

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE 2012

THESE N°

**LA MEDECINE PERSONNALISÉE APPLIQUÉE À
L'EFFICACITÉ ET À LA SÉCURITÉ DES MÉDICAMENTS**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 17 octobre 2012

par

Laure-Estelle CASSAGNES

née le 17 janvier 1986 a Tulle

EXAMINATEURS DE THÈSE

Pr Dominique Chulia, Professeur des UniversitésPrésident
Dr Francis Comby, Maître de conférencesDirecteur de thèse
Pr Myriam Mallet Martino, Professeur des UniversitésJuge
Mr Serge BattuJuge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE 2012

THESE N°

**LA MEDECINE PERSONNALISÉE APPLIQUÉE À
L'EFFICACITÉ ET À LA SÉCURITÉ DES MÉDICAMENTS**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 17 octobre 2012

par

Laure-Estelle CASSAGNES

née le 17 janvier 1986 a Tulle

EXAMINATEURS DE THÈSE

Pr Dominique Chulia, Professeur des UniversitésPrésident
Dr Francis Comby, Maître de conférencesDirecteur de thèse
Pr Myriam Mallet Martino, Professeur des UniversitésJuge
M Serge Battu.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

Doyen de la faculté : Monsieur le professeur Jean-Luc **DUROUX**

1er vice-doyen : Madame Catherine **FAGNERE**, maître de conférences

2ème vice-doyen : Monsieur Serge **BATTU**, maître de conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE – PARASITOLOGIE - IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS
DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE - HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE - PARASITOLOGIE - IMMUNOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE - PARASITOLOGIE – IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire -Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUT Anne – Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE - PARASITOLOGIE – IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean - Michel	ANGLAIS
------------------------	---------

Remerciements

A Madame le Professeur Dominique CHULIA,

Merci de présider cette thèse et de m'accorder l'honneur de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur Francis COMBY,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet,

Pour le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes études,

Pour vos précieux conseils et votre disponibilité,

Veillez trouver ici l'expression de ma
profonde reconnaissance.

A Madame le Professeur Myriam MALLET MARTINO,

Pour l'honneur que vous me faites en prenant part à ce jury de thèse,

Pour votre soutien et confiance lors de mon Master 2 à l'UPS,

Veillez croire en ma plus haute considération.

A Monsieur le Docteur Serge BATTU,

Pour l'honneur que vous me faites en prenant part à ce jury de thèse,

Pour votre soutien lors de mes études dans la filière industrie-recherche,

Veillez croire en ma plus haute considération.

A mes parents,

Pour m'avoir aidé à choisir une voie qui me plaît,

Pour m'avoir encouragée et soutenue pendant toutes ces années,

Je vous dédie cette thèse car c'est grâce à vous que je la soutiens aujourd'hui.

Soyez certains de toute ma reconnaissance, admiration et affection.

A mes chers amis : Laura, Béatrice, Marie, Tess, Gabin, ...

Pour ces inoubliables moments passés ensemble durant ces 6 années,

Merci pour votre soutien, votre amitié et ces moments délirants,

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère amitié.

Sommaire

Introduction

Chapitre 1 : Présentation et définition de la médecine personnalisée

Chapitre 2 : Définition et évolution des biomarqueurs, de la pharmacogénétique et pharmacogénomique

Chapitre 3 : Biomarqueurs : découverte, aspects techniques, technologiques et validation

Chapitre 4 : Evolution des recommandations internationales

Chapitre 5 : Evolution des coûts de la recherche et du développement

Chapitre 6 : Point de vue de la Santé Publique

Chapitre 7 : Questions éthiques

Chapitre 8 : Positionnement et développement des médicaments

Conclusion

Introduction

Assurer l'innocuité et l'efficacité des traitements médicamenteux est depuis toujours un souci majeur de l'industrie pharmaceutique. Les événements récents, tels que l'affaire du Médiator® (Benfluorex) ont d'autant plus augmenté la vigilance des industries et des instances réglementaires vis-à-vis des effets secondaires, définis par l'OMS comme « *Tout effet non prévu d'un produit pharmaceutique survenant aux doses normalement utilisées chez l'homme et lié aux propriétés pharmacologiques du produit. Ces effets peuvent être positifs ou négatifs* ».

L'amélioration de l'efficacité des thérapeutiques, en parallèle d'une sécurisation des traitements, a pour but d'augmenter la balance bénéfices / risques, ceci étant l'objectif principal des instances de santé publique qui pourraient également permettre aux industriels de faire face à la crise actuelle. En effet, depuis une dizaine d'années, la situation économique de l'industrie pharmaceutique est affaiblie et doit faire face à de nombreux rejets de la part des autorités de santé et à la concurrence des génériques.

« La **médecine personnalisée** fait référence à l'adaptation d'un traitement médical aux caractéristiques individuelles de chaque patient. Ceci ne signifie par littéralement la création de médicaments ou dispositifs médicaux qui sont uniques à un patient mais plutôt l'habilité à classer les individus en sous-populations qui diffèrent dans leur sensibilité à une maladie particulière ou dans leur réponse à un traitement spécifique. Les interventions préventives ou thérapeutiques peuvent alors se concentrer sur ceux chez qui elles seront bénéfiques, limitant les dépenses et les effets indésirables chez les autres » [1].

Les concepts sur lesquels repose la médecine personnalisée ne sont pas si récents. Le médecin canadien, Sir William Osler (1849-1919), déclarait que « *la variabilité est une des lois de la vie, et comme deux visages ne sont jamais les mêmes, deux corps ne sont pas pareil et deux individus ne réagissent pas de la même manière à la même condition anormale que nous appelons maladie* ».

Ainsi cette définition diffère du dogme du « one-size-fits-all », ou « taille unique » en français, présent depuis longtemps au sein de l'industrie pharmaceutique. Il n'est plus considéré que tout le monde répond de la même façon au même traitement. Cette approche de la thérapeutique peut être envisagée comme « Larmarckienne » dans le sens où depuis toujours, les patients doivent s'adapter aux traitements disponibles, qui pour certains ne sont

pas efficaces ou qui peuvent produire chez d'autres des effets indésirables dangereux. De plus en plus, la médecine est vue comme une adaptation des thérapeutiques aux patients dans le but d'avoir une efficacité maximale et un minimum d'effets délétères.

Cependant, actuellement, il est plus réaliste d'utiliser le terme de **médecine stratifiée**. En effet selon cette vision de la médecine, les résultats liés à une thérapeutique peuvent être différents pour des sous populations d'une cohorte auxquelles un patient est assimilé en fonction de biomarqueurs communs. En comparaison, la médecine personnalisée nécessiterait un typage complet du profil moléculaire du patient en utilisant tous les biomarqueurs à disposition avant de choisir le traitement à instaurer.

A l'extrême de la médecine personnalisée est retrouvée la **médecine individualisée** dont l'exemple le plus flagrant est le traitement par le vaccin Oncophage® (non encore commercialisé en France) composé de protéines de choc thermiques et des peptides associés produits à partir des cellules cancéreuses du patient [2].

1. Présentation et définition de la médecine personnalisée

1.1. Intérêts

Le principe de la médecine personnalisée a été développé suite aux nombreuses découvertes récentes dans le domaine de la génétique, de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique. De plus, l'augmentation du coût de production des médicaments récents (principalement des anticancéreux), la diminution des mises sur le marché de nouveaux médicaments et la recherche constante d'une réduction des effets secondaires sévères, qui sont de plus en plus présents et coûteux, ont poussé les industriels et les instances réglementaires, tout comme les gouvernements, à soutenir les principes de la médecine personnalisée.

En effet, en 2000, sur 1232 entités chimiques approuvées comme médicaments aux Etats Unis, 16 % sont associées avec des effets secondaires suffisamment sévères pour qu'une mention soit ajoutée sur l'emballage du produit [3]. Une autre étude a démontré que 1,8 million de personnes ont été hospitalisées pour des effets indésirables (excluant les échecs thérapeutiques, les empoisonnements volontaires ou non et les toxicomanies) en 1994 aux Etats Unis, avec plus de 100 000 morts. Ces effets indésirables provoquent un coût pour les hôpitaux pouvant aller de 1,58 à 4 milliards de dollars par an et sont classée entre la 4^{ème} et la 6^{ème} cause de décès aux Etats Unis [4].

De plus, de nombreux traitements montrent une efficacité limitée. L'illustration ci-dessous représente le pourcentage de personnes ne répondant pas aux traitements pour différentes classes thérapeutiques traitant des maladies chroniques [5].

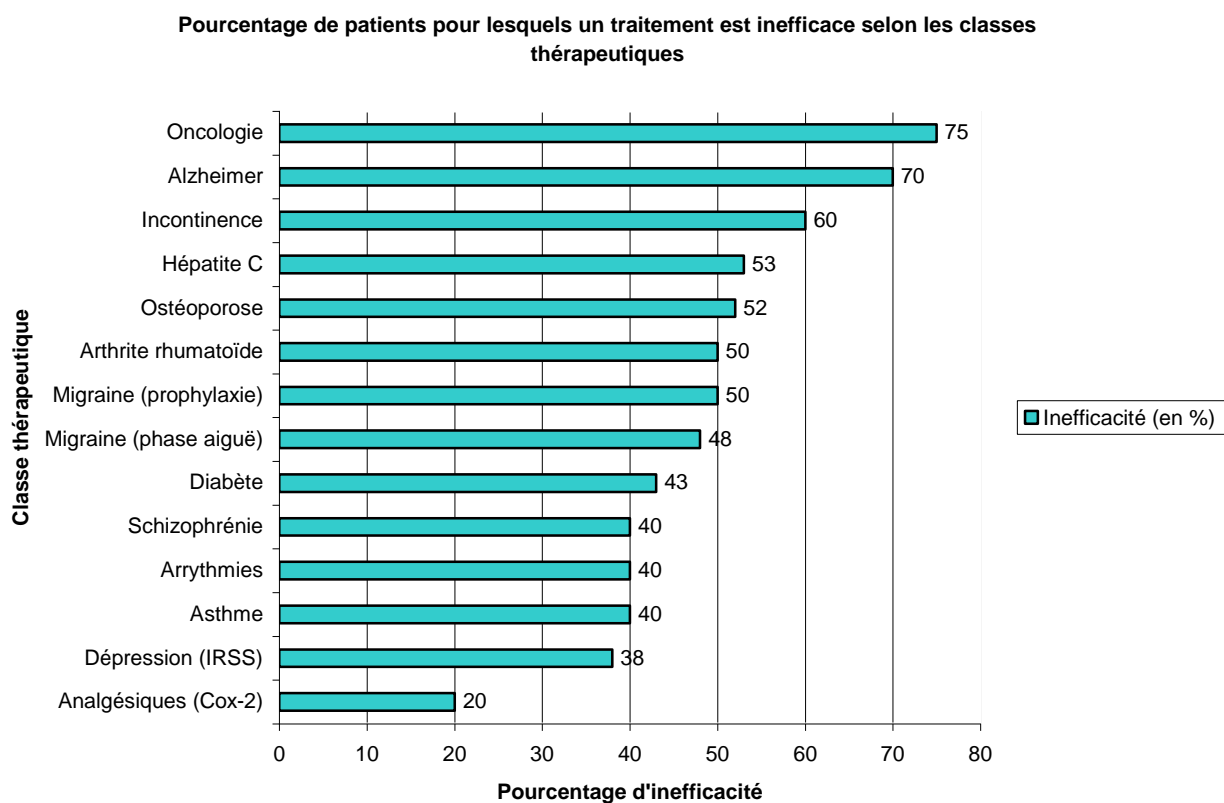


Figure 1 : Taux de non réponse aux traitements selon différentes classes thérapeutiques (d'après [5]).

Sur la figure 1, il est facilement identifiable que les traitements les plus anciens comme les analgésiques sont efficaces pour une grande majorité de la population alors que pour les anticancéreux ou les médicaments traitant la maladie d'Alzheimer, le pourcentage de patients chez qui la thérapie médicamenteuse est inefficace reste très élevé (70 et 75 % d'inefficacité).

1.2. Evolution de l'ampleur de la médecine personnalisée

La médecine personnalisée est un sujet qui semble passionner le monde scientifique. En effet, les publications sur ce sujet ont fortement augmentées (voir figure 2) entre 1999 (1) et 2008 (180), grâce au développement de la médecine moléculaire, aux méthodes de diagnostic moléculaire et aux besoins médicaux réels [6].

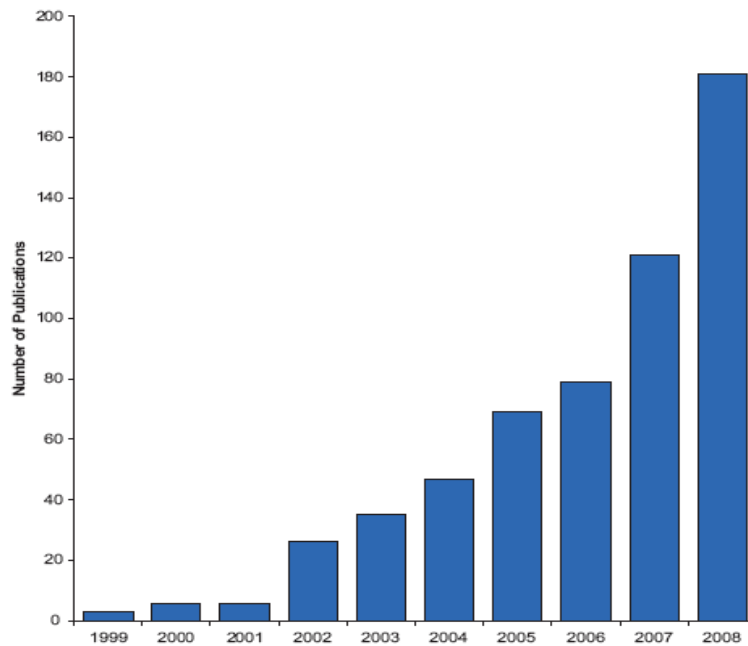


Figure 2 : Nombre d'articles par an entre 1999 et 2008 qui incluent le terme "médecine personnalisée", basé sur une recherche PubMed en Mars 2009 [6].

D'ailleurs, même si, dans la plupart des cas, les publications se concentrent en réalité sur la médecine stratifiée, le terme « médecine personnalisée » semble plus fédérateur car plus attractif pour les professionnels de santé et les patients.

La création du « Personalized Medicine Coalition » par des industriels pharmaceutiques, des membres du gouvernement américain et des universitaires, le « Genomics and Personalized Medicine Act », introduit en 2006 par Barack Obama (sénateur à l'époque) tout comme les commissions ministérielles sur la médecine personnalisée partout en Europe, démontrent l'intérêt grandissant des acteurs de la santé (praticiens, chercheurs, industriels, gouvernementaux) pour ce sujet.

2. Définition et évolution des biomarqueurs, de la protéomique, de la métabonomique, de la pharmacogénomique et de la pharmacogénétique

2.1. Définitions

2.1.1. Biomarqueur

La médecine personnalisée se doit de reposer sur des marqueurs spécifiques des patients et qui permettront une adaptation idéale du traitement à chaque patient.

On utilise alors le terme de **biomarqueurs**, définis par le National Institute of Health, en 1998, comme « une caractéristique mesurée objectivement (c'est à dire avec une précision et une reproductibilité suffisantes) et évaluée comme indicateur de processus physiologique ou pathologique ou de l'action des médicaments ». Elle introduit deux notions importantes :

- un biomarqueur doit être mesuré avec fiabilité et précision ;
- le caractère potentiellement indirect du biomarqueur qui est porté par un ou plusieurs paramètres biologiques (caractéristiques génétiques, protéines, métabolites...) qui permettent de caractériser un état physiologique, un état pathologique, l'évolution d'une maladie ou la réponse à un traitement.

Cependant, le concept de biomarqueurs n'est pas nouveau : la glycémie, dosée dès 1848, est un biomarqueur reconnu tant pour caractériser le diabète que pour évaluer l'efficacité des molécules antidiabétiques. Le dosage des biomarqueurs peut correspondre à des procédures extrêmement simples comme celui de la glycémie ou du cholestérol ou à des procédures plus récentes et complexes comme l'identification d'une mutation spécifique du génome [7].

Les biomarqueurs peuvent donc être des paramètres biologiques anatomiques, physiologiques, biochimiques ou moléculaires. Ils sont alors détectés dans un tissu ou un fluide biologique (tel que le sang, le fluide cérébro-spinal ou l'urine) et la présence ou l'absence ou la surexpression ou sous-expression seront les critères observés. D'un point de vue biochimique, les différents types de biomarqueurs les plus couramment utilisés sont :

- les protéines : utilisables tout le long du processus de découverte et de développement d'un médicament et dont l'histoire en tant que biomarqueur est la plus ancienne;

- les profils d'expression d'ARN : la technique du *Gene arrays* (dosage de gènes) dont ils sont issus est utilisée dans la phase de découverte du médicament et durant les essais cliniques,
- les SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*) ou polymorphisme simple de nucléotide (mutation ponctuelle) dans l'ADN : ils peuvent avoir une valeur diagnostique ou prédictive d'une maladie (mais jamais d'efficacité). La nécessité de recourir à de larges populations de patients, lors de la réalisation de certains essais cliniques, a retardé leur utilisation mais celle-ci devrait s'amplifier prochainement,
- les petites molécules : c'est la catégorie la moins utilisée, mais son utilisation devrait augmenter avec le succès de l'application des métabolomiques.

Suite à la démonstration récente de l'importance de la génétique sur l'action des médicaments (que ce soit en terme d'efficacité, de métabolisation...), l'industrie biotechnologique a mis au point de nombreux tests pour des biomarqueurs génomiques et c'est sur ces biomarqueurs que repose la médecine personnalisée.

2.1.2. Biomarqueur génomique

Propriété de l'ADN ou de l'ARN révélatrice d'un processus biologique normal ou pathologique et/ou d'une réponse à une thérapeutique ou à une autre intervention [8], un biomarqueur génomique peut, par exemple, être la mesure :

- de l'expression d'un gène,
- de la fonction d'un gène,
- de la régulation d'un gène.

Un biomarqueur génomique peut consister en une ou plusieurs caractéristiques d'ADN et/ou d'ARN telles un polymorphisme simple de nucléotide (SNP), la variabilité des répétitions de séquences courtes, des haplotypes, des modifications de l'ADN (ex : méthylations), des délétions ou des insertions de nucléotides, des variations du nombre de copies ou des réarrangements cytogénétiques (ex : translocations, duplications, délétions ou inversions).

Les caractéristiques d'ARN incluent (cette liste est non exhaustive) les séquences d'ARN, les niveaux d'expression de l'ARN, la transformation de l'ARN (épissage et traduction) et les niveaux de micro ARN.

Les biomarqueurs sont ainsi associés à différents domaines de recherches (voir annexe 1) s'appuyant sur les protéines et le génome.

2.1.3. Pharmacogénomique

La pharmacogénomique est l'étude des mécanismes génétiques des variations individuelles de la réponse aux xénobiotiques et, plus particulièrement, aux médicaments. Ces connaissances sont appliquées et applicables à l'adaptation de certains traitements à chaque patient [9].

2.1.4. Pharmacogénétique

La pharmacogénétique est un sous ensemble de la pharmacogénomique et elle est définie comme l'étude des variations de la séquence d'ADN par rapport à la réponse aux médicaments.

La différence entre la pharmacogénétique et la pharmacogénomique est explicitée par Franck Sérusclat dans son rapport au Sénat. Il indique que « la pharmacogénomique s'adresse au gène lui même et non plus seulement à son expression. Elle englobe la pharmacogénétique et la renouvelle en identifiant les variations du génome responsables des modifications des réponses de l'organisme. Ainsi, lorsque les liens entre les mutations d'un ou plusieurs gènes et leurs traductions au niveau d'une enzyme ou d'un récepteur, ainsi que les conséquences cliniques de celles-ci, sont établis, l'analyse du génome, désormais rapide et sûre, permet d'éviter le recours à des dosages et à des tests biologiques souvent longs, délicats, parfois imprécis et toujours indirects. » [10]

Les tests sur des biomarqueurs pharmacogénétiques permettent d'identifier les polymorphismes génétiques. En effet, même si 99,9 % du génome humain sont identiques d'un individu à l'autre, les 0.1 % restant (représentant tout de même 3 millions de nucléotides) sont à la base de variations de la séquence d'ADN. Ces polymorphismes sont de plusieurs types :

- Single Nucleotide Polymorphism ou SNP,
- Insertions ou délétions de bases,
- Délétions d'ADN répétitif.

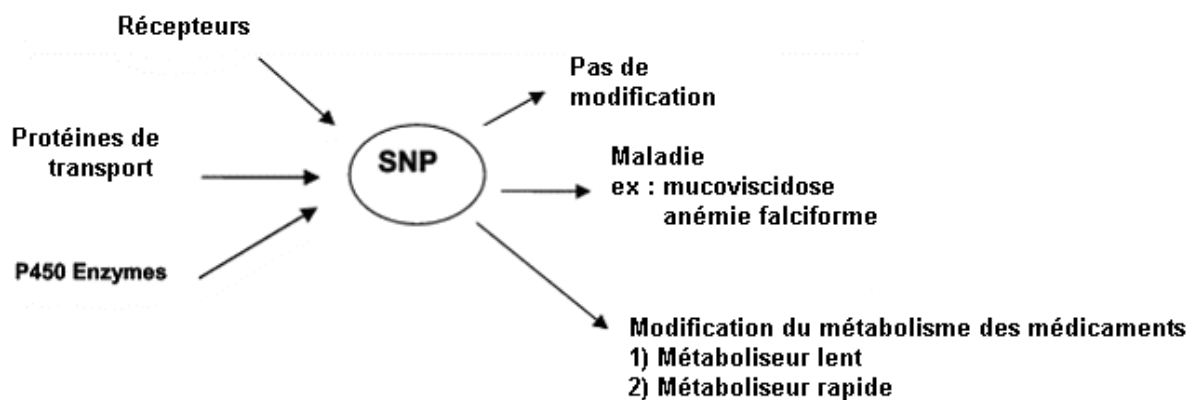


Figure 3: Le polymorphisme des nucléotides simples peut se trouver au niveau des récepteurs, des transporteurs protéiques et des enzymes du métabolisme des médicaments [11].

