibles. La détection d'une série de changements constitue souvent la meilleure preuve qu'un type précis d'événement est lié à un médicament.

Il peut être difficile d'évaluer la signification d'un profil de lésion hépatique. Le temps est important. En général, les réactions idiosyncrasiques aux médicaments se manifestent une semaine ou, plus souvent, deux semaines ou plus après le début de la prise du médicament (Zimmerman, 1999). Inversement, les réactions observées après un an ou plus ne sont généralement pas liées aux médicaments; il existe toutefois des exceptions notables, particulièrement en ce qui concerne des médicaments précis tels que la pyrazinamide et la troglitazone. Ces réactions idiosyncrasiques tardives sont habituellement plutôt graves. La valeur absolue de la transaminase est importante, mais le profil l'est également. Si la réaction survient tard dans le traitement, les concentrations de transaminase peuvent être seulement un peu élevées ou même normales. On croit que c'est parce que la lésion est chronique et que les transaminases n'ont jamais atteint les concentrations observées dans les cas de lésions graves. De plus, il est possible que lorsque les lésions deviennent cliniquement évidentes, il reste trop peu d'hépatocytes fonctionnels pour produire de grandes quantités d'enzymes. L'élévation soutenue des transaminases, même si elle reste à l'intérieur de la plage « normale », peut donc constituer un signe de lésion importante. Inversement, une réaction qui survient relativement tôt dans le traitement peut faire en sorte que les concentrations de transaminase augmentent de 10 X LSN avant de revenir à la normale, s'avérant très bénigne. Il faut donc confirmer rapidement les concentrations anormales et suivre l'évolution de l'état du patient afin d'établir la chronologie du changement.

L'une des méthodes courantes pour estimer la gravité consiste à établir des liens entre les signes de lésion (élévation des transaminases) et la fonction hépatique réduite (bilirubine sérique). Cette méthode, décrite dans la monographie classique de Hy Zimmerman (1999), est appelée « règle

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

de Hy » (Kaplowitz et DeLeve, 2003). Zimmerman a noté que si un médicament causait une combinaison d'une concentration élevée de transaminases ($> 3 \times \text{LSN}$) et d'une concentration élevée de bilirubine sérique sans signe de cholestase, il était associé à un taux de mortalité d'environ 10 % (1999). L'élévation des transaminases chez une proportion importante de patients, et même seulement quelques patients qui satisfont aux critères de la règle de Hy sans cause de nature non médicamenteuse, est un mauvais signe. En général, les lésions qui entraînent une diminution marquée de la fonction hépatique et une élévation de la bilirubine apparaissent tardivement. Si les patients sont examinés fréquemment et si on cesse d'administrer le médicament dès que la concentration de transaminases dépasse $3 \times \text{LSN}$, les critères de la règle de Hy ne seront peut-être jamais atteints. Selon la classification exposée à la section 2.1.1, il serait ensuite très difficile de déterminer s'il s'agit d'une transaminasémie sans lésion hépatique notable ou d'une nécrose hépatique idiosyncrasique.

2.2.3.3 Variables confusionnelles et population spéciales

La détermination de l'hépatotoxicité subit l'effet confusionnel de la présence d'autres médicaments, du trouble primaire traité et d'autres états pathologiques. La détermination de la contribution de ces variables aux lésions hépatiques est un élément fondamental de l'évaluation d'éventuelles lésions hépatiques induites par un médicament (Sgro et coll., 2002). La consommation d'alcool est un facteur de confusion important en ce qui concerne le risque et la gravité de l'hépatotoxicité induite par un médicament. Parmi les autres facteurs de confusion potentiels, notons les infections concomitantes (Kontorinis et Dieterich, 2003), la prise concomitante d'autres médicaments, les remèdes à base de plantes médicinales (Abebe, 2002) et les produits biologiques (en raison du potentiel d'interactions médicamenteuses, particulièrement si un agent stimule ou inhibe l'activité de voies métaboliques importantes) et l'observance par le patient (Schiano, 2003).

Certains patients peuvent être davantage exposés au risque de lésions hépatiques liées à leur état pathologique (Boelstrel, 2003). Bien que les patients présentant une lésion ou une dysfonction hépatique ne soient pas tous exposés à un plus grand risque de lésion hépatique induite par un médicament, certains troubles tels que l'hépatite C sembleraient faire augmenter ce risque (Ungo, 1998). L'infection à VIH semble accroître le risque d'hépatotoxicité induite par un médicament; cependant, une faible numération lymphocytaire CD4 semble en fait réduire le risque d'hépatotoxicité idiosyncrasique chez les cas d'infection à VIH suivant un traitement à la névirapine, ce qui pourrait être interprété comme une réaction à médiation immunitaire (FDA Warning, 2004).

L'hépatotoxicité n'est pas la même pour tous. Mis à part quelques exceptions, telles que le valproate administré à de jeunes enfants prenant déjà d'autres anticonvulsivants, le risque de lésion hépatique induite par un médicament semble plus faible chez les enfants que chez les adultes (Brouatti et Level, 2002). Il y a toutefois des exceptions comme le valproate qui exigent de la prudence et un suivi étroit lorsqu'elles sont introduites dans la population des enfants. L'hépatotoxicité induite par un médicament peut être plus courante chez les personnes âgées,

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

mais cela peut aussi varier selon le composé. Les femmes en général présentent un risque plus élevé d'hépatotoxicité induite par un médicament (Rademaker, 2001).

Les polymorphismes des voies métaboliques importantes des médicaments peuvent également produire des taux d'hépatotoxicité induite par un médicament qui varient d'une sous-population à l'autre (Roy et coll., 2001, Huang et coll., 2003). Les polymorphismes des voies non métaboliques peuvent influencer sur les taux de toxicité idiosyncrasique. Un très bon exemple est la forte corrélation entre les réactions idiosyncrasiques à l'abacavir et le génotype HLA-B*5701 (Martin et coll., 2004). Il importe de noter qu'un lien aussi étroit avec un type précis de HLA semble être peu courant. L'analyse des polymorphismes génétiques et l'utilisation de sous-populations dans les essais cliniques peuvent être indiquées (voir la section 2.2.3.6).

2.2.3.4 Études cliniques de phase I

Les études de phase I, ou premières études chez l'humain, représentent la première occasion où un médicament est administré à des humains. Elles sont habituellement effectuées dans des conditions étroitement contrôlées et consistent en l'administration d'une seule dose ou d'un nombre limité de doses du médicament à des sujets que l'on croit être en santé. Ces études doivent viser à définir les voies métaboliques du médicament et les enzymes qui y participent. Il convient, au minimum, de faire des évaluations d'hépatotoxicité au point de départ, puis après l'administration du médicament. L'évaluation de l'hépatotoxicité devrait se faire avec plus d'une mesure, par exemple une évaluation des transaminases sériques et un test fonctionnel, généralement la détermination de la bilirubine sérique.

2.2.3.5 Études cliniques de phase II

Les études de phase II sont des études de dosage effectuées chez des patients atteints de la maladie visée. Comme dans le cas des études de phase I, il convient d'effectuer des évaluations des lésions hépatiques possibles en ayant recours à plus d'une mesure de l'activité ou de la fonction hépatique, avant et pendant l'administration du médicament. Lorsque le traitement à l'aide d'un médicament donné est censé durer plus d'une semaine, et plus particulièrement s'il est censé être prolongé, il faut faire des tests répétés. Généralement, ces déterminations se font toutes les deux à quatre semaines, mais il existe peu de données indiquant les fréquences ou intervalles optimaux pour déterminer l'innocuité de médicaments susceptibles de produire des lésions hépatiques. Il existe toutefois des exemples de médicaments, comme l'isoniazide et l'halothane, qui provoquent une nécrose hépatique idiosyncrasique, où un signal probable du potentiel toxique est une élévation transitoire des transaminases chez une proportion importante (~20 %) de patients. Ce signal transitoire mais potentiellement utile peut passer inaperçu si les tests ne sont pas assez fréquents ou si le sujet ne fait pas l'objet d'autres tests. Par conséquent, en l'absence de données prouvant le contraire, un intervalle de deux semaines entre les tests, du moins pour les six premiers mois, semble approprié.