Les SNP sont des mutations ponctuelles isolées qui peuvent apparaître au niveau des récepteurs, des protéines de transport des médicaments ou des enzymes du métabolisme des médicaments. Leur fréquence dans la population est supérieure à 1 %. Cette variation stable de la séquence d'ADN génomique est retrouvée environ toutes les 100 à 300 bases du génome et elle affecte moins de 10 % de la population. Beaucoup n'ont pas d'implications fonctionnelles mais celles se trouvant dans des régions codantes ou régulatrices de gènes peuvent induire des conséquences sur le métabolisme (métabolisation lente ou rapide) ou entraîner des maladies (exemple : anémie hémolytique) [11].

Depuis quelques années, le nombre de SNP identifiés a augmenté de façon exponentielle et une base de données (dbSNP database) a été créée en collaboration entre différents organismes. En 2010, cette base de données contenait environ 20 millions de SNP humains validés.

2.1.5. Protéomique

L'étude du protéome (c'est-à-dire l'ensemble des protéines) désigne l'identification, la caractérisation et la quantification de toutes les protéines impliquées dans une voie particulière, un organe, une cellule, un tissu, un organe ou un organisme [9].

2.1.6. Métabolomique

La métabolomique est l'analyse globale des métabolites, c'est-à-dire les petites molécules générées dans le processus du métabolisme [9].

2.1.7. Métabonomique

C'est une nouvelle science 'omique' qui étudie les réponses métaboliques à un médicament, à des changements environnementaux ou à une maladie. C'est une extension de la génomique (qui s'intéresse à l'ADN) et de la protéomique (qui s'intéresse aux protéines). Plus techniquement parlant, la métabonomique est la mesure quantitative de la réponse métabolique multiparamétrique d'organismes vivants à des stimuli pathophysiologiques ou à des modifications génétiques [9].

2.1.8. Surrogate endpoint ou Critère de substitution

Un biomarqueur peut être considéré comme un critère de substitution, c'est-à-dire qu'il pourra se substituer à un critère clinique. Un critère de substitution est défini par une mesure de laboratoire ou d'un signe physique utilisé lors des essais thérapeutiques comme substitut pour identifier un critère clinique jugé sérieux. La différence entre un biomarqueur et un critère de substitution est surtout qu'un biomarqueur est un candidat au titre de critère de substitution alors que le second est déjà utilisé pour mesurer les effets d'un traitement [9], [11].

2.2. Objectifs des biomarqueurs et intérêt des polymorphismes

Il existe différentes finalités ou stades d'intervention possibles des biomarqueurs dans le domaine biomédical (voir annexe 2 et figure 4) :

- Le diagnostic : le biomarqueur permet d'identifier la présence d'une maladie et de définir la population cible et les répondeurs à la thérapeutique.
- Le pronostic : le biomarqueur permet de déterminer l'évolution prévisible de la maladie.
- Le mécanisme : le biomarqueur rend compte de l'effet observé en aval du médicament.
- La maladie : le biomarqueur traduit la conséquence clinique ou la mesure de la maladie.
- L'efficacité (biomarqueur d'efficacité) : le biomarqueur reflète alors le résultat bénéfique du traitement.
- La toxicité (biomarqueur de toxicité) : le biomarqueur rend compte de l'effet toxicologique du médicament sur les systèmes *in vitro* et *in vivo*.
- Le stade : le biomarqueur permet de faire la distinction entre les différents stades de la maladie.

- Lors des essais cliniques, les biomarqueurs permettent une élimination fiable et précoce des mauvais candidats au développement de molécules thérapeutiques et un choix de la dose de médicament pour les essais pivot de phase III, une diminution du risque de non démonstration d'effet ou d'effets secondaires trop importants [9], [12].

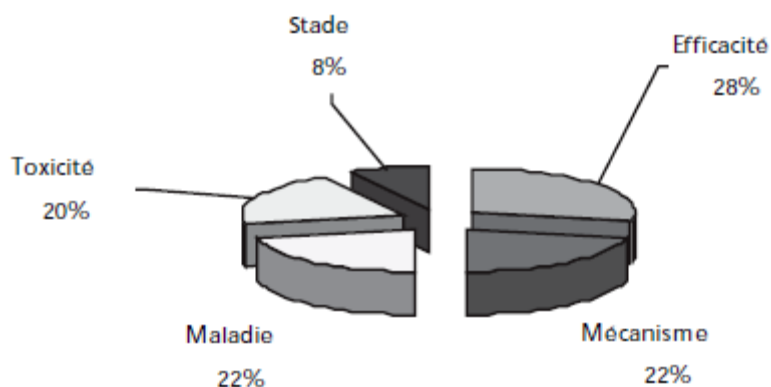


Figure 4: Domaines d'intervention courants des biomarqueurs [13]

L'étude des polymorphismes de nucléotides peut permettre d'évaluer deux aspects.

- **La prévention des risques**

Lors du diagnostic, ils permettront de dépister les patients à risque pour un médicament car ayant une modification du métabolisme pouvant induire des surdosages, permettant ainsi de diminuer les effets secondaires.

Par exemple, la recherche de l'allèle HLA-B*1502 permet d'éviter le traitement des porteurs de cet allèle par Tégréto[®], antiépileptique qui induit chez ces personnes un risque de développer un syndrome de Stevens et Johnson.

- **L'augmentation du bénéfice**

L'évaluation de la métabolisation et la recherche de cibles thérapeutiques permettent d'augmenter les bénéfices des traitements pour les patients, d'éviter de chercher des traitements à tâtons, ce qui est une perte de temps, de bénéfice et financière. L'exemple le plus concret est l'évaluation de la protéine HER-2/Neu avant un traitement du cancer du sein par l'Herceptin[®] (trastuzumab) développé par les laboratoires Genentech. En effet, les patientes cancéreuses ne présentant pas de surexpression de cette protéine ne répondront pas à ce traitement alors que son utilisation en combinaison à une chimiothérapie chez les patientes ciblées permet une réduction du risque de 52 % comparé à une chimiothérapie seule [15].

2.3. Domaines de prédilections de la pharmacogénomique et de la pharmacogénétique

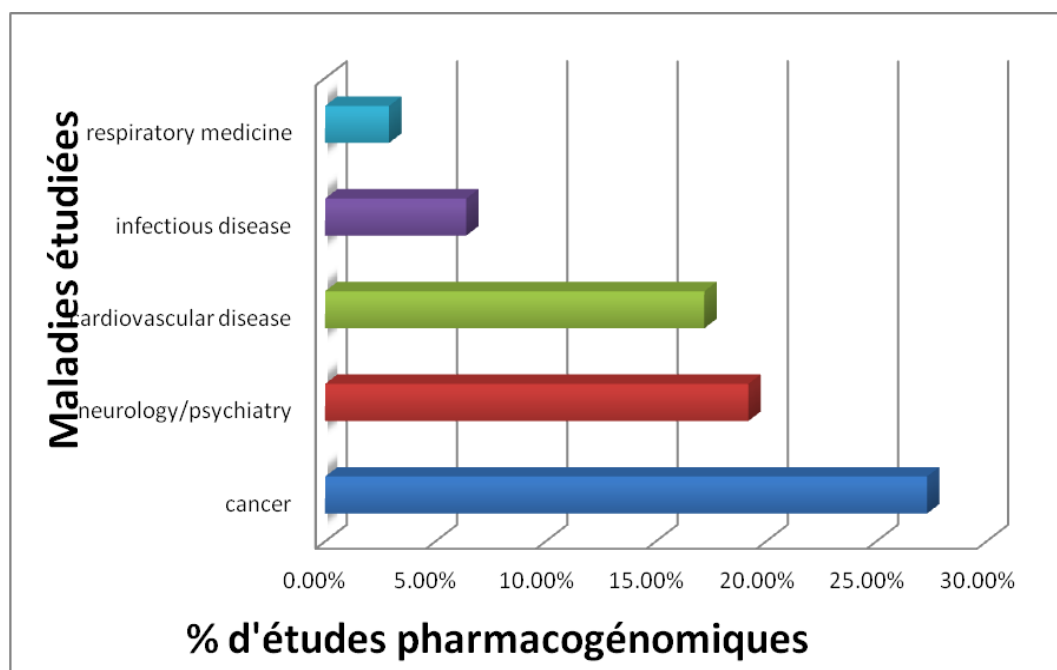


Figure 5 : Domaines d'intérêt principaux des études pharmacogénomiques (d'après [16]).

2.3.1. Maladies infectieuses

L'efficacité du traitement du VIH par Selzentry® en combinaison avec d'autres antiviraux est fonction de la présence ou non des récepteurs CCR5 à la surface du virus. Un test de tropisme permet de déterminer la présence de ce récepteur. Toujours dans le cas du VIH, la détection de l'allèle HLA-B*5701+C4A*6 permet de limiter les réactions d'hypersensibilités avec fièvre, éruption cutanée et troubles digestifs dus à l'abacavir (Ziagen®, inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH-1) [17]. Le test génétique permet d'obtenir une information majeure sachant que 4 % des malades traités ont présenté une hypersensibilité sévère et que l'arrêt du traitement fait régresser les symptômes mais que la ré-introduction de la thérapie peut être fatale [18]. Les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 ont 11,4 fois plus de risques que les autres de développer ce type de réaction. Le niveau de preuve de ce génotypage est très fort, avec une valeur prédictive positive (VPP) de 100 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 98 %.

2.3.2. Domaine cardiovasculaire

Deux gènes impliqués dans le domaine de la thrombose et du maniement des anticoagulants oraux (anti-vitamines K ou AVK) tels que la warfarine sont actuellement pertinents : le gène codant CYP2C9 qui métabolise les anti-vitamine K (les métaboliseurs lents et intermédiaires représentent 0,7 et 14 % de la population occidentale) et le gène codant l'époxyde vitamine K réductase (VKORC1) qui recycle la vitamine K oxydée. La réalisation des tests pharmacogénétiques permet de prédire le risque hémorragique et d'optimiser la dose à l'état d'équilibre chez des patients devant recevoir des AVK. Des études ont montré la pertinence clinique importante de ces tests en évaluant et en confirmant que ces deux gènes expliquent près de 50 % de la variabilité interindividuelle de réponse aux AVK [19] [20]. Le niveau de preuve est considéré comme « fort » puisque la VPP est de 80 % et la VPN de 58 %.

2.3.3. Neuropsychiatrie

Le test génétique visant à identifier les différents variants du CYP2D6, métabolisant les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques est l'un des plus anciens [21] [22]. Sa réalisation avant traitement permet de prédire des dyskinésies tardives et des hypotensions. Son niveau de preuve reste incertain avec une VPP de l'ordre de 61 % et une VPN de 51 % lui conférant une valeur de pertinence clinique faible. Le typage de l'allèle HLA-B*1502 permet, quant à lui, de prévenir le risque de syndrome de Stevens Johnson avant le début d'un traitement par la carbamazépine chez les patients épileptiques ou bipolaires.

2.3.4. Oncologie

Dans ce domaine, les gènes étudiés sont très nombreux. Le premier et le plus ancien test est celui du génotypage de la thiopurine-méthyl-transférase (TPMT) dont l'activité est impliquée dans l'élimination de l'azathioprine, de la thioguanine et de la 6-mercaptopurine utilisées dans les leucémies, la maladie de Crohn et d'autres maladies auto immunes. La réalisation du génotypage permet de prédire des neutropénies sévères voire mortelles [23]. Il existe de rares métaboliseurs lents (0,3 % de la population) et environ 10 % de métaboliseurs intermédiaires. Chez les métaboliseurs lents, on privilégiera un autre traitement ou une diminution d'environ 90 % de la posologie ainsi qu'une surveillance hématologique intensive [24]. Ce test possède

un niveau de preuve fort avec une VPP de 78 % et une VPN de 56 %. Sa pertinence clinique est jugée importante et actuellement bien connue des médecins.

Un autre test plus récent est celui du génotypage de l'UGT1A1 (recherche du variant UGT1A1*28). Cette enzyme est responsable du métabolisme de l'irinotecan, anticancéreux prescrit fréquemment. Chez les patients déficients en UGT1A1, il y a accumulation et surdosage de l'un des métabolites actifs et toxiques de l'irinotecan avec un risque de 50 % de développer une leucopénie sévère [24]. Ce génotypage a un niveau de preuve jugé « incertain » avec une VPP de 50 % et une VPN de 95 %. Sa pertinence clinique est jugée « probable ».

Du point de vue de l'évaluation des cibles des médicaments, d'autres tests se révèlent prometteurs :

- ✓ le test pour le récepteur de la protéine HER-2/neu, prédictif de l'efficacité du traitement du cancer du sein par l'Herceptin® (trastuzumab),
- ✓ l'identification du récepteur à l'EGF, pour les traitements du cancer du colon par cetuximab, gefitinib ou panitumab, dont la présence est corrélée à l'efficacité du traitement,
- ✓ le gène BCR-ABL ou la présence du chromosome de Philadelphie sont liés à l'efficacité du traitement des leucémies par Glivec® (Imatinib), dasatinib et nusulfan [25].

3. Biomarqueurs : Découverte, aspects technologiques et critères de validation

3.1. Evolution des techniques et des découvertes de biomarqueurs

Les biomarqueurs ont rapidement évolué, de la recherche de protéines ou de molécules chimiques comme le glucose, vers une utilisation de plus en plus systématique des relations entre le génome et la réponse aux traitements (figure 6).

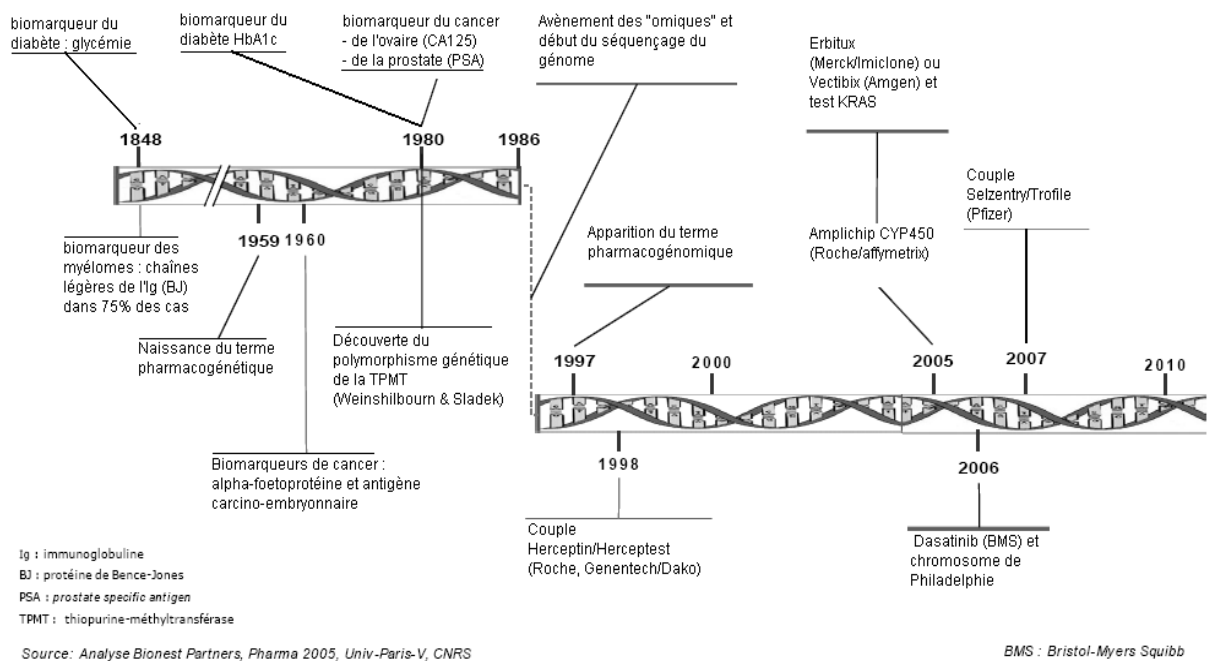


Figure 6 : Evolution du développement des biomarqueurs [26]

L'évolution des découvertes relatives aux biomarqueurs peut être appréciée grâce à l'augmentation des publications relatives à ces biomarqueurs pharmacogénomiques ou pharmacogénétiques. Sur la figure 7, on remarque que, depuis une quinzaine d'années le nombre de publications relatives aux biomarqueurs (dans le cas présent, des biomarqueurs relatifs au cancer) dans la base de données Medline n'a fait qu'augmenter. Cependant, il est également observable que les tests approuvés par la FDA sont restés relativement peu nombreux.

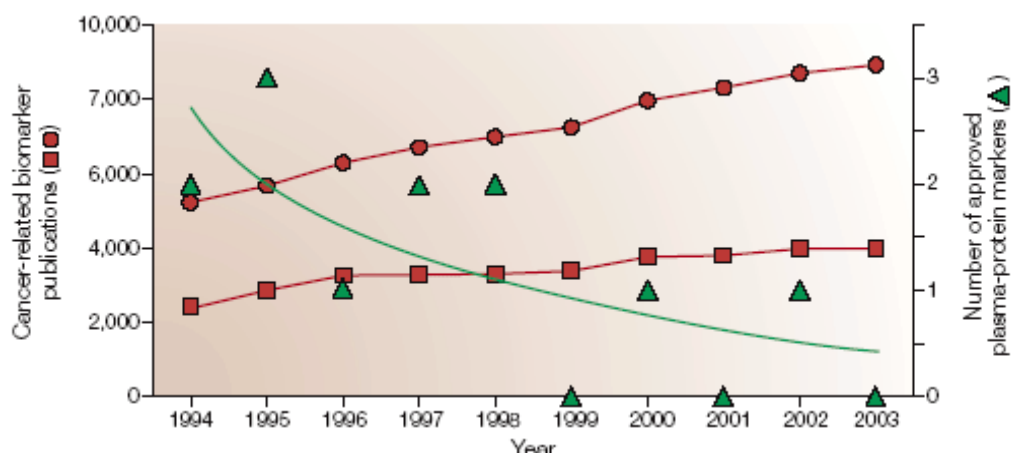


Figure 7 : Nombre de publications relatives aux biomarqueurs et biomarqueurs approuvés par la FDA. Les carrés rouges correspondent aux titres de publications contenant le terme "biomarqueur", les ronds aux corps de textes comprenant ce terme et les triangles verts au nombre de marqueurs approuvés par la FDA [27].

3.2. Technologies utilisées pour la découverte de biomarqueurs

Les avancées technologiques tant au niveau physico-chimiques qu'immunologiques ont été responsables de l'avancée de la découverte de biomarqueurs. Les principales techniques utilisées sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1: Comparaison de l'avancée pour les outils utilisés de façon courante dans la découverte de biomarqueurs d'après [27] (PCR : réaction de polymérisation en chaîne, RMN : résonance magnétique nucléaire, GC : chromatographie gazeuse, LC/MS : chromatographie liquide / spectrométrie de masse, SAGE : analyse en série de l'expression des gènes, ELISA : dosage d'immunoabsorption par enzyme liée)

	Génotypage	Expression des gènes	Profilage des protéines	Métabolomique
Bas débit	Technologies de découverte des mutations	PCR Northern blot Differential display		RMN GC
Moyen débit	Spectrométrie de masse	SAGE	Spectrométrie de masse ELISA	LC/MS
Haut débit	PCR	Puce à ADN	Puce à anticorps et protéines	

3.2.1. Biomarqueurs génomiques et transcriptomiques

Les biomarqueurs génomiques sont habituellement détectés par des techniques de séquençage ou d'hybridation génomique sur biopuce ou CGH array (array comparative genomic hybridation).

Les biopuces sont constituées d'un support en verre ou en silicium sur lequel sont fixées des protéines (principalement des anticorps) ou des sondes d'ADN simple brin. L'ARNm étudié est amplifié et l'ADN complémentaire (ADNc) produit grâce à une rétrotranscriptase est alors marqué par un fluorochrome puis mis en contact avec la puce. L'hybridation de cet ADNc est mise en évidence par comparaison de l'intensité du signal émis avec celle d'un étalon [29]. Elles permettent d'identifier un grand nombre de gènes (puces à ADN ou à ARN) et de protéines (puce à protéine) ou d'en étudier le fonctionnement.

Dans le domaine médical, les puces à ADN et à ARN contribuent au diagnostic de maladies infectieuses ou génétiques, à la recherche de résistances aux antibiotiques des souches microbiennes, à l'analyse de mutations génétiques et à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.



Figure 8 : Un exemple de puce à micro array la puce AmpliChip de Roche, utilisée pour détecter les variations des gènes de CYP2D6 et CYP2C19, enzymes métabolisant entre autres les antidépresseurs, les antipsychotiques et les inhibiteurs de la pompe à proton s [30]

3.2.2. Les biomarqueurs transcriptomiques

Les biomarqueurs transcriptomiques (basés sur l'ARNm) sont détectés par des techniques de micro-arrays transcriptomiques (visant à évaluer le niveau d'expression des ARN). L'utilisation combinée des techniques SAGE (Serial Analysis of Gene Expression), d'expression différentielle et de *micro-arrays*, ainsi que des données de la littérature permettent aussi d'identifier *in silico* des candidats biomarqueurs.

3.2.3. Les biomarqueurs protéomiques

Ils sont mesurés par plusieurs techniques.

- Le gel d'électrophorèse à 2 dimensions permet de séparer les protéines en fonction de leur charge et de leur masse et donc de dresser, avec une grande résolution, une carte des protéines exprimées, présentes dans un tissu à un moment donné.

- La chromatographie sur des surfaces biochimiquement actives couplée à la spectrométrie de masse (MALDI-TOF et SELDI-TOF) permet d'identifier une protéine d'intérêt dans un mélange complexe tel que le sérum.
- La spectrométrie de masse en tandem (ESI-IT par exemple) permet une fragmentation des peptides issus de la première fragmentation et une analyse plus détaillée de la séquence d'acides aminés.
- La chromatographie d'affinité permet d'isoler des protéines en fonction de leur affinité pour des molécules organiques fixées sur un support.
- Les protein biochips ou puces à protéines (qui peuvent également être des puces à antigènes) permettent un dosage en parallèle de plusieurs protéines et leur principe se rapproche de celui des puces à ADN avec l'utilisation d'anticorps comme sondes (figure 9).

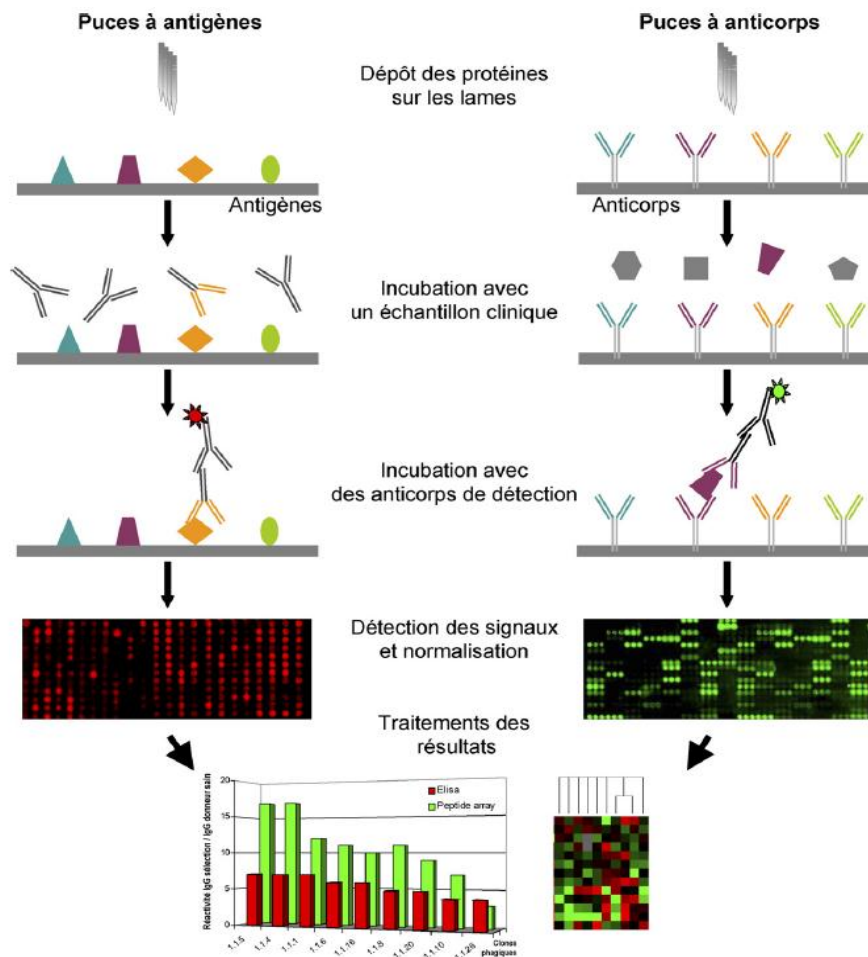


Figure 9 : Sur les puces à antigènes, la détection des immunoglobulines réagissant avec les molécules spottées est réalisée par des anticorps anti-IgG, anti-IgM ou anti-IgE marqués (en rouge). Sur les puces à anticorps, la détection des protéines-cibles, captées par des anticorps primaires, est réalisée par des anticorps secondaires marqués (en vert) [30].

3.2.4. Les biomarqueurs métabolomiques

Les biomarqueurs métabolomiques sont séparés par chromatographie (gazeuse ou liquide) et détectés principalement par des techniques de RMN (résonance magnétique nucléaire) et de spectrométrie de masse. L'utilisation de la spectrométrie de masse permet d'obtenir des profils d'expression protéique ou métabolomique, voire d'identifier des protéines ou des métabolites directement à partir de petites quantités de fluides biologiques mais aussi d'extraits tissulaires.

3.3. Traitement des données – bio-informatique

Il ne faut pas oublier de prendre en compte la bio-informatique et les biostatistiques qui sont des étapes cruciales dans le traitement des données astronomiques obtenues par la génomique.

La bio-informatique a largement participé au séquençage du génome humain mais elle présente encore des limites. De nombreuses bases de données existent actuellement, comme la « Pharmacogenomic Knowledge Base » (www.pharmgkb.org) qui contient des informations relatives à la génomique, aux SNP, à la pharmacodynamique et à la pharmacocinétique, aux allèles, aux phénotypes cliniques, moléculaires et cellulaires, aux molécules et aux réponses aux médicaments.

La bio-informatique doit actuellement relever plusieurs challenges [32].

- **Le traitement à grande échelle de données génomiques robustes**

Un génome entier ou quelques douzaines d'exomes, c'est-à-dire les exons ou zones exprimées de l'ADN, peuvent être séquencés en moins de 2 semaines avec un taux d'une erreur pour 100 kilo bases. Le taux d'erreurs de ces technologies est la source d'un challenge important dans les applications, parmi elles la découverte de nouvelles variations génétiques. Chaque nouveau génome séquencé est considéré comme ayant entre 100 000 et 300 000 SNP non encore découverts et moins de 1000 mutations somatiques par génération. A chaque fois qu'un nouveau variant est identifié, il faut vérifier s'il ne s'agit pas d'un faux positif. De plus, d'autres types de variations comme les variations courtes d'insertion-délétions, les variations du nombre de copies et les variations structurales sont encore plus difficiles à détecter par

séquençage à haut débit. De nouveaux algorithmes pour les variations citées précédemment sont nécessaires afin de les détecter.

Même les lectures de séquences de haute qualité doivent être replacées dans leur contexte génomique pour identifier les variations. Ceci est une aire de recherche active car différents algorithmes de cartographies et d'alignements donnent souvent des résultats différents. Parce que l'assemblage de novo est lent et compliqué, les séquences sont habituellement cartographiées grâce à une référence génomique. Les algorithmes tels que BLAST ou Smith-Waterman sont traditionnellement utilisés mais leur vitesse d'exécution dépend de la taille du génome. Alors que des requêtes individuelles peuvent prendre uniquement quelques secondes par processeur, l'alignement de 100 millions nécessiterait plus de trois années par processeur. De nouveaux algorithmes ont alors été développés tels que BLAT et BWA (dont le taux d'erreur est inférieur à 0,1 % pour les données simulées)

- **L'interprétation des effets fonctionnels et de l'impact de la variation génomique**

Une fois que les données génomiques ont été traitées, l'effet fonctionnel et l'impact des variations génomiques doivent être analysés. Les études menées par le Genome-Wide Association (GWA) corrélient statistiquement les SNP avec des maladies communes [33]. Cette méthode a permis d'obtenir une idée de ces corrélations mais un nombre limité de variations a été caractérisé et la relation entre ces variants et les traits phénotypiques fut difficile à mettre en évidence. Depuis quelques années, de nombreuses méthodes informatiques ont été développées pour prédire les délétions non-sens des SNP. Ces méthodes utilisent différentes approches telles que des règles empiriques, des modèles de Hidden Markov, des « réseaux neuronaux », des arbres décisionnels, des forêts d'arbres décisionnels et des séparateurs à vaste marge. Ces algorithmes de prédiction incluent généralement la séquence d'acide aminé, la structure de la protéine et les informations évolutives. Les caractéristiques de la séquence d'acide aminé reposent sur les propriétés physico-chimiques des résidus mutés tels que l'hydrophobicité, la charge, la polarité et l'encombrement. Les informations structurales sur la protéine décrivent l'environnement structural de la mutation et elles ont été utilisées avec succès pour prédire la modification de la stabilité d'une protéine après mutation. Quelques importantes particularités pour la prédiction de l'impact des non-sens des SNP dérivent de l'analyse évolutionnaire : les acides aminés critiques sont souvent conservés et les modifications sur ces positions conservées tendent à être délétères (algorithmes SIFT et PolyPhen).

Les méthodes de prédiction ne donnent cependant aucune information sur la physiopathologie et des tests expérimentaux sont donc nécessaires pour valider les prédictions génétiques. La validation expérimentale étant longue et coûteuse, il faut donc développer des méthodes pour prioriser les gènes d'intérêt. Les données utilisées pour cela sont les interactions protéine-protéine, les annotations fonctionnelles (ou la relation entre des informations biologiques et le génome), les processus biologiques et la littérature. Par exemple, l'algorithme SUSPECT priorise les gènes en comparant les séquences, l'expression des gènes et les données fonctionnelles [34] ; l'algorithme ENDEAVOUR est programmé grâce à des gènes impliqués dans des processus biologiques connus et classe les gènes candidats après considération de plusieurs sources de données génomiques [35] ; l'algorithme PolySearch analyse les données biomédicales pour créer des relations entre des maladies, des gènes, des mutations, des médicaments, des processus biologiques, des tissus, des organes et des métabolites chez les humains [36]. Les méthodes d'analyses des SNP sont majoritairement limitées à la prédiction de l'impact des mutations non-sens. De nouvelles méthodes sont donc nécessaires pour évaluer l'impact des insertions et des délétions.

- **L'intégration des systèmes et des données pour évaluer la complexité**

Etant donné la complexité des phénotypes impliqués dans la médecine personnalisée, l'approche « un SNP, un phénotype » utilisée dans de nombreuses études est insuffisante. De nombreux phénotypes étudiés en médecine sont le résultat d'interactions entre gènes ou entre gènes et l'environnement. Par exemple, la réponse à un médicament dépend souvent de multiples interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui forment un système robuste et tolérant avec de nombreux polymorphismes d'enzymes et de partenaires d'interactions. Ainsi, le phénotype de réponse à un médicament tend à dépendre de nombreux gènes et de facteurs environnementaux. Des approches basiques de pharmacogénomique tels que l'étude de la warfarine et des gènes de CYP2C9 et VKORC1 ont montré de bonnes réponses et ont permis la création d'algorithmes de posologie pour améliorer la prise en charge des patients traités. Cependant, les systèmes biologiques et la prise en compte des interactions induit un problème de complexité en intégrant des données moléculaires à de nombreux niveaux biologiques parmi lesquelles se trouvent le génome, le transcriptome, le métabolome, le protéome et les réseaux fonctionnels et régulateurs. Il est possible d'envisager une pathologie ou une réponse à un traitement comme une perturbation de ces réseaux. Ainsi, la combinaison de sources de données différentes peut résulter en de nouvelles associations et fournir un aperçu des interactions entre gènes et entre gènes et l'environnement.

Ces nouvelles approches sont encourageantes mais de nombreuses embûches restent présentes. En effet, les méthodes doivent être basées sur des données de bonne qualité. Il faut aussi tenir compte des similarités chimiques, deux molécules similaires pouvant avoir des comportements biochimiques différents. Les hypothèses doivent aussi être bien étudiées. Par exemple, une méthode qui relie l'expression d'un gène à une cible médicamenteuse doit prendre en compte que la plupart des molécules se fixent aux protéines et non aux acides nucléiques.

- **Rendre les données cliniquement pertinentes**

Le dernier challenge est d'appliquer les résultats pour améliorer la prise en charge des patients. Beaucoup de ces données doivent encore être appliquées en clinique. En fait, beaucoup de praticiens ne sont pas préparés à incorporer les test génétiques dans leur pratique et il n'y a pas encore de méthode précise permettant d'appliquer ces données pour améliorer les traitements. Une des aires où la bio-informatique peut avoir le plus d'impact clinique est la pharmacogénomique. La bio-informatique permet également un passage à la clinique grâce à des bases de données comme PharGKB, dbGaP, PacDB et FDAAERS. Un des freins à ces bases de données reste le traitement manuel des données. Des algorithmes d'extraction ciblés sur des termes biologiques ou médicaux peuvent rendre la collecte de ces données plus rapide. Ces bases de données et ces méthodes doivent être développées et utilisées avec précaution. Toutes ces sources de données sont susceptibles d'erreurs. Aussi, une validation des données est essentielle avant l'application de l'information en clinique.

Enfin, il y a également le challenge et l'opportunité d'intégrer la bio-informatique au dossier médical patient. Il faut alors développer des méthodes qui étudient le génome en clinique et qui pourront permettre aux médecins d'utiliser la médecine personnalisée dans leur pratique quotidienne.

3.3. Validation des biomarqueurs

L'utilisation des biomarqueurs pour la recherche et le développement de thérapies est en augmentation. Cependant, la commercialisation de tests visant les biomarqueurs reste assez limitée. Ainsi, dans une enquête réalisée en février 2010, le LEEM estimait que seulement 3 à 5 % des biomarqueurs utilisés au cours du développement d'un nouveau médicament sont commercialisés sous forme de tests [37].

Une des raisons de ce faible pourcentage est due à la difficulté de la validation scientifique et clinique du biomarqueur et de ses méthodes d'identification et de mesure.

En effet, de nombreuses années (jusqu'à 10 ans) et un large effectif de patients (jusqu'à 12 000) seront nécessaires pour :

- identifier le bon biomarqueur et son lien avec la pathologie ;
- valider le biomarqueur identifié avec un événement clinique précis ;
- développer et valider, en pratique de routine, le test de dosage du biomarqueur.

Une fois les critères de validations biologique et statistique bien établis, avec apport de preuves par des expérimentations, les résultats sont publiés dans des revues scientifiques et seront l'objet de dépôt de brevets.

Classiquement, le développement et la validation d'un test de dosage d'un biomarqueur doivent répondre à une multitude de questions [7] :

- Y a-t-il déjà un biomarqueur en corrélation avec l'état clinique ciblé ?
- Le biomarqueur proposé est-il spécifique de l'état clinique ciblé ?
- Le test mesure-t-il de façon suffisamment sensible et spécifique le biomarqueur identifié ?
- Le test permet-il d'identifier l'état clinique ciblé (ou le test permet-il de prédire l'événement clinique ciblé) ?
- Les marges d'erreurs du test sont-elles acceptables ?
- Les modalités de réalisation du test sont-elles parfaitement décrites ?
- Les limites du test sont-elles identifiées ?
- Le test a-t-il un intérêt économique ?
- En utilisation courante, le test a-t-il un intérêt par rapport aux autres tests existants ?

4. Recommandations internationales : évolution et encadrement légal des biomarqueurs et des tests associés

4.1. Evolution des recommandations internationales

Les instances réglementaires ont pris conscience, depuis une dizaine d'années, de l'intérêt de la médecine personnalisée. Elles ont donc commencé à instaurer des recommandations avec cependant un décalage selon les pays.

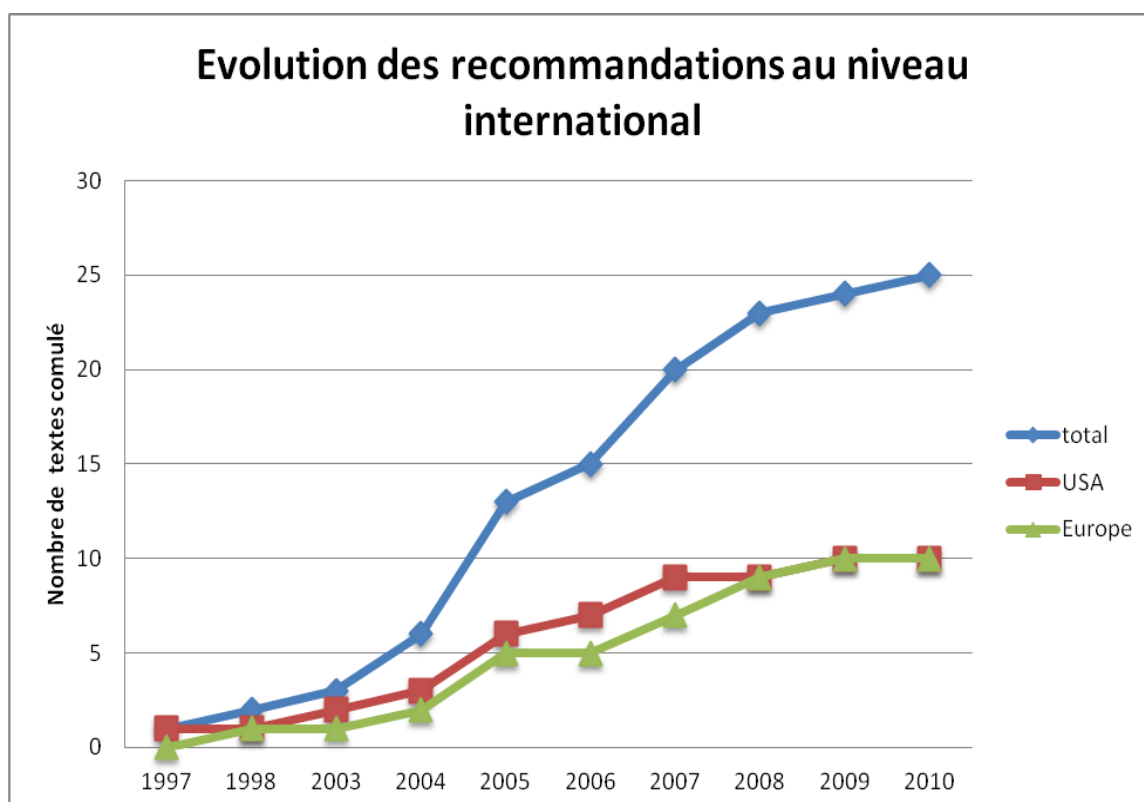


Figure 10 : Comparaison de l'évolution des recommandations au niveau international de 1997 à 2009 (basé sur le tableau figurant en annexe 3)

Sur la figure 10, il est facilement observable que les Etats-Unis ont pris, dès le départ, une longueur d'avance qui a été rattrapée en 2008 par l'Europe suite à la sortie des recommandations de l'ICH qui ont été adoptées par l'EMA en accord avec la CHMP.

Les lignes directrices citées dans l'annexe 3 (telles que les normes ICH E15 et E16 ou le « Drug-diagnostic co-development concept paper » publié par la FDA en 2005) ont permis aux entreprises d'avoir des outils pour le développement des médicaments associés aux biomarqueurs et également pour le développement de tests sur ces biomarqueurs.

La FDA a également fait des efforts pour favoriser la mise en oeuvre de la médecine personnalisée et l'utilisation des biomarqueurs. Ces efforts se sont matérialisés par différentes stratégies.

- Tout d'abord, la mise en place de recommandations et l'ajout dans les résumés des caractéristiques des produits pour plus de 200 médicaments, d'informations pharmacogénétiques et pharmacogénomiques (disponibles en ligne sur www.fda.gov, voir annexe 4).
- La création du « critical path initiative » a mis en place une stratégie pour faire avancer les méthodes de développement, d'évaluation et de production des produits régulés par la FDA dans le but de pallier le manque de produits approuvés par l'agence. Les objectifs étaient :
 - de développer de meilleurs outils diagnostics tels que les biomarqueurs,
 - de moderniser les essais cliniques pour les rendre plus sûr et efficaces,
 - d'exploiter les capacités de la bio-informatique,
 - de faire évoluer les techniques de production en utilisant des outils comme les technologies analytiques et les nanotechnologies,
 - de développer des produits répondant aux besoins les plus pressants,
 - de se concentrer sur les populations à risque.

La FDA a débloqué un fonds d'environ 6 millions de dollars dans le but de stimuler et de gérer les partenariats scientifiques et la recherche ciblée qui permettront de moderniser le développement des médicaments. Le but est de créer une nouvelle génération d'outils scientifiques pour permettre de prédire et d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des produits candidats, de faire en sorte que le développement soit moins risqué et de rendre possible l'individualisation des traitements pour améliorer l'efficacité et pour éviter les effets secondaires. Ceci est suivi par l'application des connaissances obtenues par cette initiative pour la rédaction de lignes directrices pour les fabricants afin de clarifier la voie de régulation avant de mettre ces produits sur le marché.

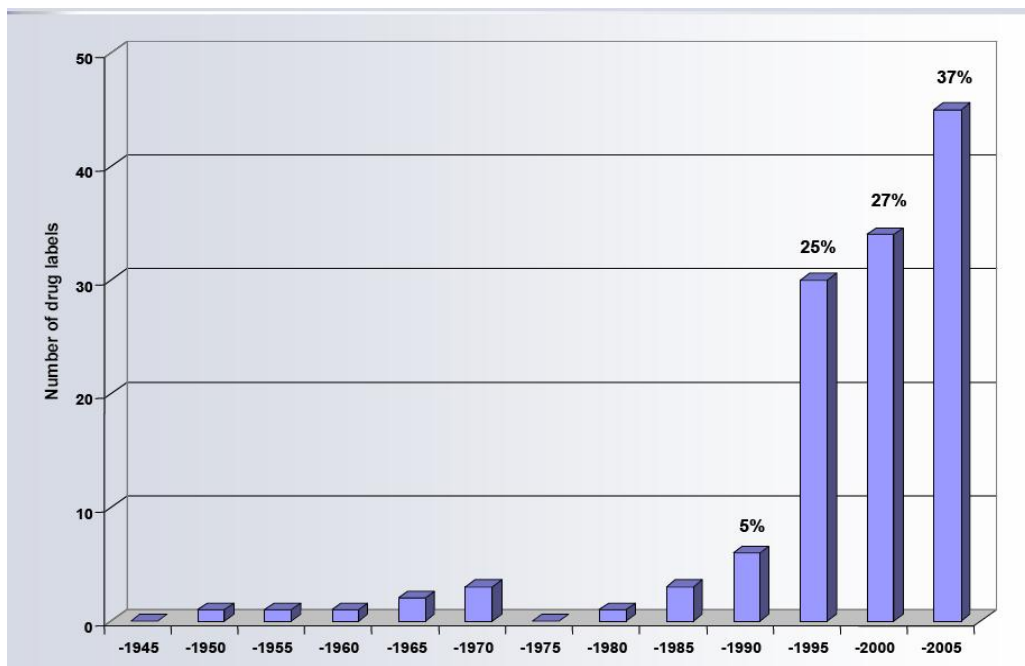


Figure 11 : Evolution des résumés des caractéristiques du produit (RCP) de médicaments approuvés ayant des informations pharmacogénomiques.[38]

Cette initiative est actuellement stoppée car elle a atteint la majorité de ses objectifs comme l'ajout d'information sur les RCP de certains produits (voir figure 11) et l'acceptation conjointe, en 2008, par la FDA et l'EMA de 7 nouveaux biomarqueurs.

4.2. Encadrement légal des biomarqueurs et des tests associés

En Europe, la réglementation, portant sur les tests associés aux biomarqueurs, repose sur le marquage CE du dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV) prévu par la directive 98/79/CE transposée en France par l'ordonnance n°2001-198 et la directive 93/42/CE quand il s'agit d'un dispositif médical.