2.2.3.6 Études cliniques de phase III

Les études de phase III servent à évaluer les médicaments dans des conditions correspondant aux conditions d'utilisation probables. Il faut accorder la même importance à la surveillance des

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

lésions hépatiques potentielles que dans les études de phase II. En plus d'être menées dans des conditions correspondant aux conditions d'utilisation probables, ces études doivent porter sur les populations qui utiliseront probablement le médicament, par exemple des groupes de patients atteints d'insuffisance hépatique. Cela peut comporter la mise à l'essai dans des groupes d'âge différents. De plus, les études doivent être effectuées parmi des populations de différentes ethnies, surtout si le métabolisme du médicament est susceptible de polymorphismes génétiques, qui varient selon les populations. S'il a été établi qu'une voie polymorphique joue un rôle important dans le métabolisme d'un médicament, particulièrement s'il y a lieu de croire que la voie polymorphique intervient dans la formation ou la détoxification d'un métabolite réactif, des études de suivi pourraient être nécessaires pour déterminer la signification de ce polymorphisme. Cela s'applique également à tout autre facteur de confusion exposé ci-dessus qui pourrait toucher le médicament.

2.2.3.7 Interprétation des données

Le nombre de patients participant aux essais cliniques de phase III est généralement trop faible pour permettre de détecter la nécrose hépatique, dont l'incidence est de 1 pour 10 000 000, et même pour exclure les affections dont l'incidence est de 1 pour 1 000 ou moins [ICH-E-1]. Cependant, même si la plupart des données n'ont jamais été publiées, il semble que la majorité, sinon la totalité, des médicaments provoquant une nécrose hépatique entraînent également une élévation asymptomatique quoique significative (plus de cinq fois) des transaminases dans un segment plus important de la population traitée, qui peut être détectée dans des essais de phase III typiques. Par conséquent, tout médicament qui entraîne une forte incidence de concentrations élevées de transaminases par rapport aux témoins doit donner lieu à une étude plus poussée des mécanismes en jeu afin qu'on puisse le classer dans l'une des cinq catégories présentées à la section 2.1.1. La déclaration de quelques cas (>2) qui satisfont aux critères de la règle de Hy sans cause de nature non médicamenteuse permet sérieusement de croire que le médicament peut causer de graves lésions hépatiques chez certains patients, et de telles observations ont déjà servi de fondement au rejet d'un médicament par des organismes de réglementation. Manifestement, l'efficacité de tout candidat-médicament jouera un rôle majeur dans les décisions sur le sort d'un composé, en ce sens qu'un risque élevé d'hépatotoxicité serait accepté pour un candidat avec un nouveau mécanisme d'action ayant grandement fait preuve de son efficacité dans le traitement du cancer alors qu'il ne serait pas accepté pour un médicament tel qu'un antihistaminique candidat pour lequel il existe bien des solutions de rechange. Si le mécanisme d'élévation des transaminases ne peut pas être déterminé avec certitude, il serait vraisemblablement indiqué d'assurer une surveillance postcommercialisation du produit et de vérifier les concentrations de transaminases et de bilirubine jusqu'à ce qu'on dispose de suffisamment de données pour garantir l'innocuité du médicament.

3. ÉVALUATION PRÉCOMMERCIALISATION DES PRODUITS DE SANTÉ NATURELS

3.1 GÉNÉRALITÉS

Santé Canada reconnaît deux catégories de produits de santé naturels (PSN) : traditionnels et non traditionnels. En général, les **PSN traditionnels** désignés comme tels par Santé Canada en raison de leur longue histoire d'utilisation traditionnelle (>50 ans, en comptant l'utilisation clinique moderne) n'ont pas été soumis aux études précliniques et cliniques exigées pour les autres médicaments. Les **PSN non traditionnels** sont assujettis aux mêmes tests que les nouveaux médicaments. On peut présumer que le risque posé par la plupart des produits homéopathiques sera faible en raison du grand facteur de dilution, la seule exception étant l'éventualité où l'agent est très hépatotoxique et le facteur de dilution est faible. Si des signes d'hépatotoxicité se manifestent, le PSN doit faire l'objet de tests visant à déterminer avec précision le risque qui y est associé.

Parmi les éléments de risque associés aux PSN, notons :

a) Déviation par rapport à l'utilisation traditionnelle, par exemple :

1. remplacement d'une partie de la plante utilisée traditionnellement par une autre partie. Comme l'expression métabolique secondaire des plantes est spécifique aux tissus, ce type de remplacement peut entraîner des changements potentiellement toxiques dans le profil phytochimique en raison de la présence de nouveaux composés;
2. modification de la méthode d'extraction. L'utilisation de nouveaux solvants ou de nouvelles méthodes peut modifier les profils des composantes et des solvants résiduels;
3. modification de la dose traditionnelle à la suite de la mise au point de produits plus concentrés;
4. changement de la voie d'administration traditionnelle (p. ex. de topique à orale) ou utilisation avec un ou plusieurs produits de santé additionnels; et
5. changement de la durée d'utilisation traditionnelle.

b) Preuves insuffisantes de l'utilisation traditionnelle, par exemple :

1. utilisateurs traditionnels constituant des populations peu importantes ou limitées géographiquement;
2. manque de preuves venant de cultures similaires qui ont la plante dans leur habitat;

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

3. preuves insuffisantes en ce qui concerne l'innocuité dans certains groupes d'âge, chez les hommes/femmes, etc.; et
4. utilisation ou popularité récente.

Si un PSN doit être utilisé d'une manière qui fait apparaître de nouveaux facteurs de risque, particulièrement l'exposition à de plus grandes quantités de composantes ou à des composantes différentes par rapport à l'utilisation traditionnelle, la formulation doit faire l'objet de tests comme s'il s'agissait d'un nouveau médicament. Cependant, la nature des PSN fait que l'information recueillie et les méthodes de test sont plus difficiles à appliquer et à surveiller. Par exemple, l'existence de multiples principes actifs dans les mélanges complexes de PSN à base de plantes peut compliquer l'exécution de certains tests recommandés (p. ex. études de liaison covalente), car une seule composante radiomarquée pourrait ne pas être disponible. L'information sur la nature et la source de la substance sera nécessaire. Les analyses doivent viser à vérifier la présence d'adultérants et de contaminants et à fournir une assurance de la qualité. Comme pour les produits contenant un seul principe actif, il faut une quantité suffisante de la substance pour préparer un échantillon représentatif qui pourra être utilisé à toutes les étapes des tests. L'information produite par ces études ne portera que sur le produit à l'examen. Les résultats peuvent varier d'un lot à l'autre en raison de différents facteurs, notamment les conditions climatiques, les conditions de croissance régionales et les conditions de récolte et d'entreposage. Les résultats d'un produit ne peuvent pas être extrapolés aux produits d'autres fabricants. De nouvelles technologies, telles que les puces à ADN et les études protéomiques, pourraient permettre de trouver des profils d'expression génique qui indiquent une hépatotoxicité potentielle. Bien qu'ils soient encore en train d'évoluer, ces tests pourraient être très utiles dans l'étude des réactions aux mélanges complexes tels que les PSN.