« Un DMDIV est un réactif, un instrument ou un système destiné par son fabricant à être utilisé pour l'examen d'échantillons provenant du corps humain, dans le but de fournir une information sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne ou sur une anomalie congénitale. Un dispositif médical est, quant à lui, un instrument, un appareil, un équipement ou encore un logiciel destiné, par son fabricant, à être utilisé chez l'homme à des fins, notamment, de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie ou d'une blessure et dont l'action principale n'est pas obtenue par des moyens

pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques (exemple : imagerie anatomique et fonctionnelle)» [7].

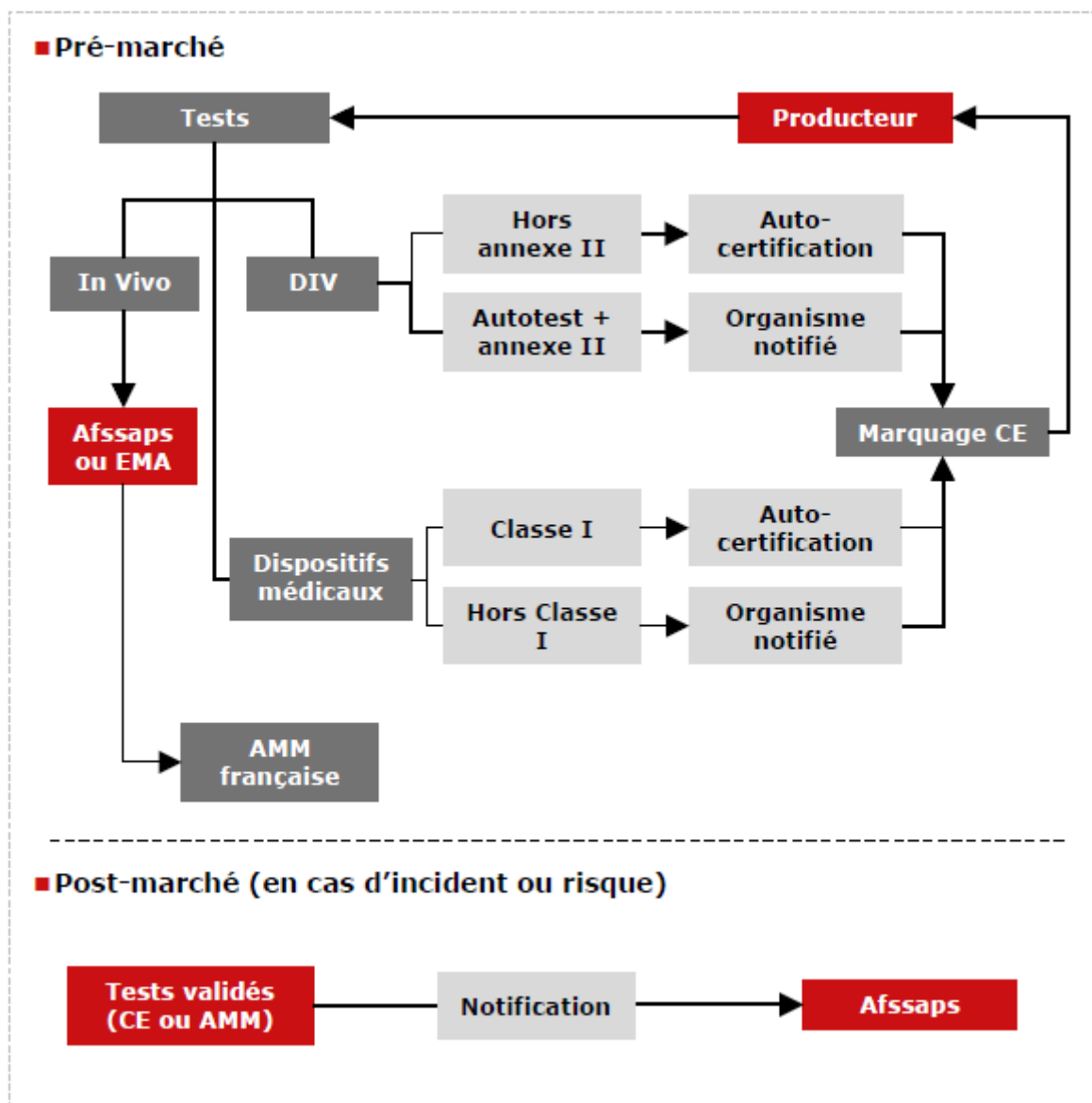


Figure 12: Voies réglementaires autorisant la mise sur le marché des tests de biomarqueurs en France. Les chemins réglementaires empruntés par les tests mesurant des biomarqueurs seront différents, selon les trois catégories (in vivo, in vitro, dispositifs médicaux). L'Afssaps est responsable de l'autorisation de mise sur le marché des produits thérapeutique et des produits de diagnostic in vivo. En fonction des directives européennes (article 9, directive 98/79/EC), les biomarqueurs de DIV peuvent, soit bénéficier d'une auto-certification (hors annexe II), soit être expertisés par des organismes notifiés (autotests + annexe II). En France, l'organisme notifié pour la directive 98/79/EC « in vitro diagnostic medical devices » et 93/42 EEC « Medical devices » est aussi l'Afssaps. En cas d'incident ou de risques provenant de l'utilisation du test ou du dispositif médical, les producteurs ou utilisateurs doivent le notifier à l'Afssaps [37].

Le nouveau dispositif de diagnostic *in vitro* ne peut être mis sur le marché qu'une fois le marquage obtenu. Ce marquage implique que le dispositif doit atteindre les performances indiquées par le fabricant et il nécessite donc :

- L'évaluation des performances analytiques, c'est-à-dire de savoir si le test mesure ce qu'il est censé mesurer et avec quelle performance. Ceci a comme but de générer des preuves sur la façon dont le test mesure le biomarqueur et de déterminer l'ensemble des caractéristiques techniques du test (exactitude, sensibilité, spécificité analytique, robustesse, reproductibilité, répétabilité ...). Les performances d'un nouveau test sont comparées à celles des dispositifs équivalents. S'il n'y a pas de test équivalent sur le marché, il faut alors se référer à des échantillons de patients caractérisés sur le plan clinique.
- L'évaluation des performances cliniques, pour déterminer si le test peut identifier l'événement clinique auquel il est destiné. Par exemple, un test de dépistage permet-il de différencier les patients atteints d'une pathologie et ceux atteints d'autres pathologies proches ? et avec quelle sensibilité ? Ceci doit démontrer les caractéristiques diagnostiques du dispositif au regard de l'usage auquel il est destiné et ainsi établir la sensibilité et la spécificité diagnostique.
- L'évaluation de l'utilité clinique et de la valeur ajoutée du test pour la prise en charge des patients. Le test permet-il de faciliter la prise de décision quant aux stratégies de traitement (en termes d'efficacité ou de sécurité) ou de prévention ?
- L'évaluation médico-économique qui détermine le rapport coût/bénéfice, en relation étroite avec le remboursement et les politiques de santé [7].

Ainsi, ce marquage atteste que le produit est conforme aux exigences et qu'il a été soumis à la procédure d'évaluation de la conformité prévue dans la directive. Une fois obtenu, le marquage CE permet la libre circulation sur le territoire européen et il engage la responsabilité du fabricant sur tous les aspects relatifs à son produit comme la répétabilité, la reproductibilité, l'exactitude, la sensibilité analytique, la spécificité analytique, les limites de détection, les interférences ... mais aussi les sensibilité et spécificité diagnostiques qui attestent de la pertinence clinique du biomarqueur mesurée par rapport à l'objectif revendiqué.

5. Evolution des coûts de la recherche et du développement

5.1. Evolution actuelle du secteur Pharmaceutique

Le coût de la recherche et du développement était, dans les années 1963-1975, d'environ 175 millions de dollars puis de 868 millions de dollars en 2006 par molécule mise sur le marché [39]. Il exclut les coûts du marketing et de la commercialisation qui, s'ils sont inclus, font monter l'addition à 1,7 milliard de dollars.

La figure 13 représente l'augmentation des dépenses liées à la recherche et au développement depuis une vingtaine d'années qui ne tend pas à s'apaiser.

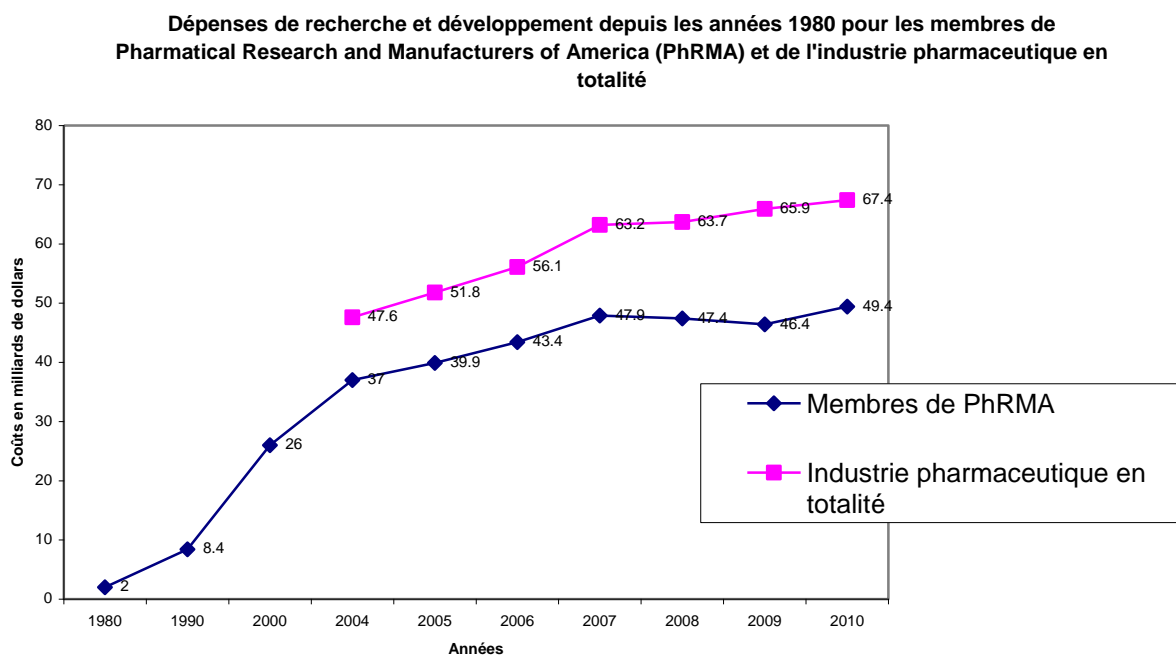


Figure 13 : Evolution du coût de la recherche et du développement pharmaceutique, des années 1980 à 2010 pour les membres de PhRMA (comprenant entre autres Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, BMS, Eli Lilly, GSK, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda) et l'industrie pharmaceutique en totalité. [40]

Il s'agit, bien sûr, d'une moyenne, le coût pouvant être beaucoup moins important pour une molécule issue d'une modification d'une molécule déjà commercialisée, ou lorsque la concurrence est faible, nécessitant moins de patients pour les essais cliniques (le nombre de patients inclus dans les essais cliniques a considérablement augmenté durant les dernières

décennies, entraînant une augmentation du coût du développement). En effet, les essais cliniques et surtout la phase III (de grande ampleur et nécessitant de nombreux patients à travers le monde) sont les plus coûteux lors du développement d'un médicament.

5.2. Les coûts de la recherche et du développement dans l'avenir

Depuis 2005, le marché pharmaceutique mondial a amorcé un ralentissement confirmé en 2009 avec une croissance d'à peine 3,5 %. Ce ralentissement résulte principalement de la fin des brevets de nombreux blockbusters, de la concurrence précoce des génériques et du faible taux de nouvelles entités chimiques lancées sur le marché alors que les coûts de la recherche et du développement ne font qu'augmenter [41].

Cependant, d'importants changements ont eu lieu aux Etats-Unis, surtout depuis l'élection de Barack Obama à la présidence et ses projets de réforme du système de santé grâce auxquels les prix des médicaments seront de plus en plus encadrés. Actuellement, si les prix sont libres, les rabais accordés aux Health Maintenance Organizations doivent être appliqués à l'Etat, réduisant ainsi la marge des sociétés pharmaceutiques. En Allemagne, les laboratoires ne peuvent plus fixer librement leurs prix. D'autre part, le NIH contribue pour une part importante à la recherche fondamentale pharmaceutique aux Etats-Unis. Après une croissance très rapide, à partir de 1998, de son budget alloué à la recherche, ce dernier tend à plafonner : les demandes pour 2008 sont de 29,23 milliards \$ contre un 28,9 milliards en 2007.

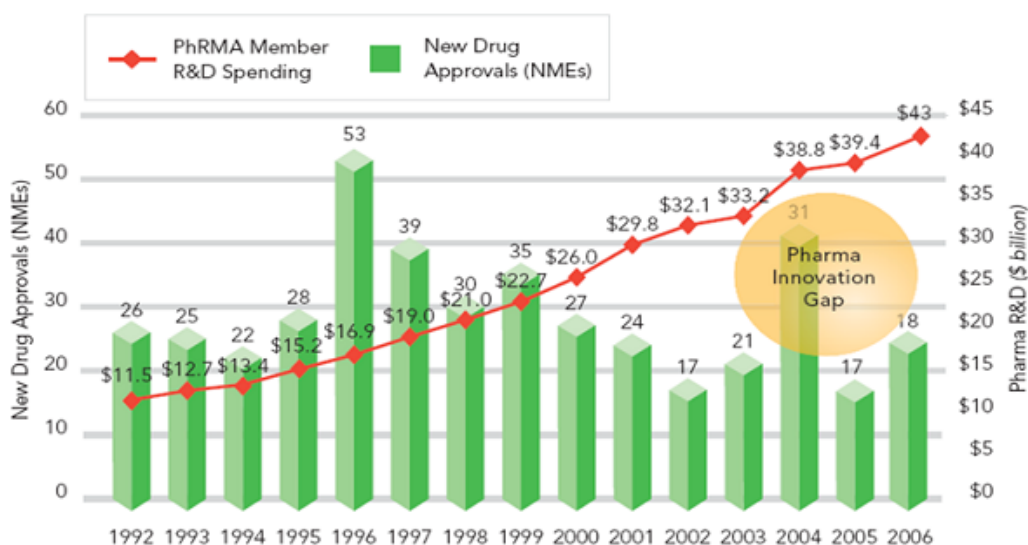


Figure 14 : La lacune innovative : depuis une vingtaine d'années, les coûts de la R&D augmentent alors que les médicaments approuvés par la FDA tendent à diminuer, créant ainsi une lacune [42].

Sur la figure 14, il est facilement observable que, malgré l'augmentation quasi constante des coûts de la recherche et du développement pour les entreprises pharmaceutiques du groupe PhRMA, le nombre de nouveaux médicaments approuvés par la Food and Drug Administration tend plutôt à diminuer depuis 10 ans.

Ainsi, de moins en moins de médicaments sont mis sur le marché. On estime qu'entre 2000 et 2003, seulement 8 % des produits en développement ont été approuvés [43]. Le nombre total de médicaments approuvés a été réduit de 50 % depuis 1999. Exemple, en oncologie, seulement 5 % des médicaments sont passés de la première utilisation chez l'homme à l'autorisation de mise sur le marché [44].

De plus, le marché pharmaceutique a perdu la puissance de ses blockbusters depuis la mise en place des génériques. L'arrivée de la molécule générique entraîne une baisse des prix de l'ordre de 40-50 % en France, 45 % au Royaume-Uni et 70 % aux Etats-Unis dans les deux à cinq ans qui suivent son arrivée dans le domaine public. On s'attend ainsi à un ralentissement durable de la croissance du marché pharmaceutique jusqu'en 2011-2012 [45].

Selon une étude de l'agence de notation Fitch Ratings publiée fin 2010, des médicaments représentant 39,5 % du chiffre d'affaires 2009 de BMS devraient perdre leurs brevets entre 2010 et 2012. Une proportion qui est de 33,5 % pour Eli Lilly, 33,4 % pour Amgen et 32,3 % pour Pfizer.

Derrière ces quatre groupes, les laboratoires suivants présentent une proportion de ventes exposée à ce risque nettement moindre : 14,1 % pour Merck, 12,5 % pour GlaxoSmithKline (GSK), 11,1 % pour AstraZeneca et 9,8 % pour Sanofi-Aventis.

5.3. Modifications de la recherche et du développement liées à la médecine personnalisée

La médecine personnalisée peut modifier la durée et le coût du développement, les revenus et la durée de vie du produit et les ventes et l'adoption par le marché. Les coûts de développement peuvent être diminués car la stratification de la population peut réduire le nombre de personnes requises pour les essais cliniques, diminuer le nombre d'essais et améliorer l'innocuité des essais cliniques. Ainsi, les critères d'inclusion et d'exclusion peuvent être mieux définis par des techniques de pharmacogénomique. Par exemple l'imatinib

(Glivec®) a été approuvé par la FDA en 3 mois avec un temps de développement, entre la 1^{ère} dose chez l'homme et l'approbation par la FDA, inférieur à 4 ans.



Figure 15 : La durée des essais cliniques basés sur la pharmacogénomique pourrait être diminuée significativement grâce à une pré-sélection des patients en fonction de leur réponse à une thérapie [46],[47].

La figure 15 compare le temps de développement clinique traditionnel des médicaments, soit 10 à 12 ans, à une estimation du temps que prendrait le développement d'un médicament basé sur des tests pharmacogénomiques utilisant uniquement des patients répondant au traitement.

Ainsi, les entreprises doivent développer de nouveaux critères lors de la sélection des patients pendant les phases II et III des essais cliniques. Pour cela, l'étude doit être envisagée de telle sorte que les patients sélectionnés pour la phase II aient un maximum de réponses et un minimum d'effets indésirables.

L'organisation des essais cliniques devrait alors être repensée en utilisant par exemple ces deux modèles proposés par la FDA

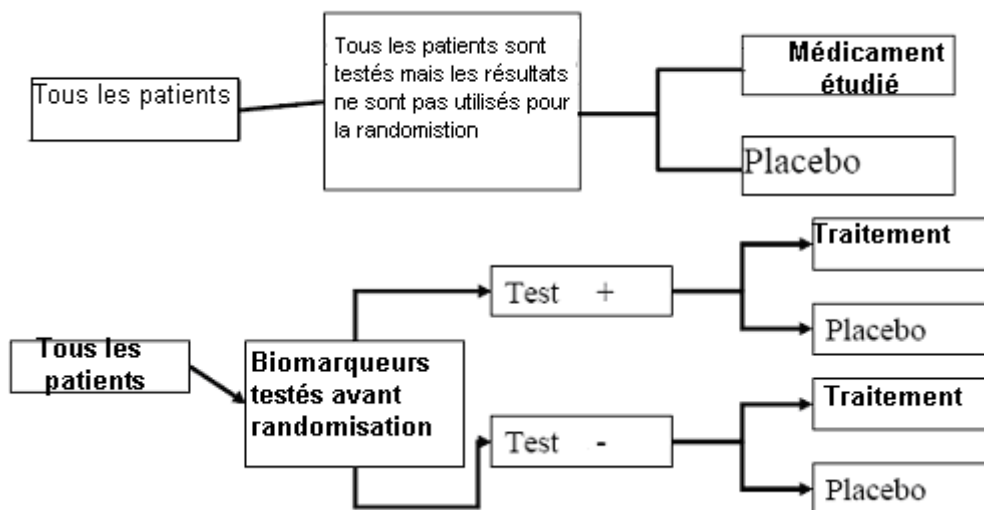


Figure 16 : Arbre décisionnel de la mise en place du traitement lors des essais cliniques en phase I et II (en haut) et pour la phase III (en bas) en fonction des tests pharmacogénomiques ou pharmacogénétiques [48].

Sur la figure 16, dans le cas représenté en haut (qui serait principalement utile pour les phases I et II), tous les patients sont testés mais les résultats des tests n'influent pas sur le traitement reçu, les données concernant le polymorphisme génétique par exemple seront ensuite comparées aux effets secondaires ou aux variations de la réponse au médicament, facilitant ainsi le choix des patients pour les études de phase III.

Cependant, le coût du développement peut aussi être augmenté par la nécessité de développer un biomarqueur clinique qui soit validé et approuvé en tant que diagnostic. De plus, en augmentant le taux d'exclusion des nombreux patients qui ne permettent pas la validation du biomarqueur et conduisant ainsi à l'augmentation des sites d'investigation en compensation, les coûts des essais cliniques et le temps requis pourraient augmenter. Ces études seront alors limitées aux polymorphismes répandus. Il serait beaucoup trop difficile d'accumuler suffisamment de sujets présentant des variants génétiques rares.

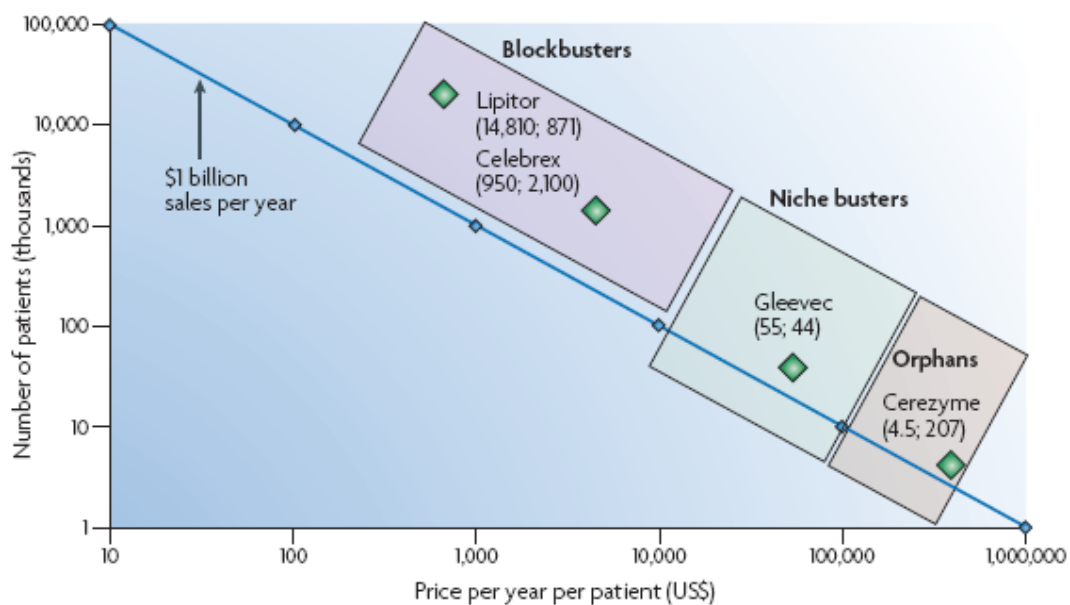


Figure 17 : Différents types de traitements à haut revenus (les chiffres entre parenthèse correspondent au nombre de patients en centaines et au prix par an et par patient en dollars) [2].