3.2 ÉTUDES IN VITRO

3.2.1 DESCRIPTION DES CARACTÉRISTIQUES DE BASE

Pour mener des études sur les PSN, il est essentiel d'authentifier et de caractériser la nature (c.-à-d. extrait végétal ou végétal broyé) et la source (feuille, racine, etc.) traditionnelles du produit ainsi que les écarts admissibles, selon les composantes connues qui servent de marqueurs, entre les différents produits étiquetés comme étant équivalents. Si plusieurs formulations sont disponibles, chacune d'elle doit être analysée séparément. Les tests doivent aussi vérifier la présence d'adultérants et de contaminants. Comme il est peu probable que les composantes qui ne peuvent pas être extraites par immersion dans l'alcool soient biodisponibles, les composantes les plus importantes seraient celles qui sont présentes dans les extraits alcooliques et qui représentent 1 % ou plus du produit.

3.2.2 MÉTABOLITES RÉACTIFS

Bien qu'il ne soit pas pratique de préparer des versions radiomarquées des composantes d'un PSN complexe, il est possible d'analyser un PSN et de déterminer ses principales composantes. Le métabolisme des principales composantes peut être étudié dans un mélange dans un système

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

in vitro (p. ex. microsomes hépatiques et hépatocytes); cela permet de déduire l'existence de voies précises dans lesquelles interviennent des métabolites réactifs. La formation de conjugués de glutathion, en particulier, est un signe de la présence de métabolites réactifs, qui peuvent être détectés par spectrométrie de masse, tel qu'expliqué ci-dessus pour les médicaments. L'inhibition du cytochrome P450 basée sur le mécanisme peut être déterminée par les mêmes méthodes que celles utilisées pour les médicaments. Les tests standard de détection toxicologique nécessaires pour les médicaments, tels que le test d'Ames, devraient également être appliqués aux extraits éthanoliques.

3.3 ÉTUDES ANIMALES IN VIVO

3.3.1 ÉLIMINATION DES COMPOSANTES

Bien que les PSN constituent généralement des mélanges complexes, l'identification des composantes permet habituellement de définir leur biodisponibilité et leurs principaux mécanismes de biotransformation et d'excrétion. Cependant, dans la plupart des cas, les composantes radiomarquées ne sont pas disponibles, limitant du même coup la capacité de déterminer le devenir métabolique total et le mécanisme de clairance de toutes les composantes et d'effectuer des autoradiographies.

3.3.2 CSENO ET PARAMÈTRES TOXICOLOGIQUES

Dans la plupart des cas, il devrait être possible de déterminer la CSENO et les paramètres toxicologiques des PSN en utilisant des méthodes très similaires à celles des études menées sur les médicaments.

3.3.3 ÉTUDES DE NIVEAU II

Si on trouve des signes de métabolites réactifs ou de toxicité animale, il faut vérifier quelle composante, ou combinaison de composantes, est en cause. Des études mécanistes approfondies doivent être menées sur ces composantes de la même façon que s'il s'agissait de médicaments.

3.4 ÉTUDES CLINIQUES

3.4.1 GÉNÉRALITÉS

Il devrait être possible d'effectuer des études cliniques sur des PSN comme sur des médicaments. La formulation utilisée dans le cadre des études cliniques doit être bien caractérisée et elle doit représenter le produit qui serait commercialisé. Cela peut s'avérer difficile, étant donné la grande variabilité des PSN.

4. ÉVALUATION PRÉCOMMERCIALISATION DES PRODUITS BIOLOGIQUES ET BIOTECHNOLOGIQUES

4.1 GÉNÉRALITÉS

Les produits biologiques et biotechnologiques forment un groupe relativement diversifié de composés. En général, ils constituent de grosses molécules, souvent composées de protéines ou d'acides nucléiques. La nature des tests in vivo est quelque peu différente, conformément aux exigences réglementaires qui s'appliquent aux différents produits. La plupart des produits doivent néanmoins faire l'objet d'une évaluation du potentiel hépatotoxique.

4.2 TESTS IN VITRO

Les tests in vitro de niveau I portent essentiellement sur les métabolites réactifs. Or, il est peu probable que cet aspect soit important pour les produits biologiques et biotechnologiques; par conséquent, ces tests in vitro ne sont pas appropriés. Il peut toutefois y avoir des cas exceptionnels de formation de métabolites réactifs qui rendraient ces tests nécessaires. Les autres tests in vitro seraient de niveau II et ils porteraient sur les mécanismes des effets observés durant les tests cliniques ou in vivo, afin d'éclaircir des questions telles que le risque de contamination par du matériel génétique viral.

4.3 TESTS IN VIVO

Les effets de certains agents biotechnologiques, tels que l'interféron, sont spécifiques à une espèce. Cela limite l'utilité des tests chez l'animal. Les résultats doivent être interprétés avec une grande prudence. Toutefois, les tests in vivo sont habituellement nécessaires pour déterminer le devenir et le potentiel immunogène de cette catégorie d'agent. Parmi les exceptions, notons les vaccins composés de substances provenant d'organismes tués.

4.4 ÉTUDES CLINIQUES

Les principes des études cliniques de produits biologiques et biotechnologiques sont les mêmes que pour les petites molécules; cependant, les types d'effets causés par cette catégorie d'agents sont habituellement très différents, et il pourrait être nécessaire de changer le type de surveillance pour tenir compte des effets biologiques potentiels prévus.

5. ÉVALUATION POSTCOMMERCIALISATION DU POTENTIEL ET DE LA RÉACTION HÉPATOTOXIQUES

5.1 SOURCES D'INFORMATION POUR L'ÉVALUATION POSTCOMMERCIALISATION

L'évaluation postcommercialisation des produits de santé est essentielle pour garantir que l'innocuité est maintenue pendant tout le cycle de vie du produit. Cette activité repose sur la déclaration volontaire des effets indésirables par les professionnels de la santé et les consommateurs ainsi que sur la déclaration obligatoire des effets indésirables graves ou inattendus par l'industrie. L'information sur les effets indésirables des produits de santé commercialisés provient également des reportages médiatiques, des publications scientifiques et des échanges internationaux entre les organismes de réglementation. À la différence de

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

l'évaluation précommercialisation, qui repose sur les résultats d'essais cliniques et est par conséquent limitée par les critères de nombre, d'âge et de santé applicables aux participants à ces essais, l'évaluation postcommercialisation est capable de relever des effets indésirables rares parmi la population en général, et notamment des groupes potentiellement à risque, dans des contextes d'utilisation réelle.

Les rapports sur les effets indésirables doivent au minimum contenir l'information suivante : un déclarant, un patient, un produit et un effet. Toutefois, plus l'information disponible est détaillée, plus l'évaluation de la causalité est précise et fiable. Cette information peut comporter des détails concernant le produit de santé (p. ex. dose et durée d'utilisation, nom commercial, délai entre l'administration et l'apparition de l'effet) et le patient (p. ex. âge, sexe, usage concomitant d'autres produits de santé, antécédents médicaux).

Il convient de signaler que les taux d'effets indésirables au Canada et ailleurs dans le monde doivent être replacés dans le contexte d'une sous-déclaration. Il est bien reconnu que les effets indésirables des médicaments de prescription sont grandement sous-déclarés, les estimations pouvant être aussi faibles que 1 % (Kessler, 1993). Par conséquent, on ne peut utiliser les taux d'effets déclarés pour estimer l'incidence des effets des produits de santé.

Le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) a publié des propositions et des recommandations destinées aux fabricants et aux détenteurs d'autorisation de mise en marché au sujet de la production d'information de base sur l'innocuité de leurs produits de santé (CIOMS - rapports des groupes de travail II et III, Genève, 1995). L'information de base sur l'innocuité des produits est compilée et mise à jour par la collecte des déclarations d'effets indésirables partout dans le monde à l'égard d'un produit de santé commercialisé donné, et elle est résumée dans les rapports périodiques de pharmacovigilance. Les données provenant de l'information de base sur l'innocuité et des rapports périodiques de pharmacovigilance facilitent l'évaluation postcommercialisation de l'hépatotoxicité.

Les données des registres des greffes du foie peuvent être utilisées pour établir des liens entre certains produits de santé. En outre, on peut concevoir des études cliniques de phase IV (essais cliniques contrôlés et non contrôlés de produits commercialisés), des études épidémiologiques et des études de surveillance active en vue d'évaluer les effets indésirables associés à un produit de santé donné dans diverses populations à risque. L'information ainsi recueillie peut être utile dans l'évaluation postcommercialisation de l'hépatotoxicité.

L'un des principaux aspects à considérer dans le cadre d'une évaluation postcommercialisation est le rapport risques-avantages du produit en question. Si un type d'effet indésirable est observé et associé à un produit à la suite d'une surveillance et d'une évaluation postcommercialisation, un certain nombre de points doivent être examinés, tels que l'ampleur du risque posé par le produit comparativement à la gravité de la maladie qu'il sert à traiter. De plus, la disponibilité des autres produits de la même catégorie et le rapport risques-avantages comparatif des autres traitements de l'affection visée doivent être pris en considération dans l'évaluation des risques et

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

des avantages, de manière qu'on puisse élaborer des stratégies d'atténuation des risques du produit en question.

Le principal défi posé par la comparaison des rapports risques-avantages des différents traitements est le manque de données précises concernant le numérateur (nombre d'effets indésirables signalés) et le dénominateur (nombre de patients exposés au produit). Les enquêtes d'Intercontinental Medical Statistics (IMS) peuvent donner le nombre de prescriptions d'un produit de santé distribué en pharmacie. Cette information peut représenter une estimation du nombre de patients exposés au produit prescrit et être utilisée pour estimer le taux déclaré d'effets indésirables hépatiques (nombre de réactions hépatiques signalées divisé par le nombre estimé de patients exposés au produit). Bien que cette information soit facilement accessible en ce qui concerne les produits de santé prescrits, il est actuellement plus difficile d'estimer l'exposition des personnes à des produits de santé donnés, car ceux-ci peuvent être obtenus de diverses manières, et certaines herbes peuvent être présentes dans une vaste gamme de produits à un ou plusieurs ingrédients.

5.2 CAUSALITÉ

Voici les facteurs servant à évaluer la causalité :

- 1. Lien temporel** - De façon générale, les signes et les symptômes d'hépatotoxicité ne deviennent évidents qu'après l'apparition de lésions relativement avancées. Comme ce type de toxicité plus sévère se développe graduellement, la prise d'un produit peu de temps avant l'apparition des signes d'une maladie n'appuie pas l'existence d'un lien causal entre le produit et l'hépatotoxicité observée. De plus, le recours à la temporalité comme facteur dans l'évaluation de la causalité hépatotoxique peut nécessiter un ajustement fondé sur la nature de la toxicité. Des délais différents sont associés, par exemple, à l'induction d'enzymes hépatiques et à l'hépatopathie cholestatique ou à la cirrhose. Il peut s'avérer nécessaire de prendre en considération le délai écoulé entre l'administration de la dose (ou la durée d'utilisation du produit) et le diagnostic d'hépatotoxicité, suivant la nature spécifique de la maladie.
- 2. Plausibilité de la causalité (mécanismes)** - La détermination de la causalité est plus fiable lorsque le mode d'action du produit de santé est connu ou peut être supposé à la lumière d'autres renseignements, tels qu'une voie métabolique connue. Même si l'on manque de renseignements sur l'hépatotoxicité ou sur le métabolisme du produit ou du (des) constituant(s) en cause, on peut tout de même effectuer des comparaisons utiles avec d'autres produits/constituants. L'information sur la relation entre la structure et l'activité peut constituer une preuve que le produit associé à l'événement indésirable est susceptible d'être hépatotoxique, de lui-même ou après sa métabolisation. La structure du produit ou ses composés fournissent des renseignements sur son métabolisme potentiel, notamment sur l'activation d'espèces chimiques toxiques ou la génération de

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

métabolites réactifs tels que les électrophiles. Le lien causal est plus fort si le type particulier d'hépatotoxicité observé par rapport à l'effet indésirable correspond à celui observé par rapport à des produits de santé/constituants de structure semblable. De plus, l'information sur la cessation et la reprise de l'administration du produit est importante pour établir le lien causal entre le produit et l'effet indésirable.

- 3. Force du lien, y compris de l'information sur le lien dose-réponse** - Les rapports d'effets indésirables peuvent fournir une indication d'un lien dose-réponse entre le produit et la réaction spécifique observée. L'observation d'un lien dose-réponse hausserait le degré de confiance associé à l'évaluation de la causalité. Il convient de signaler que, dans le cas des effets idiosyncrasiques, le lien dose-réponse peut ne pas être évident.
- 4. Constance de la réponse** - Les observations de différents événements indésirables (c.-à-d. quant à la nature de l'hépatotoxicité) pour un produit particulier devraient être similaires et insensibles à des facteurs tels que le lieu et le chercheur/déclarant de l'événement.

5.3 ÉTUDE DES SIGNES D'HÉPATOTOXICITÉ POTENTIELS

5.3.1 ÉTUDE ET QUANTIFICATION DU RISQUE

Lorsqu'un produit de santé a fait l'objet d'expériences cliniques limitées au Canada, la déclaration d'un seul cas d'hépatotoxicité grave qui soit probablement attribuable à un produit de santé devrait être suffisant pour qu'on mène une enquête sur le risque pour la population canadienne. L'enquête commence normalement par un examen de ce qui est déjà connu au sujet du produit, notamment les expériences d'autres pays et une réévaluation de toute donnée fournie à l'appui de l'approbation originale. Elle devrait également comprendre une recherche active d'autres cas possibles de toxicité grave (p. ex. interrogation des centres de greffes du foie). Si aucun autre signe suspect n'est observé, le cas peut être un faux positif; aucune autre mesure, mis à part une vigilance accrue, n'est nécessaire. Cependant, si on trouve d'autres données qui portent à croire que le produit pose un risque d'hépatotoxicité (p. ex. autres cas au Canada ou à l'étranger, ou preuves d'hépatotoxicité considérées comme insuffisantes pour empêcher l'approbation du médicament à l'époque), il faut approfondir l'enquête afin d'être en mesure de mieux évaluer le risque. Bien que l'analyse des risques et des avantages et l'estimation de l'incidence puissent être difficiles à effectuer, elles sont essentielles à la prise de décisions rationnelles. Une incidence de 1 cas d'hépatotoxicité grave pour 100 000 patients peut être acceptable, mais une incidence de 1 cas pour 10 000 sera vraisemblablement inacceptable si le médicament est utilisé pour soigner une affection ne mettant pas en danger la vie du patient ou si l'affection peut être traitée avec d'autres médicaments plus sûrs.

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

L'un des obstacles courants au dépistage des affections rares est qu'à moins que la spécificité ne soit quasiment parfaite, la plupart des résultats anormaux représenteront des faux positifs (FDA Postmarketing White Paper, 2000). Par exemple, si une maladie hépatique induite par un médicament est présente dans une proportion de 1 pour 1 000 patients traités dans une population et si le test de dépistage a une spécificité d'environ 99 % - ce qui revient à considérer des concentrations d'ALT > 3 X LSN comme constituant un résultat positif - plus de 90 % de tous les résultats positifs seront des faux positifs, c'est-à-dire qu'ils ne seront pas attribuables à une maladie hépatique induite par un médicament. Cette forte proportion de faux positifs a le potentiel de mener à des examens superflus, à une hausse des coûts et à l'administration de traitements moins efficaces. Elle peut également nuire au respect des directives relatives au dépistage de la part des cliniciens. Toute recommandation en faveur de la mesure des transaminases avant ou durant le traitement doit donc tenir compte des effets à plus grande échelle d'une telle politique.