La figure 17 montre que la différence entre les blockbusters et les autres médicaments. Les blockbusters classiques, tels que l'atorvastatin (Lipitor®), sont prescrits chez une large population de patients. La médecine personnalisée, qui a pu démontrer sa supériorité pour des populations plus faibles, peut également entraîner des bénéfices importants grâce à son coût élevé et à son taux d'adoption. A l'autre extrémité, on retrouve les médicaments orphelins, qui représentent souvent la seule alternative pour une petite population souffrant de la maladie

en question, et qui peuvent donc demander un prix élevé si ils sont efficaces et la maladie est suffisamment sévère.

La médecine personnalisée diminue également, pour les laboratoires, le potentiel de patients pour un médicament, induisant ainsi de plus faibles revenus. Cependant, en pratique, les recettes des laboratoires pourraient augmenter car la médecine personnalisée déclenche une adoption plus rapide et plus importante, ceci grâce aux performances cliniques supérieures et aux chiffre d'affaires provenant des biomarqueurs. De plus, une efficacité ou innocuité améliorée par rapport aux traitement standard permettent plus facilement de donner à ces traitements un prix fort, exemple : le bevacizumab (Avastin®) est facturé à environ 100 000 \$ par an, soit le double des traitements standard pour le cancer colorectal.

L'imatimib a généré un bénéfice d'environ 2,5 milliards de dollars, à un prix d'environ 43000 \$ par patient et par an ou par cycle de traitement, soit environ 55 000 patients traités par Glivec®, comparés à 500 000 patients traités par le tamoxifène qui génère 630 millions de dollars de recettes.

Avec ces nombreux paramètres, l'effet net sur les recettes sera donc différent selon le médicament.

La combinaison d'un test diagnostic avec une thérapie peut permettre d'atteindre des populations sous-diagnostiquées et des populations « sous-traitées ». L'utilisation d'un diagnostic pour le suivi d'un traitement peut encourager l'observance et engranger des bénéfices sur le long terme [2].

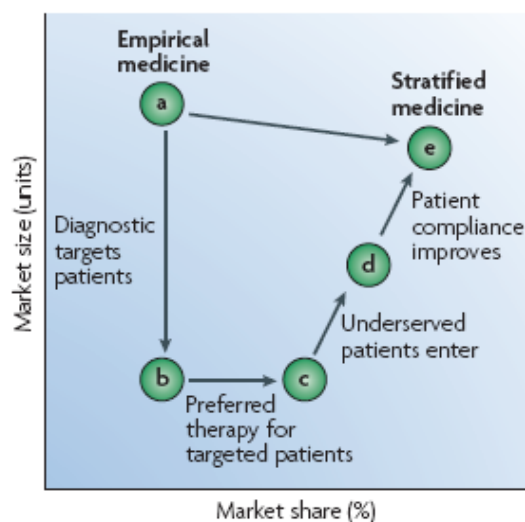


Figure 18 : Effets potentiels de la médecine personnalisée sur la valeur économique des thérapies [2].

La figure 18 démontre que l'utilisation d'un diagnostic réduit la taille de la population traitée et donc le marché potentiel (market size), mais une efficacité et innocuité rehaussées augmentent les parts de marchés (market share) car ce traitement est préféré aux autres. Une expansion du marché se produit en touchant des patients n'ayant pas un large accès aux traitements. Et au final, l'augmentation de l'observance grâce au suivi diagnostic et à l'amélioration de la tolérance peut également augmenter la taille du marché.

Tableau 2 : futur potentiel du développement des médicaments (d'après [2])

Paramètres	De nos jours	Tendance actuelle	Futur proche	Futur éloigné
Durée des brevets (années)	20	20	20	20
Durée de développement (années)	10	14	5	10
Coûts de développement (milliards de \$)	1	2	0.25	0.5
Durée de vie des ventes (années)	10	6	15	10
Ventes annuelles moyennes (milliards de \$)	0.5	2	0.25	0.33
Marge brute	80 %	50 %	80 %	65 %
Profit brut (milliards de \$)	4	6	2.4	2.15
Retour sur investissement (milliards de \$/an)	4	3	9.6	4.3

Le tableau 2 présente des prévisions relatives à l'évolution du temps et du coût de développement, à l'impact sur les ventes, aux parts de marché et aux marges que pourrait induire l'implication des entreprises pharmaceutiques dans la médecine personnalisée. Le temps de développement serait d'abord diminué avant de revenir à la durée actuelle. Les coûts de développement seraient diminués de moitié à long terme. Les ventes annuelles, quant à elles, diminueraient tout comme les marges et les revenus sur la durée de vie du produit mais,

finalement les retours sur investissement seraient un peu plus importants qu'actuellement. A moins long terme, ces revenus seraient même très importants.

Au final, les entreprises pourraient bénéficier de la mise en place d'une politique de recherche sur les biomarqueurs et d'investissement dans la médecine personnalisée. Cependant, cette route risque d'être longue, hasardeuse et coûteuse sur les premières années.

Toutefois, le coût du séquençage génétique a diminué de 100 millions de dollars à moins de 10000 dollars en 10 ans, ceci grâce à l'automatisation des méthodes, à l'avancée des techniques et surtout à l'aide de plans tels que le « \$1,000 genome grant », créé par le National Human Genome Research Institute (NHGRI), fondé par le National Institute of Health (NIH). Il a accordé 32 millions de dollars pour aider au développement de technologies permettant d'améliorer le séquençage, en terme de qualité et de rapidité, de l'ADN tout en réduisant le coût de cette opération. Ceci va permettre d'étendre l'utilisation de la génomique dans les recherches biomédicales et la santé.

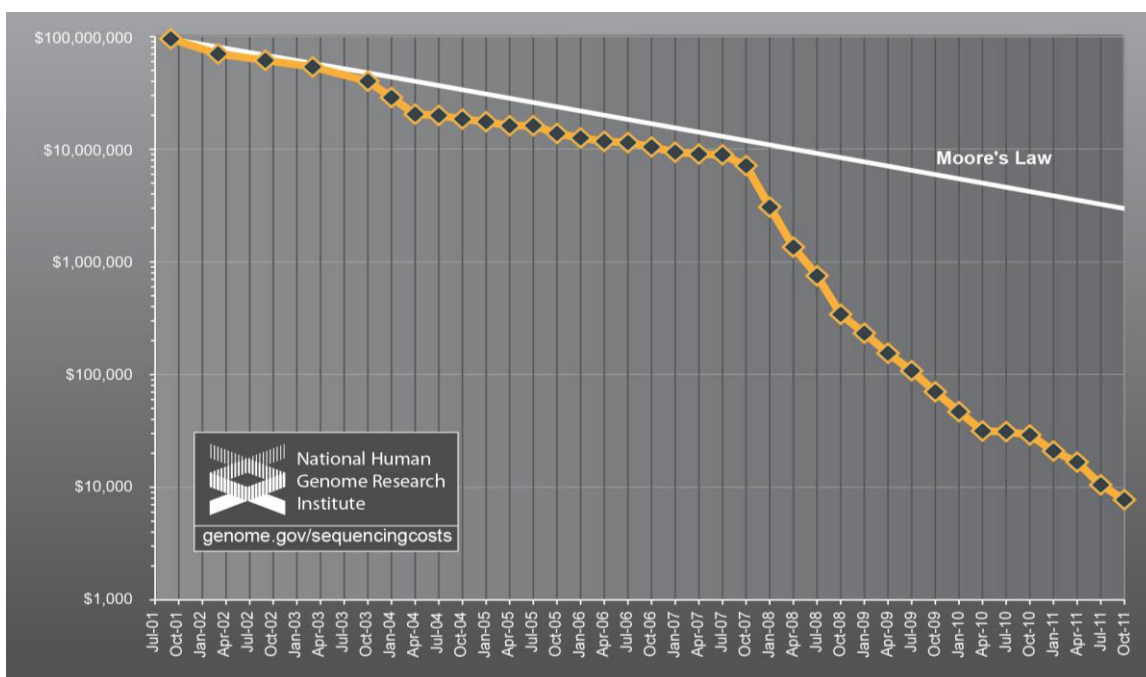


Figure 19 : Diminution du coût du séquençage par génome de l'ADN de 2001 à octobre 2011 [48]

Sur la figure 19, la diminution du coût du séquençage du génome humain a surtout pris de l'ampleur depuis janvier 2008, période à partir de laquelle la courbe se sépare nettement de la droite représentant la loi de Moore's (qui décrit une tendance longue dans l'histoire

informatique impliquant la multiplication par deux de la puissance des processeurs tous les 2 ans).

Dans ce climat où le coût du séquençage n'est plus un obstacle, où les agences réglementaires telles que la FDA approuvent plus facilement des produits issus des biotechnologies que des médicaments classiques et où la recherche et le développement pharmaceutique subissent un fort ralentissement, la croissance des produits biotechnologiques est fortement compréhensible (voir figure 20).

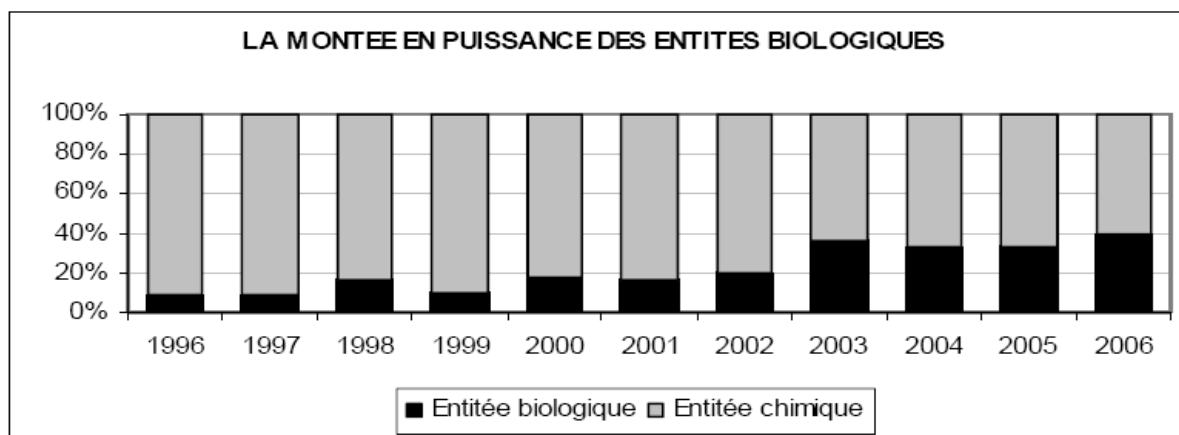


Figure 20 : Montée en puissance des entités biotechnologiques en développement. La part des produits biotechnologiques représentait en 2006, 40 % des produits en développement alors qu'elle n'était que de 9 % dans les années 1995 [50].

5.4. L'autorisation de mise sur le marché facilitée par les biomarqueurs

Le Panitumumab (Vectibix®), anticorps monoclonal spécifique du récepteur à l'EGF, produit par Amgen, est prescrit pour le traitement des cancers colo-rectaux métastatiques exprimant l'EGFR. Avant que le biomarqueur associé (KRAS) ne soit découvert, les instances réglementaires européennes étaient réticentes à l'idée d'approuver ce médicament, déclarant que les bénéfices étaient insuffisants en comparaison des risques. La découverte d'un marqueur permettant d'identifier les patients répondeurs a facilité l'approbation européenne et le lancement de ce médicament (en combinaison avec un test) [51].

5.5. La renaissance de médicaments grâce aux biomarqueurs

L'utilisation de biomarqueurs pharmacogénomiques pourrait également permettre de « ressusciter » des médicaments qui se sont montrés insuffisamment efficaces lors de leur développement ou ayant provoqué trop d'effets indésirables (une fois sur le marché ou pendant le développement). Des analyses rétrospectives des données des études cliniques pourraient permettre d'identifier les répondants et un génotypage ultérieur de ces sujets pourrait permettre d'identifier un biomarqueur aidant à prédire la réponse au médicament. Si le médicament a été retiré du marché à cause d'effets indésirables, les données pharmacogénomiques pourraient procurer les preuves nécessaires permettant sa réintroduction. Le Lotronex® (alosetron, GlaxoSmithKline) en est un exemple. Peu après avoir reçu l'approbation de la FDA, ce médicament a été retiré du marché suite à des effets indésirables dont des complications intestinales sévères. En 2004, la FDA a autorisé son retour sur le marché selon certaines conditions, dont des analyses pour déterminer si les variants du cytochrome P450 sont responsable de la métabolisation de l'alosetron [52].

6. Point de vue de la Santé Publique

Comme il est dit précédemment, les effets indésirables provoquent un coût important pour la Santé Publique, surtout les effets indésirables graves qui peuvent entraîner des hospitalisations. L'inefficacité des thérapies et le tâtonnement afin de trouver un traitement efficace sans trop d'évènements indésirables chez les patients entraînent des dépenses de santé énormes pour les patients et donc pour la Santé Publique.

Une étude sur les hôpitaux français en 2000 a démontré qu'environ 134 000 admissions hospitalières annuelles sont causées par des effets indésirables provoquant environ 1 285 250 jours d'hospitalisations [53].

Une étude sur l'utilité du dépistage des variants génétiques dans le but d'établir la dose adéquate de warfarine (33 % des 2 millions d'utilisateurs américains possèdent une variation génétique), pour éviter les effets secondaires a déterminé que 85 000 hémorragies liées a un surdosage pourraient être évitées grâce à ce test, réduisant ainsi le coût pour les systèmes de santé de 1,15 milliard de dollars [54]. Une réduction de 17 000 attaques dues à un sous-dosage pourrait également être attendue, provoquant ainsi une baisse des dépenses de santé de 675 millions de dollars. L'économie totale réalisée, en soustrayant le prix des tests génétiques, serait alors de 1,1 milliard de dollars par an, uniquement pour le cas de la warfarine.

Une autre étude anglaise ciblant l'intérêt du polymorphisme génétique de la thiopurine méthyl transférase (TPMT) dans la sécurisation du traitement anti-leucémique par la 6-méthylmercaptopurine (Purinethol®, 6-MP) et immunosuppresseur par l'azathioprine (Imurel®, AZA) a également montré des résultats encourageants [37]. En effet, la 6-MP était fortement toxique dans 0,3 % des cas et l'AZA provoquait des chocs septiques mortels en raison du polymorphisme de la TPMT. Ainsi, les patients ayant une activité enzymatique faible ou nulle présentent un risque d'hématotoxicité élevée et il convient de ne leur administrer que 10 à 50 % de la dose habituelle.

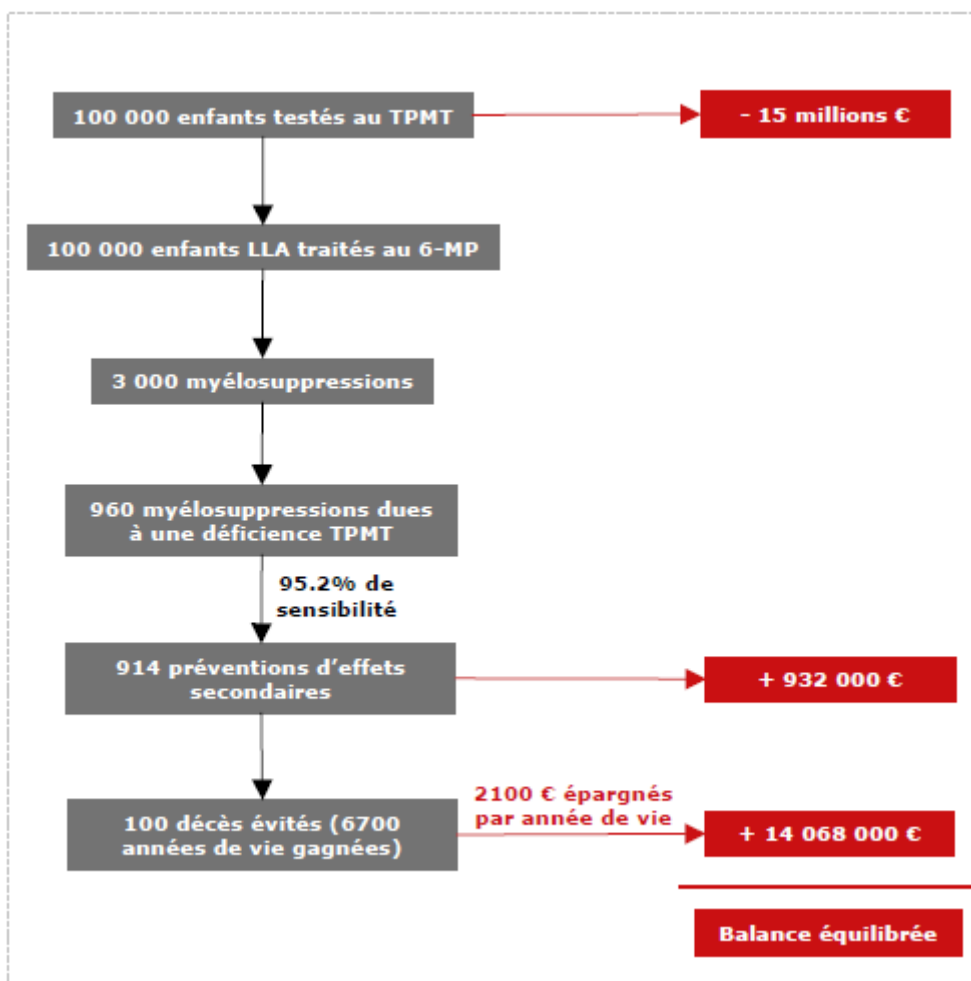


Figure 21 : Représentation schématique des coûts des tests et des économies réalisées grâce à l'effet préventif vis-à-vis des effets secondaires de ce test ciblant la TPMT [37]

Grâce au test, il n'y a plus besoin de traiter les effets secondaires (aplasies) des enfants, ce qui a permis une économie d'un peu moins d'un million d'euros (932 000 €) pour 914 patients. La figure 21 schématise les coûts et frais épargnés par le typage de la TPMT. Le test coûte 150 € par personne et il a donc représenté une dépense totale de 15 millions d'euros pour le dépistage de l'ensemble des 100 000 enfants.

Environ une centaine de décès liés à l'hématotoxicité ont été évités grâce au dépistage et à l'adaptation de posologie sur une année et ils ont donc contribué à un gain de 6 700 années de vie (en considérant une moyenne de 67 ans de vie additionnelle pour un enfant de 8 ans), ce qui se chiffre à 14 068 000 € d'économie.

La résultante économique est donc nulle, mais le nombre de vies sauvées n'est pas négligeable. De plus, le coût des tests tend à diminuer, ce qui permettrait également une balance positive pour l'économie de santé.

6.1. Remboursement

La question du remboursement des tests sur les biomarqueurs et des traitements est essentielle. En effet, ces tests et ces traitements étant plus coûteux du fait de leur sortie récente et du coût plus élevé de leur développement, il est important de savoir comment les autorités de santé publique et les assurances privées envisagent de les prendre en charge.

En France, dans le cadre réglementaire actuel permettant l'accès au marché des DMDIV évaluant de nouveaux biomarqueurs de biologie clinique, le circuit d'inscription d'un acte de biologie (ou d'anatomopathologie) sur la liste des actes et prestations remboursables est un processus complexe et long (voir figure 22). Dans ce processus, l'évaluation d'un nouvel acte par la HAS est une étape qui peut durer un an, voire davantage. Au sein de la HAS, l'évaluation du SMR par le médicament est soumise à la commission de transparence, et l'évaluation du service médical attendu du test à la Commission d'évaluation des actes professionnels. Ces deux évaluations ne sont pas déclenchées simultanément.

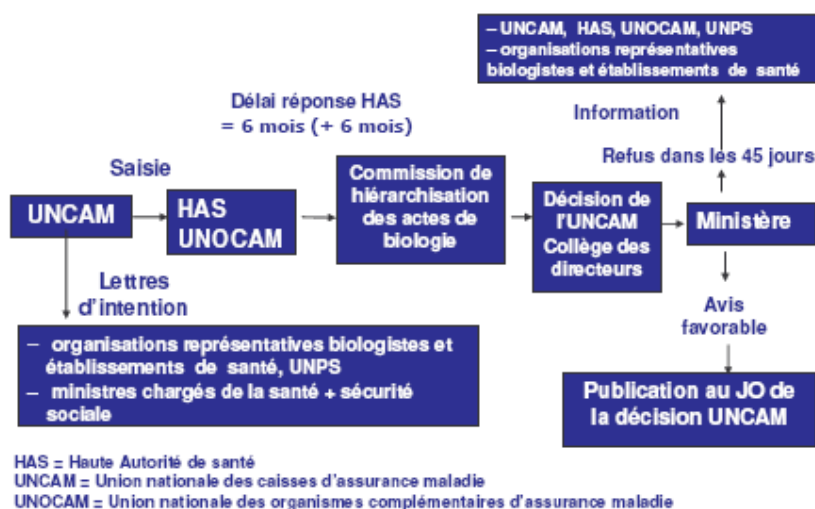


Figure 22 : Processus d'inscription de nouveaux tests biomarqueurs sur la "liste des prestations et produits remboursables" ou sur la "liste des actes ou prestations" [55]

Lorsque le nouveau biomarqueur est associé à un médicament, à la complexité et à la lenteur déjà évoquée du remboursement du DMDIV associé, s'ajoute la complexité de la synchronisation de la mise à disposition du nouveau médicament et de son test. Une synchronisation des procédures réglementaires liées à la mise sur le marché et à la prise en charge du médicament et du test diagnostique semble indispensable afin d'éviter des retards

dans la mise à disposition du nouveau biomarqueur pour le patient. Par exemple, l'Herceptin® a bénéficié d'un accès au marché en 2000 alors que le test HER2 associé n'a été pris en charge qu'en 2007.

Quand les biomarqueurs sont associés à l'usage d'un médicament, le test peut être remboursé à l'hôpital (commission de nomenclature) mais ne pas l'être en ville (inscription sur la LPPR). Ainsi, l'Herceptest®, par exemple, est pratiqué à l'hôpital mais n'est pas remboursé en ville. Ce choix dépend de la stratégie des autorités de santé d'accompagner, de la manière la plus pertinente pour le patient, l'introduction d'une nouvelle technologie de santé dans l'organisation du système de soins.

En ville, l'inscription sur la LPPR n'est pas le problème critique, mais c'est la cotation de l'acte associé qui pose problème. En effet, si le test est découplé d'un acte ou bien s'il s'appuie sur plusieurs actes, le biomarqueur devient alors « générique ».

Le processus de remboursement est donc complexe et la synchronisation est difficile entre AMM et remboursement du médicament et marquage CE et remboursement du DMDIV en ville ou à l'hôpital. S'y ajoute, pour les DMDIV innovants répondants à de réels besoins en santé publique, l'absence de processus adapté permettant, à l'image des ATU actuellement délivrés pour les médicaments, de faciliter l'accès rapide au marché et aux patients pour ces tests biomarqueurs. Ce dispositif pourrait permettre de rembourser, sur une période limitée, le DMDIV associé à la collection de données complémentaires nécessaires à une réévaluation de ce DMDIV [55].

Aux Etats Unis et en Grande Bretagne, le remboursement se fait selon différents critères.

- Le Royaume Uni considère tout particulièrement la rentabilité du test, mais aux Etats Unis ce critère est plus ou moins important selon les assureurs. Dans tous les cas, les tests sont mieux remboursés s'ils ont accumulé des preuves de leur intérêt lors d'essais cliniques.
- Les tests de prédisposition sont également plus facilement remboursés. Ainsi, l'utilité clinique du test BDCA1/2 n'est pas aussi importante que le test pour HER2, HCV ou même pour la pharmacogénétique de la warfarine et de l'irinotecan. Cependant ce test est plus souvent remboursé.

- Les recommandations d'associations de professionnels de santé semblent influencer fortement le remboursement. Par exemple, le test Oncotype DX® tout comme les tests MammaPrint® et Gene Expression Ratio®, permet de déterminer la récurrence d'un cancer du sein à partir du tissu tumoral. Cependant, ni le MammaPrint®, ni le Gene Expression Ratio® n'ont été recommandés par des associations d'oncologues telles que l'American Society of Clinical Oncology ou le National Comprehensive Cancer Network. Le test Oncotype DX® est plus apte à séparer les femmes à risque faible des femmes à risque élevé de rechute que les deux autres et il est remboursé par la plupart des assureurs alors qu'aucun ne prend en charge les autres tests.
- On pourrait s'attendre à ce qu'un test non approuvé par la FDA soit de moins bonne qualité et qu'un test ayant reçu un PMA (post market approval) soit plus facilement remboursé qu'un test seulement couvert par une notification de pré-marché ou 510 (k). Cependant, sur le tableau 3 on remarque que même avec un niveau d'évidence faible, certains tests sont quand même remboursés.

Tableau 3 : Remboursement des tests sur des biomarqueurs en fonction de différents critères (PMA : post marker approval, CLIA : clinical laboratory improvement amendment, 510(k) : notification de pré-marché, QALY : année de vie ajustée par sa qualité, N/A : données non disponibles [55])

Test	Régulation	Test décrit dans le RCP	Niveau d'évidence	Recommandations	Analyses de rentabilité	Remboursement
HER2	PMA	Oui	Fort	Oui	8 000 – 30 000 \$/QALY	Oui
Génotypage Hépatite C	CLIA	Oui	Fort	Oui	7 500 \$/QALY	Oui
Oncotype DX	CLIA	Non	Moyen	Oui	1 944\$/QALY	Souvent
CYP2C9 et VKORC1	510 (k)	Oui	Faible	Non	170 000 \$/QALY	Non
UGT1A1	510 (k)	Oui	Faible	Non	Rentable	Non
BRCA1/2	CLIA	N/A	Faible	Oui	20 717 – 134 273 \$/QALY	Souvent

6.2. Limites

Etant donné les coûts et les difficultés parfois présentes, il convient de se poser des questions quant à un test sur un biomarqueur pharmacogénétique afin d'en évaluer son intérêt pour la santé publique [57].

- Quelle est la prévalence de la maladie dans la population ? Quelle est la fréquence du polymorphisme recherché ?
- La mise en évidence du polymorphisme permet-elle d'anticiper correctement la réponse au traitement ?
- Existe-t-il d'autres facteurs susceptibles d'influencer la réponse au traitement ?
- Le test génétique est-il sensible et spécifique ? Quel est son coût ?
- Quelle est l'histoire naturelle de la maladie avec et sans traitement ? Comment la connaissance du résultat du test génétique peut-elle contribuer à modifier son histoire naturelle ?
- Quelle est l'efficacité des procédures usuelles de surveillance de survenue d'évènements indésirables graves ou de prédiction de l'efficacité du traitement ?
- Quel est le spectre thérapeutique du médicament utilisé ?
- Quelles sont les différentes alternatives de traitement ?

7. Questions éthiques

La médecine personnalisée repose sur des bases génétiques. Ainsi, à partir du moment où le patient subit des tests génétiques (pharmacogénomiques, pharmacogénétiques), les nombreuses questions éthiques relatives à la génétique sont soulevées.

7.1. Biobanques

La mise en place de biobanques est primordiale pour le stockage des échantillons biologiques et des informations génétiques.

Les conditions de conservation doivent permettre une détérioration minimale des prélèvements et une protection des données. Les bases de données sont séparées des bases d'échantillons et des réseaux hautement sécurisés permettent de faire le lien entre un échantillon et les données correspondantes.

Une des questions principales qui se pose par rapport à ces biobanques est celle de la propriété des données. Les approches sont différentes selon les pays :

- ✓ en Islande, avec par exemple la base de données deCODE, l'Etat a un « droit de garde » sur les échantillons biologiques et les donneurs gardent leur droit de propriété,
- ✓ Tonga et l'Estonie rendent le gouvernement propriétaire mais des lois permettent une forte protection des droits des donneurs.

Afin de garantir le respect des conditions de conservation des échantillons ainsi que la protection des données relatives aux patients, l'OCDE et le German National Ethic Council ont publié des lignes directrices sur les biobanques et sur les bases de données de recherche en génétique humaine [58], [80].

Dans ces textes, ainsi que dans les inquiétudes publiques, de nombreuses questions sont soulevées.

- ✓ Beaucoup de biobanques sont faites de telle sorte que les échantillons et les informations soient conservés pour de nombreuses années. Ceci pose la question du degré de spécificité requis lors du consentement du donneur. Par exemple, une

recherche ultérieure peut-elle être réalisée sans demander de nouveau le consentement du donneur ou faut-il à chaque fois le rechercher pour obtenir son consentement ?

- ✓ De nombreuses collections d'échantillons humains ultérieurement établies pour des diagnostic médicaux ou pour la découverte de thérapies ont acquis une valeur importante pour la recherche liée au développement de nouvelles techniques d'analyses génétiques. Dans la majorité des cas, les donneurs n'auront pas autorisé l'utilisation de leurs échantillons pour de telles recherches. D'ailleurs, si la personne est décédée, comment obtenir dans ce cas son consentement ?
- ✓ Pour une utilisation optimale des biobanques, il serait approprié de lier les données et les informations provenant de plusieurs sources. Avec les nouvelles techniques informatiques et Internet, les données des biobanques peuvent être échangées et mises en commun, faisant passer la quantité devant la qualité à laquelle le donneur avait consenti au départ.
- ✓ L'anonymisation des échantillons est-elle encore réalisable ? Sachant que si un échantillon démontre qu'un patient est porteur d'un variant indiquant qu'il présente, par exemple, un risque supérieur d'effet indésirable, comment le retrouver si cet échantillon a été anonymisé ? Et s'il n'y a pas d'anonymisation, l'aveugle, permettant de diminuer les biais lors des études cliniques, serait alors impossible.
- ✓ Le niveau de sécurisation informatique doit être très important et la charge de données risque de dépasser les capacités actuelles des réseaux informatiques. La bio-informatique doit donc encore évoluer avant que ces questions ne soient totalement résolues.

7.2. Brevetabilité du vivant

Selon la déclaration de l'UNESCO du 11 novembre 1997, le génome humain est un patrimoine de l'humanité et il ne peut faire l'objet de commercialisation.

De plus, la convention sur le brevet européen déclare que « *ne sont considérées comme des inventions [...] les découvertes ainsi que les théories scientifiques* ». Ni l'ADN, ni le génome humain ne sont alors brevetables car il s'agit de découvertes.

La directive 98/44/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 juillet 1998, relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, prévoit, quant à elle, dans l'article 5 paragraphe 1, « *Le corps humain, aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la simple découverte de ses éléments, y compris la séquence partielle d'un gène, ne peuvent constituer des inventions brevetables.* »

Cependant, selon cette même directive, dans le paragraphe 2 de l'article 3, « *Un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel.* » [59]

Myriad Genetic n'a pourtant pas hésité à poser plusieurs brevets, de 1997 à 2001, sur les gènes BRCA1 et BRCA2 impliqués dans des formes familiales du cancer du sein et de l'ovaire, ainsi que sur un test de dépistage facturé 3 000 \$. Ces brevets garantissent au laboratoire un monopole de 20 ans (suivant la date de dépôt du brevet). Ils procurent des droits exclusifs sur toute information ayant trait à ces gènes ou en découlant de même que sur toute méthode mise au point pour le diagnostic et le traitement des cancers héréditaires du sein et de l'ovaire. Cependant, de nombreux détracteurs se sont opposés à ces brevets et au test de dépistage associé. En effet, l'Institut Curie affirme que le test échoue à déceler entre 10 et 20 % de toutes les mutations prévues et qu'un test plus global serait plus efficace. Cet institut, conjointement à l'assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP) et à l'institut Gustave Roussy, a donc entrepris une procédure d'opposition auprès de l'Office Européen des Brevets qui a révoqué ces brevets en 2004 avant de les rétablir, mais uniquement pour certaines mutations des gènes BRCA (et non pas les gènes) [60].

Selon une étude de K. Jensen et F. Murray en 2005, 20 % du génome humain apparaît d'ores et déjà dans des brevets, poussant les laboratoires à diminuer leurs recherches sur des tests génétiques [61].

7.3. Confidentialité et respect de la vie privée

Ces problèmes sont posés par l'utilisation de données génétiques. Les résultats d'un test pharmacogénétique ou pharmacogénomique fournissent non seulement des informations sur la réaction d'un individu à un médicament donné mais également des informations secondaires sur le pronostic d'une maladie ou sur la possibilité que les enfants d'un patient soient atteints de la même maladie ou répondent de la même façon à un traitement [62].

De plus, des facteurs de prédisposition à d'autres maladies peuvent aussi être découverts. Il est donc important de bien gérer cette information secondaire et d'élaborer une stratégie de divulgation des résultats afin d'éviter de créer un tort psychosocial à un patient [63].

La question se pose aussi de savoir si un patient refusant de passer le test peut accéder tout de même au traitement, sachant que ce traitement peut ne pas être efficace ou qu'il puisse y avoir un risque d'effets indésirables graves.

7.4. Education des professionnels de santé et du public

Afin de bénéficier au mieux des avantages que pourrait apporter la médecine personnalisée, il faut que l'étendue des connaissances liée à ce domaine et à la génétique arrive jusqu'au bout de la chaîne, c'est-à-dire au patient lui-même. Il est indispensable que les patients comprennent les enjeux, la portée et l'origine de la médecine personnalisée et des tests génétiques associés. Dans ce but, il faut que les personnels de santé soient eux-mêmes éduqués sur ces questions afin qu'ils puissent répondre avec exactitude aux inquiétudes de leurs patients et qu'ils puissent les conseiller.

Malheureusement, l'éducation des professionnels de santé en termes de connaissances génétiques est totalement inégale selon les pays. Des universités comme Duke en Caroline du Nord ou Harvard dans le Massachusetts ont cependant créés des cursus spéciaux sur la médecine personnalisée.

Une amélioration des connaissances en génétique au cours de la formation initiale et de la formation continue des professionnels de santé paraît donc indispensable pour la mise en place de la médecine personnalisée.

7.5. Questions relatives au remboursement et aux assurances

Les tests sur les biomarqueurs pharmacogénétiques et pharmacogénomiques posent des questions sur les problèmes relatifs à la prise en charge des tests et des traitements et à l'accès aux assurances (principalement à l'assurance vie).

En effet, un patient présentant un variant génétique le poussant à choisir un traitement plus coûteux pourrait, dans certains pays, se voir refuser le remboursement du traitement par son assurance santé. Un patient présentant un risque de développer telle ou telle maladie, déterminée par un séquençage génétique ou ayant un polymorphisme génétique tel que les traitements sur le marché pour une certaine maladie seraient inefficaces, pourrait-il contracter une assurance vie ?

En France, si une personne contracte une assurance-vie, elle ne peut taire son histoire familiale. Cependant, la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé interdit expressément l'utilisation des résultats de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne dans le cadre de l'établissement d'un contrat d'assurance de décès ou d'invalidité. Ainsi, « *nul ne peut faire l'objet de discrimination en raison de ses caractéristiques génétiques* » (Code Civil, article 16-13 [64]). Selon le code français des assurances, la réticence ou la fausse déclaration intentionnelle de l'assuré est sanctionnée par la nullité du contrat. Par exception, les compagnies d'assurance « *ne doivent pas tenir compte des résultats de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne demandant à bénéficier de cette garantie, même si ceux-ci leur sont transmis par la personne concernée ou avec son accord* ». En outre, les assureurs, selon Code de la Santé Publique, Article L.1141-1 [65], « *ne peuvent poser aucune question relative aux tests génétiques et à leurs résultats, ni demander à une personne de se soumettre à des tests génétiques avant que ne soit conclu le contrat et pendant toute la durée de celui-ci* » [66].

7.6. Tests génétiques et discrimination à l'embauche

En France, le code du travail (article L. 122.45) statue que « aucune personne ne peut être écartée d'une procédure de recrutement [...] sanctionnée, licenciée ou faire l'objet d'une mesure discriminatoire, directe ou indirecte [...] en raison de son origine, de son sexe, de ses mœurs, de son orientation sexuelle, de son âge, de sa situation familiale, de ses caractéristiques génétiques, de son appartenance ou de sa non appartenance, vraie ou supposée, à une ethnie, une nation ou une race, de ses opinions [...], de son apparence physique, de son patronyme ou en raison de son état de santé ou de son handicap » [67].

Aux Etats-Unis, le Genetic Information Non Discrimination Act, voté par le Congrès Américain en 2008, interdit aux chefs d'entreprise d'exiger de leurs salariés des tests génétiques ou de prendre en compte le profil génétique d'un employé pour une embauche, un licenciement ou une promotion. De même, la loi condamne désormais toute discrimination, de la part des compagnies d'assurance, basée sur la génétique de leurs clients.

7.7. Encadrement législatif des tests génétiques

En France, la prescription et la réalisation du test génétique, notamment chez une personne asymptomatique, sont encadrées avec précision par la loi. La loi n°94-654 du 29 juillet 1994 crée un nouveau chapitre dans le Code de la Santé Publique : « médecine prédictive, identification génétique et recherche » [65]. L'article L.145-15 précise que « l'examen de caractéristiques génétiques d'une personne, ou son identification par empreintes génétiques, lorsqu'il n'est pas réalisée dans le cadre d'une procédure judiciaire, ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique et qu'après avoir recueilli son consentement ». En outre, « lorsque cet examen ou cette identification sont effectués à des fins médicales, le consentement est recueilli par écrit ». Les examens ou identifications à des fins de recherche scientifique sont régis par d'autres dispositions législatives.

La loi n°95-116 du 4 février 1995, article L.145-15-1, introduit un décret d'application : « un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions dans lesquelles pourront être

réalisées, dans l'intérêt des patients, la prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales ». 5 ans plus tard, la parution du décret n°2000-570 encadre les tests génétiques en « *fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales* » (article R.145-1 à R. 145-15-20 du Code de la Santé Publique).

Les différents points de ce décret peuvent être résumés ainsi.

- ✓ La prescription du test, chez une personne symptomatique ou asymptomatique, a pour objet « *soit de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de maladie génétique chez une personne qui en présente les symptômes ; soit de rechercher, chez une personne asymptomatique, les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'entraîner, à terme, le développement d'une maladie chez la personne elle-même ou dans sa descendance* » (article R.145-15-1 du Code de la Santé Publique).
- ✓ La prescription, chez le mineur, même symptomatique, ne peut être faite « *que si celui-ci peut personnellement en bénéficier dans sa prise en charge ou si des mesures préventives ou curatives peuvent être prises pour sa famille* » (article R.145-15-5 du Code de la Santé Publique).
- ✓ Les analyses de biologie médicale visées sont définies : analyses de cytogénétique moléculaire, analyses de génétique moléculaire, certains dosages biochimiques pouvant être considérés par arrêté ministériel comme des tests génétiques chez une personne asymptomatique (article R.145-15-2).
- ✓ Une consultation médicale individuelle est nécessaire dans tous les cas. Que la personne présente un ou plusieurs symptômes ou soit asymptomatique tout en ayant des antécédents familiaux, la prescription du test « *ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle* ». Afin de conserver l'autonomie individuelle, il est donc exclu de prescrire un test génétique lors d'une consultation demandée par plusieurs personnes d'une famille (article R.145-15-5).
- ✓ Une prise en charge pluridisciplinaire du test pré-symptomatique est indispensable. Si la personne est asymptomatique, « *cette consultation doit avoir été effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences*

cliniques et génétiques. Cette équipe doit se doter d'un protocole type et être déclarée au Ministère chargé de la Santé. » (article R.145-15-5).

- ✓ Les informations à donner lors de la consultation y sont précisées ; la personne asymptomatique « *doit être informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, des possibilités de prévention et de traitement* » (article R-145-15-5).
- ✓ Un consentement éclairé écrit doit être recueilli selon l'article L.145-15 dans les conditions prévues à l'article R.145-15-4.
- ✓ Une attestation du médecin prescripteur doit être rédigée. Après avoir recueilli le consentement écrit, « *le médecin consulté délivre une attestation certifiant qu'il a apporté à la personne concernée les informations définies* » (article R.145-15-5). L'attestation est remise au praticien agréé réalisant l'examen et elle est également versée au dossier médical de la personne concernée.
- ✓ Seuls des praticiens agréés travaillant dans des structures autorisées peuvent réaliser les tests génétiques.
- ✓ Le résultat du test « *doit être adressé exclusivement au praticien prescripteur des examens génétiques* ». Ce dernier « ne doit communiquer les résultats de l'examen des caractéristiques génétiques qu'à la personne concernée, ou à celle titulaire de l'autorité parentale s'il s'agit d'un mineur et à son représentant légal s'il s'agit d'un majeur sous tutelle » (article R.145-15-14). Le même article précise que la « *communication des résultats doit se faire dans le cadre d'une consultation médicale individuelle, sous une forme claire et appropriée* ». Cependant, la personne concernée peut refuser de connaître les résultats du test qu'elle avait préalablement souhaité réaliser.
- ✓ La conservation des résultats doit être faite en toute sécurité et confidentialité pendant une durée de trente ans, par le clinicien et par le laboratoire ayant effectué l'analyse [68].

8. Positionnement de l'industrie et développement des médicaments

8.1. Positionnement des compagnies pharmaceutiques

La question principale posée par la médecine personnalisée aux compagnies pharmaceutiques est la suivante : « De quelle manière une compagnie peut-elle s'engager sur ce terrain et quand ? ». En 2005, une étude concluait sur le fait que le timing semblait idéal et critique pour que les compagnies développent leur propre secteur spécialisé dans la médecine personnalisée et la pharmacogénomique. Il y a de nombreux moyens de prédire la progression de ce mouvement. En observant l'évolution des événements marquants relatifs à la médecine personnalisée depuis une vingtaine d'années, il est facilement remarquable que le rythme s'accélère et que l'ère de la médecine personnalisée approche à grands pas [69].

En l'état actuel, les entreprises pharmaceutiques doivent se positionner. Beaucoup sont réticentes à l'idée de se lancer et d'investir dans les biotechnologies qui sont assez récentes et donc encore obscures tout en étant fortement coûteuses. L'incertitude face à la nouveauté est fréquente et elle les retient, d'autant plus que des analyses récentes suggèrent que le retour sur investissement lié à la médecine personnalisée n'est pas assuré et que le scénario dépend surtout des compagnies. En effet, certaines ont eu des succès flagrants sur ce marché mais il y a très peu de modèles viables pouvant inciter des organisations à se lancer. De plus, les publications évaluant le potentiel de la médecine personnalisée pour l'industrie pharmaceutique sont souvent contradictoires ou trop basées sur des critères trop vagues, ce qui n'aide pas le secteur à être motivé.

Roche a été le premier laboratoire à se lancer, sans trop de difficultés, dans la médecine personnalisée. En effet, cette entreprise avait déjà l'avantage d'avoir une importante filière diagnostique et elle a pu ainsi sortir en parallèle de l'Herceptin®, le test diagnostic Herceptest®, développé lors des phases précoces de recherche et de développement.

Ainsi, les entreprises pharmaceutiques, n'ayant pas les ressources, les savoirs et les outils nécessaires pour s'engager seules dans cette aventure, doivent créer des partenariats (publics ou privés) et collaborer entre elles dans le but de retirer des bénéfices. La collaboration doit également se faire avec les instances réglementaires et les organismes de remboursement pour créer un système économiquement viable et pour faciliter la mise sur le marché des thérapeutiques et des outils diagnostics associés.

De nombreuses entreprises ont assimilé ces pré-requis et ont créé des partenariats [37] (voir figure 23).