5.3.2. ÉTUDE DU MÉCANISME

L'évaluation finale du risque devrait être fondée sur des données cliniques, mais si l'analyse des risques et des avantages n'est pas concluante, il faut effectuer des études mécanistes approfondies, car elles peuvent aider à mettre le risque en perspective. Les études mécanistes peuvent s'avérer utiles dans les cas suivants, entre autres : l'exposition clinique est limitée et le risque n'a pas été établi; on trouve des preuves de la présence de métabolites réactifs et/ou d'une hépatotoxicité animale importante; on croit que le médicament fera augmenter le risque d'hépatotoxicité au delà d'un seuil normal. Les études mécanistes de niveau II peuvent alors aider à définir le risque ainsi que les populations les plus à risque. L'orientation de ces études dépendra des caractéristiques du produit de santé et du type d'hépatotoxicité observé, mais les études de niveau II décrites dans l'évaluation précommercialisation des produits de santé peuvent être utilisées comme point de départ. Les études mécanistes ne « sauveront » probablement pas un médicament pour lequel il existe des solutions de rechange; cependant, en l'absence de médicaments meilleurs, elles peuvent fournir des indices importants sur les facteurs de risque qui permettront d'utiliser le médicament de façon plus sûre. Les études mécanistes peuvent aussi produire des données qui permettront de prévenir des problèmes semblables dans l'avenir.

5.4 ATTÉNUATION DES RISQUES

Les stratégies d'atténuation des risques peuvent prendre différentes formes, dont les suivantes :

- la modification des étiquettes ou monographies de produits
- l'intensification de la surveillance clinique (p. ex. la mesure des taux sériques d'enzymes hépatiques à divers moments au cours du traitement)
- la communication de renseignements aux professionnels de la santé sur le risque potentiel associé au produit de santé (p. ex. lettre destinée aux professionnels de la santé, avis aux hôpitaux, article dans le Bulletin des effets indésirables)

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

- la communication de renseignements aux consommateurs les informant du risque pouvant être associé au produit de santé (p. ex. avis public, Votre santé et vous)
- la restriction de la disponibilité du produit de santé (p. ex. modification de l'accessibilité : du mode en vente libre au mode sur ordonnance)
- les mesures d'assurance de la conformité et d'application de la loi, telles que l'arrêt de vente d'un produit ou son retrait du marché

Il importe de noter que la plupart des stratégies limitées d'atténuation des risques, telles que les lettres destinées aux professionnels de la santé, ne se sont pas avérées efficaces pour réduire l'utilisation de produits de santé potentiellement dangereux.

Lorsqu'on détecte un signe laissant supposer l'existence d'un problème d'innocuité dans le cas d'un produit de santé commercialisé, il faut tenir compte d'un certain nombre de facteurs, notamment les suivants : la gravité de la maladie ou de l'affection pour laquelle le produit est indiqué, la gravité de l'effet indésirable, l'incidence estimative de l'effet et l'existence d'autres traitements. La prise en considération de ces facteurs aura une influence sur le nouveau profil risques-avantages du produit, qui à son tour aura un effet sur le choix de la stratégie d'atténuation des risques. Il convient d'insister sur le fait que l'hépatotoxicité est souvent grave et que tout retard dans sa détection et son traitement peut entraîner des dommages irréversibles et mener à une greffe ou à la mort. Les stratégies d'atténuation des risques conçues pour réduire les effets hépatotoxiques doivent parfois demeurer prudentes en l'absence de renseignements exhaustifs concernant les risques et les avantages du produit.

Les décisions réglementaires relatives aux produits de santé commercialisés se prennent de manière objective, à la lumière des preuves existantes; cependant, dans certaines situations, il peut y avoir trop de variables inconnues pour effectuer une évaluation pertinente des avantages et des risques du produit de santé commercialisé par rapport à l'hépatotoxicité (voir les exemples ci-dessous). En l'absence de preuves scientifiques pouvant confirmer l'innocuité d'un produit ou de stratégies d'atténuation des risques capables de prévenir adéquatement les dommages potentiels, il faut prendre des mesures plus rigoureuses pour protéger le public.

Voici quelques exemples de défis liés à l'évaluation postcommercialisation :

- le mécanisme pharmacologique de la toxicité peut ne pas avoir été bien élucidé. De ce fait, il peut être impossible de déterminer quelles seront les populations à risque ou de formuler une mise en garde précisant qui peut présenter ou non une susceptibilité à l'égard de l'effet indésirable;
- il peut n'y avoir aucune preuve scientifique à l'appui d'une dose seuil en deçà de laquelle aucune toxicité n'est associée au produit. Pour cette raison, on ne pourrait inscrire sur les étiquettes des mises en garde concernant les doses à ne pas excéder;
- la fabrication du produit de santé ou de son constituant toxique spécifique peut ne pas avoir été normalisée.

6. BIBLIOGRAPHIE ET LECTURES SUGGÉRÉES

Abebe W, Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs, *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2002; **27**:391-401.

Amacher DE, A toxicologist's guide to biomarkers of hepatic response, *Human & Exp. Toxicol.*, 2002; **21**:253-262.

Baillie TA, Chemically Reactive Metabolites in Drug Discovery and Development in Obach S, Lee JS, and Fisher MB (eds), Cytochrome P450 and Drug Metabolism, Fontis Media, Lausanne, 2003.

Bernardi P, Scorrano L, Colonna R, Petronilli V, Di Lisa F., Mitochondria and cell death: mechanistic aspects and methodological issues, *Eur. J. Biochem.*, 1999; **264**:687-701.

Boelsterli UA, Disease-related determinants of susceptibility to drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity, *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 2003; **6**:81-91,

Buratti S and Lavine JE, Drugs and the liver: advances in metabolism, toxicity, and therapeutics, *Curr. Opin. Pediatr.*, 2002; **14**:601-607.

Cameron HA and Ramsay LE, The lupus syndrome induced by hydralazine: a common complication with low dose therapy, *Br. Med. J.*, 1984; **289**:410-412.

Dukes GE, Jr., Sanders SW, Russo J, Jr., Swenson E, Burnakis TG, Saffle JR and Warden GD, Transaminase elevations in patients receiving bovine or porcine heparin, *Ann. Intern. Med.*, 1984; **100**:646-50

Evans DC, Watt AP, Nicoll-Griffith DA and Baillie TA, Drug-protein adducts: an industry perspective on minimizing the potential for drug bioactivation in drug discovery and development, *Chem. Res. Toxicol.*, 2004; **17**:3-16.

FDA Working Group. Clinical White Paper. November 2000.

FDA Working Group. Nonclinical assessment of potential hepatotoxicity in man. pp 1-12, appendix, November 2000.

FDA Warning, 2004; www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/Viramune_PI.pdf

Faich GA, Castle W, Bankowski Z., International reporting on adverse drug reactions: the CIOMS project, CIOMS ADR Working Group. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, Apr; 1990; **28**(4):133-8.

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

Farrell GC, Drugs and steatohepatitis, *Semin. Liver Dis.*, 2002; **22**:185-94.

Ferenci P, Zollner G, Trauner M., Hepatic transport systems, *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; **17**(Suppl):S106-S113.

Gupta AK, del Rosso JQ, Lynde CW, Brown GH and Shear NH, Hepatitis associated with terbinafine therapy: three case reports and a review of the literature, *Clin. Exp. Dermatol.* 1998; **23**:64-67.

Huang YS, Chern HD, Wu JC, Chao Y, Huang YH, Chang FY, Lee SD, Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene, red meat intake, and the susceptibility of hepatocellular carcinoma, *Am. J. Gastroenterol.*, 2003; **98**(6):1417-22.