- Bayer a acheté Visible Genetics en 2002 et Pharmanetics en 2004.
- En 2004, le laboratoire Lilly a commencé à mettre en ligne les résultats de ses essais cliniques, les rendant ainsi accessibles aux autres compagnies et au grand public.
- En 2006, Procter & Gamble a fusionné au prix de 325 millions de dollars avec la compagnie de diagnostics Inverness Medical Innovations.
- Fin 2007, GSK en collaboration avec OncoMethylome Science a lancé une recherche sur le développement de biomarqueurs de méthylation de l'ADN.
- En février 2008, Sanofi-Aventis, en accord avec CIPHERGEN, s'est lancé dans le développement d'un biomarqueur couplé à un médicament en oncologie au stade pré-clinique. Au même moment, AstraZeneca et EpiStem ont signé un partenariat pour la recherche de biomarqueurs d'évaluation pré-cliniques et cliniques d'anticancéreux.
- En 2009, une unité du laboratoire Abbott qui développe des tests génétiques a établi un partenariat avec Pfizer dans le but de développer un nouveau test diagnostic pour dépister les cancers du poumon n'étant pas à petites cellules, pour identifier les patients susceptibles de répondre à un nouveau traitement en développement chez Pfizer.
- La même année Merck et AstraZeneca ont établi un accord inhabituel en combinant deux anti-cancéreux expérimentaux (un de chaque compagnie) pour créer un cocktail pouvant être bien plus efficace que chaque traitement administré seul.
- La compagnie suisse Debiopharm a obtenu des licences pour des médicaments candidats issus de la recherche publique ou de compagnies de biotechnologies, les a développés et a revendu la licence à des entreprises pharmaceutiques.

- En 2011, Sanofi Aventis a lancé une OPA dans le but d'acquérir la société de biotechnologie américaine Genzyme [70].

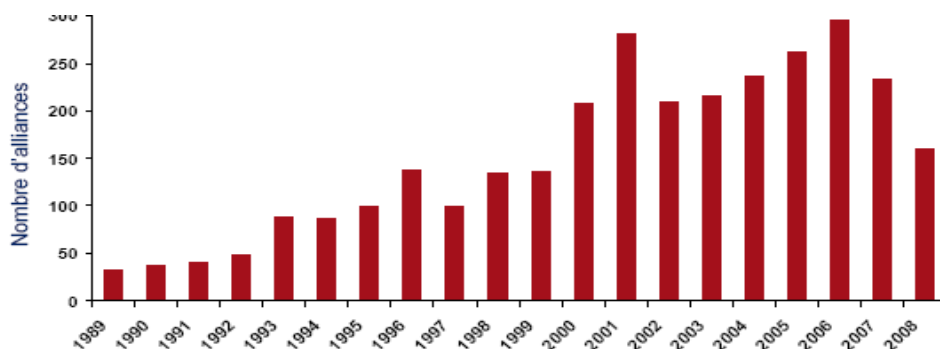


Figure 23 : Evolution des alliances entre industries pharmaceutiques, entre entreprises pharmaceutiques et sociétés de biotechnologies et entre entreprises de biotechnologies dans le domaine des biomarqueurs [71] et [72]

Ainsi, selon le LEEM et Bionest, le marché des biomarqueurs devrait connaître une forte augmentation et atteindre, en 2012, un marché global de plus de 12 milliards d'euros [37].

8.2. Utilisation des biomarqueurs dans le développement des médicaments

Le développement des thérapies se référant à la médecine personnalisée doit être complètement repensé. En effet, le développement du test de dépistage du biomarqueur associé à la thérapie doit être envisagé le plus tôt possible, lors même des étapes de recherche sur paillasse, dans le but d'obtenir une validation rapide du biomarqueur et du test diagnostic relatif à ce biomarqueur pour que l'approbation du médicament par les instances réglementaires soit la plus rapide et la plus efficace possible. Il est d'ailleurs recommandé d'utiliser ce biomarqueur lors des étapes de recherche clinique, afin de valider les tests sur ces biomarqueurs.

8.2.1. Démarche prospective

Selon la FDA et de nombreuses agences de notations économiques, il s'agit de la démarche la plus intéressante d'un point de vue économique et réglementaire. Elle permet une augmentation du nombre de brevets déposables, une diminution des temps et coûts de développement, une réduction du taux d'attrition et aussi une facilitation de l'acceptation de

la mise sur le marché de nouveaux traitements par amélioration de leur efficacité et par réduction de leurs effets secondaires.

Dans cette optique, la FDA a développé, en 2005, l'ébauche d'un guide pour faciliter le développement conjoint des médicaments et des diagnostics associés, « the Drug Diagnostic Co-Development Concept Paper » [48]. Ce texte développe 5 axes d'intérêt :

- validation analytique des tests,
- considérations réglementaires,
- validation clinique des tests,
- utilité clinique des tests,
- marquage.

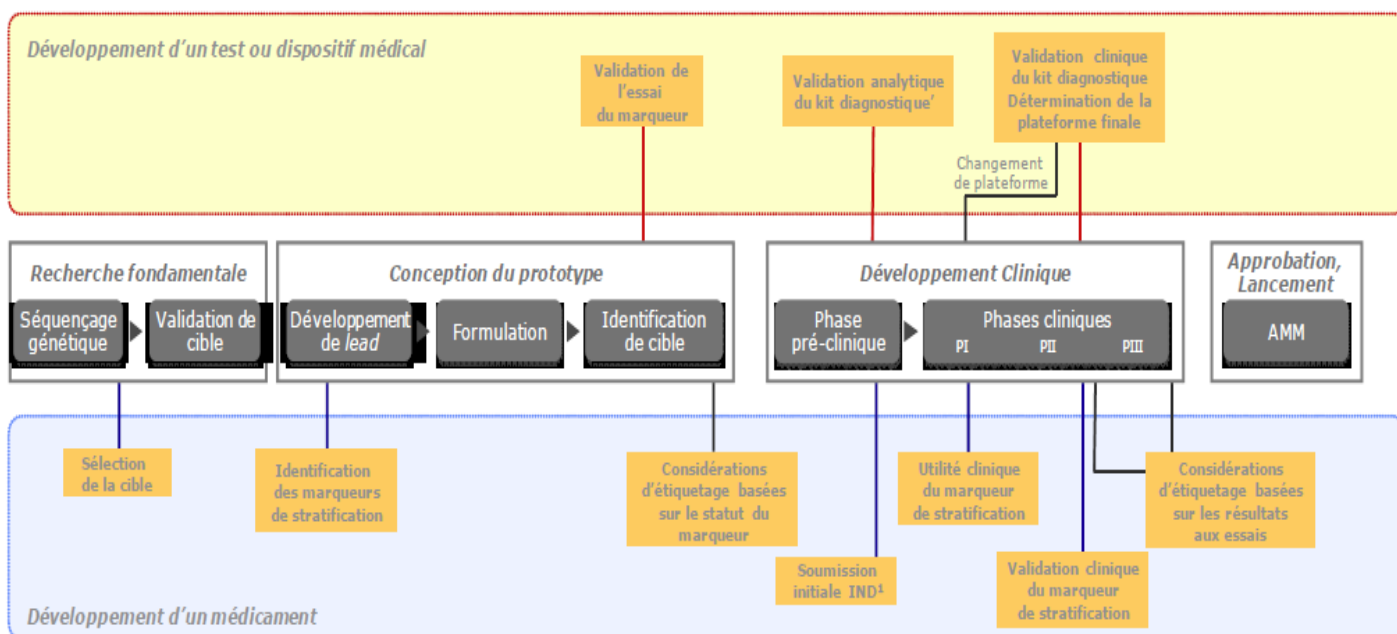


Figure 24 : Co-développement d'un test diagnostique en parallèle d'un traitement et son intégration dans les tests cliniques d'après le Drug Diagnostic Co-Development Concept Paper de la FDA [48] et [73]

La figure 24 souligne les étapes importantes dans le processus du co-développement. Ce processus commence par la recherche basique, le choix de la cible et sa validation et il se termine par la validation clinique de l'utilisation du médicament et du test diagnostique. La partie bleue, en bas, identifie les étapes clés de l'identification et de la validation du biomarqueur au cours du développement du médicament alors que la partie jaune en haut considère le développement du test après validation du biomarqueur d'intérêt. Comme indiqué, le biomarqueur est préférentiellement recherché dès le début du développement de la

molécule d'intérêt. Il intervient, cependant, plus fortement au cours des essais cliniques et c'est durant cette période que le développement du test s'intensifie.

Ce co-développement permet ainsi aux industriels :

- de stratifier les patients pour mieux identifier les répondeurs lors des essais cliniques et diminuer les cohortes. Ainsi, BMS a doublé le taux de réponse à l'ixabepilone en phase II grâce à l'identification d'un biomarqueur en phase de développement précoce. Roche aurait également économisé 35 millions de dollars lors du développement de l'Herceptin® grâce à l'Herceptest® ;
- d'optimiser la dose chez le patient, tel Pfizer qui, grâce au marqueur UGT1A1, a pu définir les doses optimales pour les essais cliniques sur le traitement du cancer colo-rectal par l'irinotecan [74].

8.2.2. Démarche rétrospective

L'industrie pharmaceutique utilise cependant souvent une démarche rétrospective suite aux observations de pharmacovigilance obtenues après mise sur le marché d'un traitement.

Le développement d'un test diagnostic compagnon ciblant un biomarqueur aura alors pour objectifs de « ressusciter » des médicaments retirés du marché pour des raisons de sécurité ou de manque d'efficacité. Les industriels pourront également en retirer un prix de vente et un taux de remboursement suffisant permettant de compenser la diminution de la population cible. Et ils profiteront du retour sur investissement lié à la commercialisation du test suite à un partenariat avec une compagnie travaillant sur le diagnostic [37].

- Diminution du risque d'effets secondaires

Le développement *a fortiori* d'un biomarqueur peut améliorer la balance bénéfice / risque d'un produit déjà sur le marché et il peut également permettre d'étendre ses indications. Ainsi, le dasatinib, utilisé comme traitement des leucémies chez les porteurs du chromosome de Philadelphie, est actuellement en essais cliniques pour le traitement des sarcomes où ce même biomarqueur est retrouvé [75].

Le typage de l'allèle HLA-B*5701 a permis d'écarter les populations à risque d'effet indésirable grave chez les patients traités par l'abacavir [76].

- Optimisation de l'efficacité

Le but principal est ici d'identifier au mieux les patients répondeurs afin d'augmenter le ratio bénéfice/risque et de se démarquer des traitements concurrents. Ainsi, pour des médicaments qui auraient échoué au cours des tests cliniques ou qui auraient perdu leur autorisation de mise sur le marché ou leur remboursement suite à une évaluation négative du service médical rendu, de nouveaux essais cliniques, ciblant une population présentant un biomarqueur de réponse au traitement, pourront être réalisés avec une meilleure assurance de l'intérêt de ces traitements.

8.2.3. Comparaison de ces deux approches

D'un point de vue réglementaire, il est plus aisé de développer un test diagnostique en parallèle du développement d'un médicament qu'à *posteriori* et c'est cette démarche que favorisent les instances réglementaires ainsi que les organismes de remboursement (qui accordent plus facilement le remboursement d'un test lorsque ce dernier a été utilisé lors des phases de développement clinique). Il est également intéressant, pour les compagnies, d'agir de façon prospective afin de s'assurer des brevets et de diminuer les coûts lors des essais cliniques (voir figure 25).

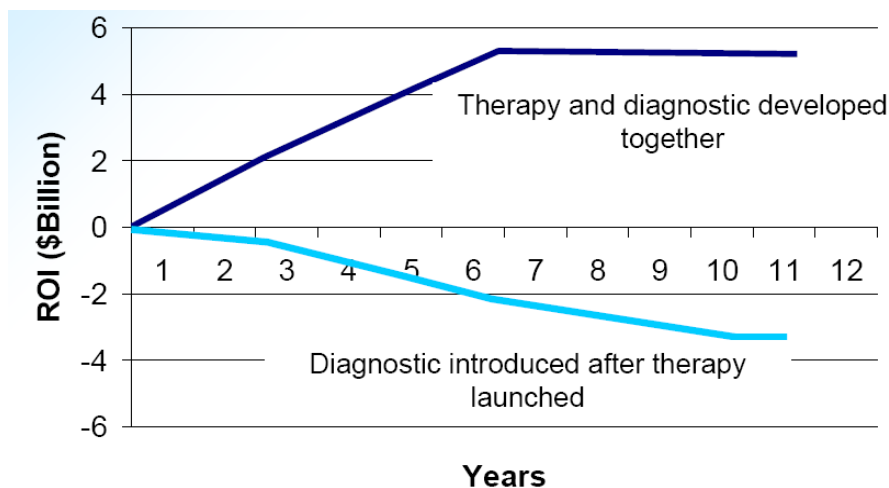


Figure 25 : Comparaison de l'évolution du retour sur investissement dans le cas d'un co-développement (en bleu foncé) ou d'une mise sur le marché du diagnostic à posteriori (en bleu clair) dans le cas d'un test permettant l'identification de patients répondeurs [77]

8.3. Limites

8.3.1. Incertitude

Malgré les attentes importantes nées il y a une dizaine d'années, il n'y a eu que peu de succès réels dans les applications de la médecine stratifiée et son implémentation semble représenter un challenge sur de nombreux aspects. En effet, le secteur pharmaceutique est de plus en plus au courant des bénéfices potentiels apportés par la médecine stratifiée mais il semble refoulé par les nombreuses incertitudes soulevées. La commercialisation de tests de diagnostic ciblant des biomarqueurs est rarement envisagée par des industries purement pharmaceutiques qui n'ont pas les moyens techniques de mieux les développer. De plus, le cadre réglementaire, les problèmes de propriété intellectuelle, l'impact incertain sur le marché et les avantages commerciaux questionnables contribuent à créer un avenir flou qui retient les parties prenantes de s'engager dans cette voie.

8.3.2. Contexte réglementaire

Le développement conjoint des médicaments et des diagnostic compagnons peut nécessiter des décisions longues devant être coordonnées par les différents organismes afin d'obtenir les conditions requises pour les essais cliniques et éventuellement l'approbation du médicament et du test associé. De plus, la voie d'obtention d'une indication stratifiée n'est pas toujours claire. A cet égard, le statut d'analyse rétrospective nécessite des clarifications. De plus, la notion de qualification est évolutive et il y a un manque en termes de recommandations claires. Par conséquent, les autorités réglementaires doivent être contactées suffisamment tôt pour contribuer et donner des conseils et ainsi permettre d'ajuster les stratégies à temps.

8.3.3. Manque de motivation

Les parties prenantes sont de plus en plus conscientes de l'impact potentiel de la médecine stratifiée dans le développement des médicaments et des bénéfices liés à la stratification pour les patients. Cependant, la médecine stratifiée induit des challenges et elle plie sous le poids

des incertitudes scientifiques, économiques et réglementaires. Sans encouragement, les compagnies pharmaceutiques et de diagnostic pourraient ne pas vouloir investir ou mal le faire [78]. D'autant plus que, déjà que très peu de tests diagnostic visant les biomarqueurs sortent sur le marché, le taux d'attrition (taux de médicaments abandonnés au cours de la recherche et du développement) reste également très élevé. Ainsi, sur 30 à 50 % de biomarqueurs couplés en développement, moins de 5 % seront commercialisés à cause des difficultés de développement, du manque de transversalité, de pertinence ou de robustesse du marqueur ou du risque de non remboursement du test [79].

Une des difficultés, souvent sous-estimée, face auxquelles se trouve l'adoption de la médecine personnalisée dans la recherche et le développement pharmaceutique est liée aux habitudes des patients. Ces habitudes jouent un rôle essentiel dans la prise en charge des maladies et elles sont très difficiles à changer.

Conclusion

Après des débuts relativement lents, la médecine personnalisée, ou de façon plus réaliste la médecine stratifiée, semble arriver incessamment à notre portée. De plus en plus d'exemples de réussites sont actuellement mis en évidence. C'est en oncologie que les progrès sont les plus rapides et que les investissements sont les plus importants.

Un autre penchant de la médecine personnalisée, lié au diagnostic prédictif et à la prévention, semble également prendre de l'ampleur et le public paraît de plus en plus ouvert et intéressé par ces outils de diagnostic prédictifs.

Malgré des objectifs portés sur l'augmentation des bénéfices pour les patients et sur une réduction maximale des effets indésirables, de nombreuses réticences ont jusqu'à maintenant freiné le développement des recherches et de l'instauration de cette pratique. Ces réticences sont majoritairement dues au fait que cette nouvelle vision de la médecine pose beaucoup de questions éthiques, réglementaires et légales mais aussi au fait qu'en période de crise financière, les industries pharmaceutiques sont assez frileuses et n'osent pas s'engager seules dans un domaine qui pourrait être très risqué pour elles.

Ainsi, de nombreux efforts restent encore à apporter, même si certains aspects, tels que les méthodes de découverte de biomarqueurs en amont et l'utilisation de la pharmacogénétique et pharmacogénomique, sont dorénavant considérés comme acquis et maîtrisés. La figure 26 montre quels sont les efforts à apporter par chaque acteur de la médecine personnalisée pour que cette dernière soit totalement implantée.

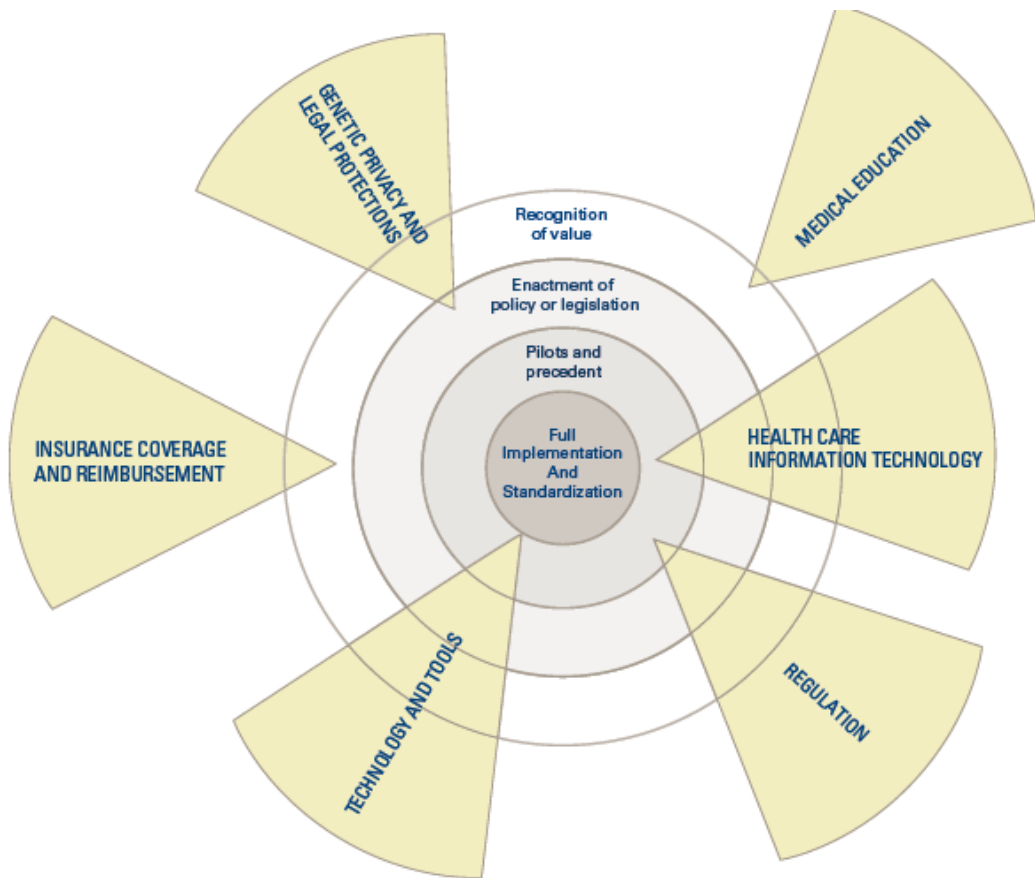


Figure 26 : Etat actuel de l'implémentation de la médecine personnalisée dans les différents secteurs qu'elle concerne [81].