Iverson S, Zahid N and Uetrecht JP, Predicting drug-induced agranulocytosis: characterizing neutrophil-generated metabolites of a model compound, DMP 406, and assessing the relevance of an in vitro apoptosis assay for identifying drugs that may cause agranulocytosis, *Chem. Biol. Interact.*, 2002; **142**:175-199.

Kaplowitz N, Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury, *Semin. Liver Dis.*, 2002; **22**:137-44.

Kaplowitz N and DeLeve LD, Drug-Induced Liver Disease, Marcel Decker Inc., New York, 2003.

Kessler DA, Introducing MedWatch: A New Approach to Reporting Medication and Device Adverse Effects and Product Problems, *JAMA*, 1993; **269**:2765-2768.

Koenigs LL, Peter RM, Hunter AP, Haining RL, Rettie AE, Friedberg T, Pritchard MP, Shou M, Rushmore TH, Trager WF, Electrospray ionization mass spectrometric analysis of intact cytochrome P450: identification of tienilic acid adducts to P450 2C9, *Biochemistry*. 1999; **38**(8):2312-9

Kontorinis N and Dieterich D, Hepatotoxicity of antiretroviral therapy, *AIDS Rev.* 2003; **5**:36-43.

Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, and Bor DH, Timing of new Black Box Warnings and withdrawals for prescription medications, *J. Am. Med. Assoc.*, 2002; **287**: 2215-2220.

Lee WM, Drug-induced hepatotoxicity, *N. Eng. J. Med.*, 2003; **349**:474-85.

Lin JH, Sense and nonsense in the prediction of drug-drug interactions, *Curr. Drug. Metab.*, 2000; **1**:305-31.

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

Lopez Garcia MP, Dansette PM, Valadon P, Amar C, Beaune PH, Guengerich FP, Mansuy , Human-liver cytochromes P-450 expressed in yeast as tools for reactive-metabolite formation studies. Oxidative activation of tienilic acid by cytochromes P-450 2C9 and 2C10, *Eur. J. Biochem.*, 1993; **213**(1):223-32

Mansouri A, Haouzi D, Descatoire V, Demeilliers C, Sutton A, Vadrot N, Fromenty B, Feldmann G, Pessayre D and Berson A, Tacrine inhibits topoisomerases and DNA synthesis to cause mitochondrial DNA depletion and apoptosis in mouse liver, *Hepatology*, 2003; **38**:715-725.

Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, Carvalho F, Phillips E, Christiansen FT, Purcell AW, McCluskey J and Mallal S, Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2004; **101**:4180-4185.

Martin EJ, Racz WJ, Forkert P-G, Mitochondrial dysfunction is an early manifestation of 1,1-dichloroethylene-induced hepatotoxicity in mice, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003; **304**:121-29.

McKenzie R, Fried MW, Sallie R, Conjeevaram H, Di Bisceglie AM, Park Y, Savarese B, Kleiner D, Tsokos M, Luciano C and et al., Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B, *N. Engl. J. Med.*, 1995; **333**:1099-1105.

Mehendale HM, Role of hepatocellular regeneration and hepatolobular healing in the final outcome of liver injury--a two-stage model of toxicity, *Biochem. Pharmacol.*, 1991; **42**:1155-62.
Pauli-Magnus C, Meier PJ, Pharmacogenetics of hepatocellular transporters, *Pharmacogenetics* 2003; **13**:189-98.

Perwaiz S, Tuchweber B, Mignault D, Gilat T, Yousef IM, Determination of bile acids in biological fluids by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry, *J. Lipid Res.*, 2001; **42**:114-19.

Pessayre D, Mansouri A, Haouzi D and Fromenty B, Hepatotoxicity due to mitochondrial dysfunction, *Cell. Biol. Toxicol.*, 1999; **15**:367-73.

Pichler WJ, Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept, *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2002; **2**: 301-305.

Plaa GL, Charbonneau M, Detection and evaluation of chemically induced liver injury. In: Principles and Methods of Toxicology, Ed Hayes AW 4th ed., Philadelphia, Taylor & Francis, 2001; 1145-87.

Plaa GL, Toxic responses of the liver. In: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

Science of Poisons, (Eds, Amdur MO, Klaassen CD, Doull J), 4th edition, New York, Pergamon, 1991:334-53.

Rademaker M, Do women have more adverse drug reactions?, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2001; **2**:349-51.

Roy B, Chowdhury A, Kundu S, Santra A, Dey B, Chakraborty M, Majumder PP, Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 'null' mutation, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2001; **16**(9):1033-7.

Schiano TD, Hepatotoxicity and complementary and alternative medicines, *Clin. Liver Dis.*, 2003; **7**(2):453-73.

Seguin B, Uetrecht J, The danger hypothesis applied to idiosyncratic drug reactions, *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2003; **3**: 235-242.

Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, Lenoir C, Lemoine A, Hillon P, Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study, *Hepatology*, 2002; **36**(2):451-5.

Spahr L, Negro F, Rubbia-Brandt L, Marinescu O, Goodman K, Jordan M, Frossard JL and Hadengue A, Acute valproate-associated microvesicular steatosis: could the [13C]methionine breath test be useful to assess liver mitochondrial function?, *Dig. Dis. Sci.*, 2001; **46**:2758-61.

Spahr L, Negro F, Leandro G, Marinescu O, Goodman KJ, Rubbia-Brandt L, Jordan M and Hadengue A, Impaired hepatic mitochondrial oxidation using the 13C-methionine breath test in patients with macrovesicular steatosis and patients with cirrhosis, *Med. Sci. Monit.*, 2003; **9**:CR6-11.

Tang W and Abbott FS, Characterization of thiol-conjugated metabolites of 2-propylpent-4-enoic acid (4-ene VPA), a toxic metabolite of valproic acid, by electrospray tandem mass spectrometry, *J. Mass. Spectrom.*, 1996; **31**:926-36.

Uetrecht JP, "Bioactivation" in Obach S, Lee JS, and Fisher MB (eds), Cytochrome P450 and Drug Metabolism, Fontis Media, Lausanne, 2003.

Uetrecht JP, New concepts in immunology relevant to idiosyncratic drug reactions: the "danger hypothesis" and innate immune system, *Chem. Res. Toxicol.*, 1999; **12**: 387-395.

Ungo JR, Jones D, Ashkin D, Hollender ES, Bernstein D, Albanese AP and Pitchenik AE, Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; **157**:1871-6.

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

Wang R, Salem M, Yousef IM, Tuchweber B, Lam P, Child SJ, Helgason CD, Ackerley C, Phillips MJ, Ling V, Targeted inactivation of sister of P-glycoprotein gene (spgp) in mice results in nonprogressive but persistent intrahepatic cholestasis, *Proc Natl Acad Sci*, 2001; **98**:2001-16.

Wang R, Lam P, Liu L, Forrest D, Yousef IM, Mignault D, Phillips MJ, Ling V, Severe cholestasis induced by cholic acid feeding in the knockout mice of sister of P-glycoprotein, *Hepatology*, 2003; **38**: 1489-99.

Zimmerman HJ, Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver, 2nd edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, Chapters 4, 5 & 16, 1999.

Postcommercialisation - articles non mentionnés dans le présent document

- a. Maria VAJ and Victorino RMM, Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis, *Hepatology*, 1997; **26**:664-9.
- b. Aithal GP, Rawlins MD and Day CP, Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions, *Journal of Hepatology*, 2000; **33**:949-52.
- c. Danan G and Benichou C, Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusion of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries, *J. Clin. Epidemiol.*, 1993; **46**:1323-30.
- d. Benichou C, Danan G and Flahault A, Causality assessment of adverse reactions to drugs. II. an original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge, *J. Clin. Epidemiol.*, 1993; **46**:1331-36.
- e. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ et al, Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity, *Hepatology*, 2001; **33**:123-30.

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

TABLEAU 1 - Paramètres couramment appliqués dans le cadre d'évaluations non cliniques de l'hépatotoxicité

Paramètre	Composantes	Temps de prélèvement	Avantages
Pathologie clinique	<p>Chimie clinique*</p> <p>-Chimie clinique*</p> <p>- Enzymes hépatiques : ALT, AST</p> <p>- Indicateurs de cholestase : bilirubine, ALP, GGT</p> <p>- Indicateurs de fonction : albumine, azote uréique</p> <p>- Indicateurs de métabolisme : électrolytes, CO₂ total, glucose, triglycéride, cholestérol</p> <p>- Analyses chimiques standard additionnelles</p> <p>Hémogramme</p> <p>Leucogramme</p> <p>Coagulogramme</p> <p>Analyse d'urine</p>	À intervalles durant toutes les phases de l'étude, mais plus fréquemment au début	<p>- Certains changements hépatiques ne peuvent être détectés qu'à l'aide de paramètres de pathologie clinique, en particulier les ensembles de données propres de chimie clinique propres au foie</p> <p>- Indispensable pour déterminer la pathogenèse/le mécanisme de certains changements</p> <p>- Indispensable pour déterminer la gravité et les répercussions cliniques de changements hépatiques</p> <p>- Indispensable pour contrôler l'apparition, l'évolution et la réversibilité. Certaines lésions ne peuvent être contrôlées au moyen de paramètres de pathologie clinique</p> <p>- Complémentaire de la pathologie histologique</p>
Pathologie morphologique	<p>Histopathologie</p> <p>Pathologie macroscopique</p> <p>Poids du foie</p>	Au terme de l'étude (autopsie)	<p>- Indispensable pour l'identification de certains changements hépatiques</p> <p>- Indispensable pour la détermination de la pathogenèse/du mécanisme de changement</p> <p>- Complémentaire de la pathologie clinique</p>
Phase vivante	<p>Observations cliniques</p> <p>Poids corporel</p> <p>Consommation alimentaire</p>	Tout au long de la phase vivante	- Ne permet pas en soi d'identifier des changements hépatiques choisis, mais fournit des données complémentaires et une indication des conséquences cliniques propres aux changements hépatiques
Induction enzymatique	Mesure du sous-ensemble de cytochromes P450	Au terme de l'étude	<p>- Fournit des données complémentaires pour les observations de pathologie morphologique</p> <p>- Indispensable pour déterminer certaines interactions potentielles chez l'humain</p>

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

*Les paramètres de chimie clinique énumérés sont des exemples pertinents, mais ils ne constituent pas une liste exhaustive des paramètres mesurables.

Le tableau ci-dessus est tiré du document de travail « Nonclinical Assessment of Potential Hepatotoxicity in Man, November 2000 », préparé par un groupe de travail de la Food and Drug Administration (FDA) en collaboration avec des représentants de Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) et de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD).

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

TABLEAU 2 - Observations associées à des paramètres choisis d'hépatotoxicité primaire qui sont généralement considérées indésirables

Pathologie clinique*	Histopathologie**
ALT : > augmentation de 3 à 5 fois	Dégénérescence hépatocellulaire
AST : > augmentation de 3 à 5 fois	Nécrose hépatocellulaire (y compris l'apoptose)
GGT : > augmentation de 2 fois	Cholestase
ALP : > augmentation de 3 à 5 fois	Inflammation
Bilirubine : valeur absolue > 1 mg/dl	Fibrose/cirrhose
	Prolifération hépatocytaire ou biliaire

* Une augmentation des paramètres de pathologie clinique, même en l'absence de changements histologiques, est considérée indésirable, à moins d'indication pathogénésique contraire.

** La survenue de tout changement en histopathologie hépatique au niveau « minimal à léger » ou au-delà est considérée indésirable, à moins d'indication pathogénésique contraire.

Le tableau ci-dessus est tiré du document de travail « Nonclinical Assessment of Potential Hepatotoxicity in Man, November 2000 », préparé par un groupe de travail de la Food and Drug Administration (FDA) en collaboration avec des représentants de PhRMA et de l'AASLD.

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

TABLEAU 3 - Classification des changements hépatiques selon le processus

Classification	Paramètres de détection	
	Pathologie clinique*	Pathologie morphologique
Dégénérescence/nécrose	Oui (ALT, AST)	Oui
Apoptose	Non	Oui
Cholestase	Oui (bilirubine, ALP, GGT)	Oui
Adaptatif (p. ex. induction de cytochromes P450, prolifération de peroxisomes)	Non	Oui
Prolifératif	Non	Oui
Néoplasique	Non	Oui
Inflammatoire	Oui (numération leucocytaire, ALT, AST)	Oui
Vasculaire	Oui (changements indirects)	Oui
Métabolique	Oui (électrolytes, acide-base, ALT, AST)	Oui
Accentuation d'une fonction normale (p. ex. augmentation de la teneur lysosomale des cellules de Kupffer)	Non	Oui

* Les paramètres présentés sont des exemples. La liste n'est pas exhaustive.

Le tableau ci-dessus est tiré du document de travail « Nonclinical Assessment of Potential Hepatotoxicity in Man, November 2000 », préparé par un groupe de travail de la Food and Drug Administration (FDA) en collaboration avec des représentants de PhRMA et de l'AASLD.

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

TABLEAU 4 - Classification des changements hépatiques selon l'effet fonctionnel. Les changements de l'effet fonctionnel sont un résultat du processus incitatif.

Classification	Paramètres de détection	
	Pathologie clinique*	Pathologie morphologique
Lésion hépatocellulaire	Oui (ALT, AST)	Oui
Cholestase	Oui (bilirubine, ALP, GGT)	Oui
Altération de l'activité des cellules de Kupffer	Non	Suggestifs
Diminution de la masse fonctionnelle hépatique	Oui (albumine, azote uréique, facteurs de coagulation, acides biliaires)	Suggestifs
Insuffisance hépatique aigüe	Oui (acide-base, électrolytes, ALT, AST)	Oui
Altération du débit sanguin hépatique	Oui (albumine, azote uréique, acides biliaires)	Suggestifs

* Les paramètres présentés sont des exemples. La liste n'est pas exhaustive.

Le tableau ci-dessus est tiré du document de travail « Nonclinical Assessment of Potential Hepatotoxicity in Man, November 2000 », préparé par un groupe de travail de la Food and Drug Administration (FDA) en collaboration avec des représentants de PhRMA et de l'AASLD.

Tableau 5 - Définitions et types de lésion hépatique (Strawman)

<u>Lésion hépatique</u>	<u>Hépatocellulaire</u>	<u>Cholestatique</u>	<u>Mixte</u>
ALT >2-3 X LSN ou BC >2 X LSN, ou élévation de l'AST, de l'ALP et de la bilirubine totale (un des deux doit être >2 X LSN)	ALT et ALP >2-3 X LSN ou rapport ALT : ALP ≥5	AP >2 X LSN ou rapport ALT : ALP ≤2	ALT >2-3 X LSN et ALP >2 X LSN ou rapport ALT : ALP et rapport de l'ALT et de l'ALP entre 2 et 5

ANNEXE 1 - DÉFINITIONS

Anormal : tout résultat de test hépatique dépassant la limite supérieure de la normale pour une population donnée.

Causalité : évaluation du degré du lien entre un événement clinique et l'exposition à un produit de santé donné, fondée sur un algorithme déterminé.

Cours de l'effet (CIOMS)

Après l'arrêt de l'administration du médicament :

- très suggestif : lorsqu'il y a une diminution de l'ALT m à 50 % de ce qui excède la limite supérieure de la normale dans un délai de 8 jours, sans élévation additionnelle de l'ALT dans un délai d'un mois;

- suggestif : lorsqu'il y a une diminution de l'ALT m à 50 %, mais dans un délai de 30 jours;

- non suggestif : lorsque la variation de la concentration d'ALT est différente de ce qui précède;

- non concluant : lorsqu'il n'y a pas d'information concernant les tests hépatiques.

Lorsque l'administration du médicament est maintenue :

- l'évolution demeure non concluante en ce qui a trait à l'évaluation de la causalité.

Fulminant : décrit le développement rapide, en quelques jours ou semaines, d'une encéphalopathie hépatique et de troubles de la coagulation sévères. Cet état mène souvent à un œdème cérébral, à une septicémie et à la mort.

Hépatite : terme réservé pour la description histologique d'une hépatopathie (biopsie ou autopsie) sous forme d'infiltration de cellules mononucléaires pouvant être associée ou non à des altérations hépatocellulaires.

Hépatopathie : observation basée sur un examen histologique (hépatite, nécrose hépatique, hépatopathie chronique, cirrhose).

Hépatopathie chronique : état déterminé par des observations histologiques.

Hépatotoxicité idiosyncrasique : toxicité pour le foie non prévisible ou non clairement dépendante de la dose, par opposition à celle qui survient dans le cas de médicaments comme le chloroforme et le tétrachlorure de carbone, quoique cette distinction pourrait nécessiter une analyse critique. Une toxicité « idiosyncrasique » peut être liée à la dose, surtout chez les personnes présentant un métabolisme inhabituel ou dans des circonstances particulières.

Hépatotoxicité sévère (grave) : désigne une lésion hépatique (habituellement mais non exclusivement une nécrose hépatocellulaire aiguë) qui entraîne l'insuffisance hépatique et la mort ou le besoin d'une transplantation du foie.

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

Dans un récent *Periodic Safety Update Report*, le terme « sévère » est défini conformément aux lignes directrices de l'ICH : « au moins un des effets déclarés entraîne la mort, met la vie en danger, entraîne ou prolonge une hospitalisation, une invalidité/incapacité persistante ou importante ou des anomalies congénitales, ou est jugé médicalement significatif pour d'autres raisons ». Dans d'autres circonstances, les cas déclarés sont « sévères » si les tests de la fonction hépatique donnent des résultats supérieurs au grade 4 de l'OMS (20 X LSN). Il y a certes de nombreux cas considérés sévères qui n'entraînent ni insuffisance hépatique ni transplantation/décès.

Idiosyncrasie de l'hôte : cas où un xénobiotique présente une faible incidence de toxicité, aucune dépendance par rapport à la dose et généralement aucune reproductibilité chez les animaux de laboratoire.

Lésion hépatique : toute augmentation supérieure à 2 et à 3 fois la N de l'ALT ou à 2 fois la N de la bilirubine conjuguée (BC) (livre blanc). La lésion hépatique correspond à une élévation au-delà du double de la limite supérieure de la normale pour l'alanine aminotransférase (ALT) ou la bilirubine conjuguée (BC), ou à une élévation combinée de l'aspartate aminotransférase (AST), de l'alcaline phosphatase (AP) et de la bilirubine totale (BT), dans la mesure où l'une de celles-ci est présente en une concentration supérieure au double de la concentration normale. (CIOMS)

Lésion hépatique aiguë : lorsque les anomalies décelées au test hépatique durent au plus trois mois.

Lésion hépatique causée par un médicament : elle est probable si d'autres causes peuvent être exclues, et possible ou improbable dans d'autres circonstances. Si de l'information est disponible après l'arrêt de l'administration du médicament, elle est suggestive d'une lésion hépatocellulaire induite par le médicament lorsque la diminution de l'ALT est supérieure à 50 % de ce qui excède la limite supérieure de la normale dans un délai de 8 jours, sans élévation additionnelle de l'ALT dans un délai d'un mois. Elle est suggestive si la diminution est supérieure à 50 % dans un délai de 30 jours et non suggestive si la variation des concentrations d'ALT est autre.

Lésion hépatique chronique : lorsque les anomalies décelées au test hépatique durent plus de trois mois.

Lésion hépatique sévère : terme employé en présence de (par ordre de sévérité croissante) : ictère, prothrombine < 50 % ou l'équivalent, encéphalopathie hépatique

Lésions de type I : prévisibles, dépendantes des doses et du temps, elles se manifestent chez la plupart sinon tous les sujets exposés à des doses appropriées de la substance causale; les lésions peuvent habituellement être reproduites sans difficulté chez l'animal.

Lésions de type II : imprévisibles, indépendantes des doses et du temps, elles se manifestent sporadiquement et ne deviennent souvent apparentes qu'après vérification auprès d'un grand

Ébauche - Non destinée à être mise en oeuvre - Aux fins de discussion seulement

nombre de personnes exposées; les lésions ne peuvent habituellement pas être reproduites chez l'animal.

Lésions hépatiques : les types de lésions et profils de laboratoire clinique sont présentés dans le tableau I.

Réponse à la réadministration du médicament (CIOMS) :

- positive : si, au minimum, l'ALT double, sans égard à la date, à la durée ou à la combinaison à d'autres médicaments dont l'administration n'est pas interrompue;
- négative : si l'augmentation est inférieure à N, dans la mesure où le médicament a été administré à la même dose, pendant la même durée et combiné aux mêmes médicaments qu'à l'occasion de la première administration;
- non interprétable : dans les autres circonstances.

Sévérité (gravité) : se mesure en fonction du degré des anomalies de laboratoire, p. ex. des anomalies plus importantes de la transaminase (10 fois et plus la LSN) et peut s'accompagner d'anomalies de la fonction excrétoire (une hyperbilirubinémie ou ictère étant de mauvais augure) et d'effets sur la fonction de synthèse (prolongation du temps de prothrombine et réduction facteur V à moins de 50 %).

Toxicité intrinsèque : cas où un xénobiotique présente une forte incidence de toxicité, une dépendance par rapport à la dose et une reproductibilité chez les animaux de laboratoire.

ANNEXE 2 - Abréviations

ALT	=	Alanine aminotransférase
AST	=	Aspartate aminotransférase
BC	=	Bilirubine conjuguée
BSP	=	Bromesulfonephtaléine
BT	=	Bilirubine totale
CIOMS	=	Conseil des organisations internationales des sciences médicales
CSENO	=	Concentration sans effet nocif observé
CSEO	=	Concentration sans effet observé
IBI	=	Information de base sur l'innocuité
GDH	=	Glutamate déshydrogénase
GGT	=	γ (gamma)-glutamyl transférase
LSN	=	Limite supérieure de la normale (ou N)
N	=	Limite supérieure de la normale
OCT	=	Ornithine carbamyl transférase
P450	=	Cytochrome P450
PA	=	Phosphatase alcaline
PSN	=	Produit de santé naturel
PSUR	=	Rapport périodique de pharmacovigilance
PTPM	=	Pore de transition de perméabilité mitochondrial
R	=	Activité sérique de l'ALT/activité sérique de la PA
Rapport (R)	=	Rapport de l'activité sérique de l'ALT/activité sérique de la PA
SGOT	=	Maintenant connue sous le nom d'aspartate aminotransférase
SGPT	=	Maintenant connue sous le nom d'alanine aminotransférase (ALT)
T/CMH	=	Complexe majeur d'histocompatibilité/récepteur T
VIC	=	Vert d'indocyanine
VL	=	En vente libre

Chaque activité s'exprime sous forme de multiples de N. Les deux devraient être mesurées ensemble à l'étape de la reconnaissance de la lésion hépatique. Le rapport (R) est surtout employé dans le cas des patients présentant un ictère; il peut varier au cours de l'évolution de la lésion hépatique.

Normalisation des définitions et des critères d'évaluation de la causalité des effets indésirables.
Troubles hépatiques induits par des médicaments : compte rendu d'une réunion de concertation internationale.