Bibliographie

1. President's Council of Advisors on Science and Technology (PCAST) « *Priorities for Personalized Medicine* » Septembre 2008. Disponible en ligne sur : < http://www.whitehouse.gov/files/documents/ostp/PCAST/pcast_report_v2.pdf > (Consulté le 11 mai 2012)
2. Trusheim MR, Berndt ER, Douglas FL. *Stratified medicine : strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers*. Nature Review Drug Discovery, 2007, 6 : 287-293
3. Physicians' Desk Reference, 54th Edition, Thompson Corporation, Toronto, 2000
4. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN . *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients*. Journal of the American Medicam Association, 1998, 279 : 1200-1205
5. Spear B, Heath-Chiozzi M, Huff J. *Clinical applications of pharmacogenetics*. Trends in Molecular Medicine, 2005, vol.7, 5 : 201-204
6. Jørgensen JT. *New Era of personalized medicine : a 10 years anniversary*. Oncologist, 2009, 14 : 557-558
7. Afssaps : *Cahier d'acteur : Les biomarqueurs, les produits de santé et l'Afssaps*. 2011. Disponible en ligne sur : <[http://www.afssaps.fr/Activites/Biomarqueurs/Biomarqueurs-et-produits-de-sante/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Activites/Biomarqueurs/Biomarqueurs-et-produits-de-sante/(offset)/0)> (Consulté le 24 janvier 2012)
8. ICH E15 « *definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomic, pharmacogenetic, genomic data and sample coding categories* » step 4 approuvée le 1er novembre 2007
9. Eurasanté. *Les biomarqueurs dans le développement du médicament*. Etude 2005. Disponible en ligne sur : < http://www.eurasante.com/fileadmin/web/pdf-publications/Les-biomarqueurs-dans-le-developpement-du-medicament_Eurasan.pdf> (Consulté le 25/01/2012)
10. Sérusclat F. *Génomique et informatique : l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique*. Rapport 20 (1999-2000)- Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. Disponible en ligne sur : < <http://www.senat.fr/rap/o99-020/o99-020.html>> (Consulté le 31/01/2012)
11. Wieczorek SJ, Tsongali GJ. *Pharmacogenomics: will it change the field of medicine ?* Clinica Chimica Acta, 2001, vol.308, 1-2: 1-8
12. Katz Russel. *Biomarkers and surrogate markers : an FDA perspective*. 2004. NeuroRX, vol 1, 189-195.
13. Gueyffier F, Dib M, Boissel JP. *Biomarqueurs – Utilisation au cours du développement et pour l'enregistrement des médicaments*, Rencontres Nationales de Pharmacologie Clinique, N°16, 2001, vol 56 : 355-361

14. "Biomarkers for drug discovery and development", IBC's 3rd International Conference, les 6-7 décembre 2005, Amsterdam, Pays-Bas; "Biomarkers Europe 2005 : Capitalising on developments in oncology and CNS", Marcusevans Life sciences series, 23-24 Juin 2005, Londres, Angleterre ; "Biomarkers 2005 : Identifying, validating and applying improved and predictive biomarkers of pharmaceutical efficacy & safety", Euroforum - International conferences, courses and seminars, 11-12 avril 2005, Munich, Allemagne; ...
15. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al, *Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in her2-positive breast cancer*. New England Journal of Medicine 2005, 353 : 1659-1672
16. Holmes MV, Shah T, Vickery C, Smeeth L, Hingorani AD, et al. *Fulfilling the promise of personalized Medicine ? Systematic review and Field synopsis of pharmacogenetic studies*. PloS
17. Hetherington S, Hugues AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL et al. *Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir*. Lancet, 2002, 359 : 1121-1122
18. Symonds W, Cutrell A, Edwards M, Steel H, Spreen B et al. *Risk factor analysis of hypersensitivity reactions to abacavir*. Clinical Therapeutics, 2002, 24 : 565-573
19. Bodin L, Verstuyft C, Tregouet DA, Robert A, Dubert L, et al. *Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity*. Blood 2005, 106 : 135-140
20. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS et al. *Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose*. New England Journal of Medicine 2005, 352 : 2285-2293
21. Eichelbaum M, Kroemer HK, Fromm MF. Impact of P450 genetic polymorphism on the first-pass extraction of cardiovascular and neuroactive drugs. *Advanced Drug Delivery Review*, 1997, 27 : 171-199
22. Vandel P, Haffen E, Vandel S, Bonin B, Nezelof S et al. *Drug extrapyramidal side effects. CYP2D6 genotypes and phenotypes*. European Journal of Clinical Pharmacology 1999, 55 : 659-665
23. Pui CH, Relling MV, Evans WE. Role of pharmacogenomics and pharmacodynamics in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2002, 15 : 741-756
24. Andersson T, Flockhart DA, Goldstein DB, Huang SM, Kroetz DL et al. *Drug-metabolizing enzymes: evidence for clinical utility of pharmacogenomic tests*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2005, 78 : 559-581
25. INSERM, *Tests génétiques : questions scientifiques, médicales et sociétales*, 2006, disponible en ligne sur : <<http://www.inserm.fr/content/download/7151/55238/file/tests+g%C3%A9n%C3%A9tiques.pdf>> (Consulté le 25/11/2012)

26. Analyse Bionest Partners, Pharma 2005, Université Paris V, CNRS
27. Ludwig JA, Weinstein JN. *Biomarkers in Cancer Staging, Prognosis and Treatment Selection: Biomarker Use at Diagnosis*. Nature Reviews Cancer, 2005, 5 : 845-856
28. Scaros O, Fislser R. *Biomarker technology roundup: from discovery to clinical applications, a broad set of tools is required to translate from the lab to the clinic*. Biotechniques. 2005; Suppl:30-2.
29. Marrer E. *Promises of biomarkers in drug development – A reality check*. Chem Biol Drug Des. 2007; 69: 381-94
30. Roche. Caractéristiques techniques de la puce AmpliChip CYP 450. Disponible en ligne sur : < <http://molecular.roche.com/assays/Pages/AmpliChipCYP450Test.aspx> > (Consulté le 31/01/2012)
31. Sakanyan V, Arnaud MC. *Protein arrays and perspectives of medical applications*. 2007; 28(5-6): 187-93.
32. Fernald GH, Capriotti E, Daneshjou R, Karczewski KJ, Altman RB. *Bioinformatics challenges for personalized medicine*. Bioinformatics 2011, vol 27, n°13, 1741-1748
33. Welcome Trust Case Control Consortium. *Genome-wide association study of 14 000 cases of seven common diseases and 3000 shared controls*. Nature, 2007, 447, 661–678.
34. Adie EA, Adams RR, Evans KL, Porteous DJ, Pickard BS. *SUSPECTS: enabling fast and effective prioritization of positional candidates*. Bioinformatics, 2006, vol 22, n°6, 773–774.
35. Tranchevent, L.C, Barriot R, Yu S, Van Vooren S, Van Loo P, Coessens B, De Moor B, Aerts S et Moreau Y. *ENDEAVOUR update: a web resource for gene prioritization in multiple species*. Nucleic Acids Research, 2008, 36, 377–384.
36. Cheng D, Knox C, Young N, Stothard P, Damaraju S, Wishart DS. *PolySearch: a web-based text mining system for extracting relationships between human diseases, genes, mutations, drugs and metabolites*. Nucleic Acids Research, 2008, 36, 399-405.
37. Étude Leem – Bionest « *Le biomarqueur comme outil de diagnostic compagnon de produits thérapeutiques* ». Disponible en ligne sur <<http://www.ariis.fr/2011/02/11/etat-des-lieux-des-biomarqueurs-etude-2010>> (Consulté le 25/01/2012)
38. Frueh FW. *From Drugs and Tests to Drug-Test Co- Development: A Paradigm for Personalized Medicine in the 21 st Century*. 42nd Annual DIA Meeting Philadelphia, 2006 PhD Office of Clinical Pharmacology CDER/FDA
39. Adams CP, Brantner VV. *Estimating the cost of new drug development: Is it really 802 million dollars?* Health Affairs, 2006, Vol 25, No 2 :420-428
40. PhRMA. *Pharmaceutical Industry 2011 Profile*. 2011. Disponible en ligne sur : < http://www.phrma.org/sites/default/files/159/phrma_profile_2011_final.pdf >

(Consulté le 30/01/2012).

41. Etude Eurostaf. *Les stratégies de croissance des groupes pharmaceutiques mondiaux à l'horizon 2015*. 2010
42. Burrill and Company. *The Innovation Gap. Biotech 2008 : A 20/20 vision for 2020*. Burrill & Company, 2008, disponible en ligne sur < http://www.baybio.org/pdf/Breakfast_Plenary_2020.pdf > (Consulté le 30/01/2012)
43. DiMasi JA, Hansen RW and Grabowski, H.G. *The price of innovation: new estimates of drug development costs*. Journal of Health Economics, 2003, Vol 22, No 2 : 151-185
44. Kola I, Landis J. *Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates ?* Nature Reviews Drug Discovery , 2004, 3 : 711-716
45. Weinmann N. *R&D des compagnies pharmaceutiques : ruptures et mutations*. Ministère de l'économie, de l'industrie et de l'emploi, 2008, disponible en ligne sur < http://www.industrie.gouv.fr/biblioth/docu/dossiers/sect/etude_pharma.pdf >
46. Pricewaterhouse Coopers. *Personalized Medicine : the Emerging Pharmacogenomics*. PWC, Delaware, 2005. Disponible en ligne depuis < www.pwc.com >
47. Quintiles Transnational. *Advancing drug development through Pharmacogenomics*. Quintiles Transnational Corp., North Carolina, 2004. Disponible en ligne sur < <http://www.quintiles.com/elements/media/white-papers/advancing-drug-development-pharmacogenomics.pdf> > (Consulté le 30/01/2012)
48. Food and Drug Administration. *Drug Diagnostic Co-Development Concept Paper*. FDA, 2005. Disponible en ligne sur < <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm116689.pdf> > (Consulté le 29/01/2012)
49. National Human Genome Research Institute. *DNA sequencing costs*. Figures et données disponibles en lignes sur : <<http://www.genome.gov/sequencingcosts/>> (Consulté le 31/01/12)
50. Etude Merrill Lynch. *No near-term fix for pharma's pipeline gap*. 2007
51. Cook J, Hunter G, Vernon JA. *The Future Costs, Risks and rewards of Drug Development*. Pharmacoeconomics 2009, 27(5) : 355-363
52. Department of Health and Human Services (DHHS). *Realizing the potential of pharmacogenomics opportunities and challenges*. 2008. Disponible en ligne sur http://oba.od.nih.gov/oba/SACGHS/reports/SACGHS_PGx_report.pdf (Consulté le 31/01/2012)
53. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. *Admissions to hospital caused by adverse drug reactions : cross sectional incidence study*. British Medical Journal, 2000, 320 : 1036

54. McWilliams A, Lutter R, Nardinelli C. *Health care savings from personalizing medicine using genetic testing: The case of warfarin*. AEI - Brooking joint center for regulatory studies
55. PIPAME (pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques). *Réflexion prospective autour des biomarqueurs*. 2009. Disponible en ligne sur : <<http://www.industrie.gouv.fr/p3e/etudes/bio/biomarqueurs.pdf>> (Consulté le 31/01/2012)
56. Meckley LM, Neumann PJ. *Personalized medicine : Factors influencing reimbursement*. Health Policy 2010, 94 : 91-100
57. Flowers CR, Veenstra D. *The role of cost-effectiveness analysis in the era of pharmacogenomics*. Pharmacoeconomics 2004, 22 : 481-493
58. German National Ethic Council. *Biobanks for research : opinion*. National Ethikrat, Berlin, 2004.
59. Parlement Européen et Conseil. *Directive 98/44/CE relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques*. 1998. Disponible en ligne sur : <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:213:0013:0021:FR:PDF>> (Consulté le 31/01/2012)
60. Institut Curie. *Revirement de situation à l'office européen des brevets*. 2008. Disponible en ligne sur : <<http://curie.fr/sites/default/files/decision-OEB-Myriag-Genetics-predisposition-sein.pdf>> (Consulté le 31/01/2012)
61. Jensen K, Murray F. *Intellectual property landscape of the human genome*. Science, 2005, vol 310 : 239-240
62. Netzer C et Biller-Andorno N. Pharmacogenetic Testing, Informed Consent and the Problem of Secondary Information. Bioethics, 2004, vol 18, issue 4 : 344-360
63. Buchanan A , Robertson JA, Brody B, Kahn J and McPherson E. *Pharmacogenetic challenges for the health care system*. Health Affairs 2002, 21 : 155-167
64. Code Civil. *Article 16-13 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne et de l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques*. Disponible en ligne sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=7AFDDA3F75A2504D344BBA6771B08DC1.tpdjo11v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006136513&cidTexte=LEGITEXT000006070721&dateTexte=20050630> (Consulté le 31/12/2012)
65. Code de la Santé Publique en vigueur au 1^{er} Février 2012. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=76FD397ABD57103B1B473A0A851CCC5F.tpdjo06v_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110301> (Consulté le 01/01/2012)
66. Read A, Donnai D. *Génétique médicale : de la biologie à la pratique clinique*. Editions De Boeck, Bruxelles, 2009

67. Code du Travail. *Article L 122-45 relatif à la discrimination*. Disponible en ligne sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072050&idArticle=LEGIARTI000006646204&dateTexte=20101107> > (Consulté le 31/01/2012)
68. Jeanpierre M, Jonveaux P, Lacombe D, Leporrier N, Lyonnet S, Moraine C. *Génétique médicale : formelle, chromosomique, moléculaire, clinique*. Editions Masson, Paris, 2004.
69. Xinghua Hu S, Foster T, Kieffaber A. *Pharmacogenomics and personalized medicine : mapping of future value creation*. BioTechniques, 2005, vol.39, 4.
70. Pricewaterhouse Coopers. *The New Science of Personalized Medicine : Translating the Promise into Practice*. PWC, Delaware, 2009. Disponible en ligne depuis : <www.pwc.com>
71. Huriez A et Groupement Interprofessionnel des Industries Pharmaceutiques et de Santé du Sud-Ouest (GIPSO). *Etat des lieux des biomarqueurs comme outils diagnostic compagnons de produits thérapeutiques, « Biotechnologies : bientôt des médicaments sur mesure ? »* Etude 2010. Disponible en ligne sur : <www.gipso.org/documents/4d0b922902422_alainhuriezpdf.pdf> (Consulté le 31/01/2012)
72. Analyse Bionest Partners pour Usine Nouvelle. *Nombre d'alliances pharma/pharma, pharma/biotech et biotech/biotech*. 2009
73. Huriez A et Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS). *Etat des lieux des biomarqueurs comme outils diagnostic compagnons de produits thérapeutiques*. Etude 2011. Disponible en ligne sur : < <http://www.ariis.fr/wp-content/uploads/2011/03/biomarqueurs-etude-synthese-version-longue-30-slides.pdf> > (Consulté le 01/02/2012)
74. Schulz C, Boeck S, Heinemann V, Stemmler HJ. *UGT1A1 genotyping: a predictor of irinotecan-associated side effects and drug efficacy?* Anticancer Drugs. 2009, 20(10), 867-79.
75. Shor AC, Keschman EA, Lee FY, Muro-Cacho C, Letson GD, Trent JC, et al. *Dasatinib Inhibits Migration and Invasion in Diverse Human Sarcoma Cell Lines and Induces Apoptosis in Bone Sarcoma Cells Dependent on Src Kinase for Survival*. Cancer Research, 2007, 67(6):2800–2808
76. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J-M, Workman C, Tomazic J, et al. *HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir*. New England Journal of Medicine 2008, 358(6):568–579.
77. Deloitte / Personalized Medicine Coalition. *Achieving ROI in Personalized Medicine : Barriers, Incentives and Pathways to Successful Commercialization*. Personalized Medicine Coalition conference, 2009.
78. European Commission Conference. *Biomarkers for patient stratification*. Bruxelles, 2010. Disponible en ligne sur : < <http://ec.europa.eu/research/health/pdf/biomarkers->

for-patient-stratification_en.pdf > (Consulté le 01/02/2012)

79. Khetan V. *Biomarkers : the expanding global market*. 2007. BCC Research. Disponible en ligne sur : <<http://www.bccresearch.com/report/BIO061A.html>> (Consulté le 01/02/2012)
80. Organisation de Coopération et de Développement Economique. *Lignes directrices de l'OCDE sur les biobanques et bases de données de recherche en génétique humaine*. 2009. Disponible en ligne sur : <<http://www.oecd.org/dataoecd/41/1/44054924.pdf>> (Consulté le 01/02/2012)
81. Personalized Medicine Coalition. *The Case for Personalized Medicine*. 2011. Disponible en ligne sur : <<http://www.personalizedmedicinecoalition.org/about/about-personalized-medicine/the-case-for-personalized-medicine>> (Consulté le 01/02/2012)
82. BGI PGx. *Biomarker discovery solutions*. 2011. Disponible en ligne sur : <<http://archive.genomeconference.org/File/drug/biomarker-discovery-solution-of-BGI.pdf>> (Consulté le 20/01/2012)
83. Food and Drug Administration : *Table of Pharmagenomic Biomarkers in Drug Labels*, disponible en ligne sur : <<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>> (Consulté le 01/02/2012)

Liste des Abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNc	Acide désoxyribonucléique complémentaire
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ARN	Acide ribonucléique
AVK	Anti-vitamine K
AZA	Azathioprine
BCR-ABL	Breakpoint Cluster Region - Abelson
BJ	Protéines de Bence Jones
BLAST	Basic Local Alignment Research Tool
BMS	Bristol Myers Squibb
CCR5	C-C Chemokine Récepteur de type 5
CE	Communauté Européenne
CGH	Comparative genomic hybridation
CHMP	Comité pour l'utilisation Humaine des Produits Médicaux
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendment
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
CYP450	Cytochrome P 450
DIA	Drug Information Association
DMDIV	Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro
DPD	Dihydropyrimidine dehydrogenase
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMA	Agence Européenne du Médicament
ESI	Electro Spray Ionisation
FDA	Food and Drug Administration
G6PD	Glucose 6-Phosphate Deshydrogenase
GC	Gas Chromatography
GWA	Genome Wide Association
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HLA-B	Human Leucocyte Antigen type B

ICH	International Conference on Harmonisation
Ig	Immunoglobuline
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homologue
LC	Liquid Chromatography
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
LPPR	Liste des Produits et Prestations Remboursables
6-MP	6-Mercapto Purine
MALDI	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation
MHLW	Ministry of Health Labour and Welfare (Japon)
MS	Mass Spectrometry
NAT	N-Acetyl Transferase
NCEs	New Chemical Entities
NIH	National Institute of Health
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economique
PCR	Polymerisation Chain Reaction
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PIPAME	Pôle Interministériel de Prospective et d'Anticipation des Mutations Economiques
R&D	Recherche et Développement
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SELDI	Surface-enhanced laser desorption/ionization
SMR	Service Médical Rendu
SNP	Single Nucleotide Polymorphism ou Polymorphisme simple de nucléotide
SSIR's	Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine
TOF	Time Of Flight
TPMT	Thiopurine Méthyl Transferase
UGT1A1	UDP-Glycosyltransferase 1 polypeptide A1
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
VKORC1	Vitamin K epoxide Reductase complex subunit 1
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive

Table des Matières

Remerciements	4
Sommaire.....	6
Introduction	7
1. Présentation et définition de la médecine personnalisée	9
1.1. Intérêts	9
1.2. Evolution de l'ampleur de la médecine personnalisée	10
2. Définition et évolution des biomarqueurs, de la protéomique, de la métabonomique, de la pharmacogénomique et de la pharmacogénétique.....	12
2.1. Définitions.....	12
2.2. Objectifs des biomarqueurs et intérêt des polymorphismes.....	16
2.3. Domaines de prédilections de la pharmacogénomique et de la pharmacogénétique	18
3. Biomarqueurs : Découverte, aspects technologiques et critères de validation....	21
3.1. Evolution des techniques et des découvertes de biomarqueurs.....	21
3.2. Technologies utilisées pour la découverte de biomarqueurs.....	22
3.3. Traitement des données – bio-informatique.....	25
3.3. Validation des biomarqueurs.....	29
4. Recommandations internationales : évolution et encadrement légal des biomarqueurs et des tests associés	30
4.1. Evolution des recommandations internationales.....	30
4.2. Encadrement légal des biomarqueurs et des tests associés	32
5. Evolution des coûts de la recherche et du développement	35
5.1. Evolution actuelle du secteur Pharmaceutique.....	35
5.2. Les coûts de la recherche et du développement dans l'avenir	36
5.3. Modifications de la recherche et du développement liées à la médecine personnalisée	37
5.4. L'autorisation de mise sur le marché facilitée par les biomarqueurs.....	43
5.5. La renaissance de médicaments grâce aux biomarqueurs.....	44
6. Point de vue de la Santé Publique.....	45
6.1. Remboursement.....	47
6.2. Limites.....	50
7. Questions éthiques	51
7.1. Biobanques	51

7.2. Brevetabilité du vivant	52
7.3. Confidentialité et respect de la vie privée	54
7.4. Education des professionnels de santé et du public	54
7.5. Questions relatives au remboursement et aux assurances	55
7.6. Tests génétiques et discrimination à l'embauche	56
7.7. Encadrement législatif des tests génétiques	56
8. Positionnement de l'industrie et développement des médicaments	59
8.1. Positionnement des compagnies pharmaceutiques	59
8.2. Utilisation des biomarqueurs dans le développement des médicaments.....	61
8.3. Limites.....	65
Conclusion.....	67
Bibliographie	69
Liste des Abréviations	76
Table des Matières.....	78
Table des illustrations.....	80
Annexes :	81
<i>SERMENT DE GALIEN</i>	88

Table des illustrations

Figure 1 : Taux de non réponse aux traitements selon différentes classes thérapeutiques.	10
Figure 2 : Nombre d'articles par an entre 1999 et 2008 qui incluent le terme "médecine personnalisée".	11
Figure 3: Le polymorphisme des nucléotides simples.	15
Figure 4: Domaines d'intervention courants des biomarqueurs	17
Figure 5 : Domaines d'intérêt principaux des études pharmacogénomiques.	18
Figure 6 : Evolution du développement des biomarqueurs	21
Figure 7 : Nombre de publications relatives aux biomarqueurs et biomarqueurs approuvés par la FDA.	22
Figure 8 : Un exemple de puce à micro array la puce AmpliChip de Roche.....	23
Figure 9 : Sur les puces à antigènes, la détection des immunoglobulines réagissant avec les molécules spottées est réalisée par des anticorps marqués	24
Figure 10 : Comparaison de l'évolution des recommandations au niveau international de 1997 à 2009	30
Figure 11 : Evolution des résumés des caractéristiques du produit (RCP) de médicaments approuvés ayant des informations pharmacogénomiques	32
Figure 12: Voies réglementaires autorisant la mise sur le marché des tests de biomarqueurs en France.	33
Figure 13 : Evolution du coût de la recherche et du développement pharmaceutique.....	35
Figure 14 : La lacune innovative.....	36
Figure 15 : Réduction de la durée des essais cliniques grâce à la pharmacogénomique.	38
Figure 16 : Arbre décisionnel de la mise en place du traitement lors des essais cliniques	38
Figure 17 : Différents types de traitements à haut revenus	39
Figure 18 : Effets potentiels de la médecine personnalisée sur la valeur économique des thérapies.	40
Figure 19 : Diminution du coût du séquençage par génome de l'ADN de 2001 à 2011	42
Figure 20 : Montée en puissance des entités biotechnologiques en développement.	43
Figure 21 : Représentation schématique des coûts des tests et des économies réalisées grâce à l'effet préventif vis-à-vis des effets secondaires de ce test ciblant la TPMT	46
Figure 22 : Processus d'inscription de nouveaux tests biomarqueurs sur la "liste des prestations et produits remboursables" ou sur la "liste des actes ou prestations"	47
Figure 23 : Evolution des alliances entre industries pharmaceutiques, entre entreprises pharmaceutiques et sociétés de biotechnologies et entre entreprises de biotechnologies dans le domaine des biomarqueurs	61
Figure 24 : Co-développement d'un test diagnostique en parallèle d'un traitement et son intégration dans les tests cliniques	62
Figure 25 : Comparaison de l'évolution du retour sur investissement dans le cas d'un co-développement ou d'une mise sur le marché du diagnostic à posteriori	64
Figure 26 : Etat actuel de l'implémentation de la médecine personnalisée dans les différents secteurs qu'elle concerne	68

Annexes :

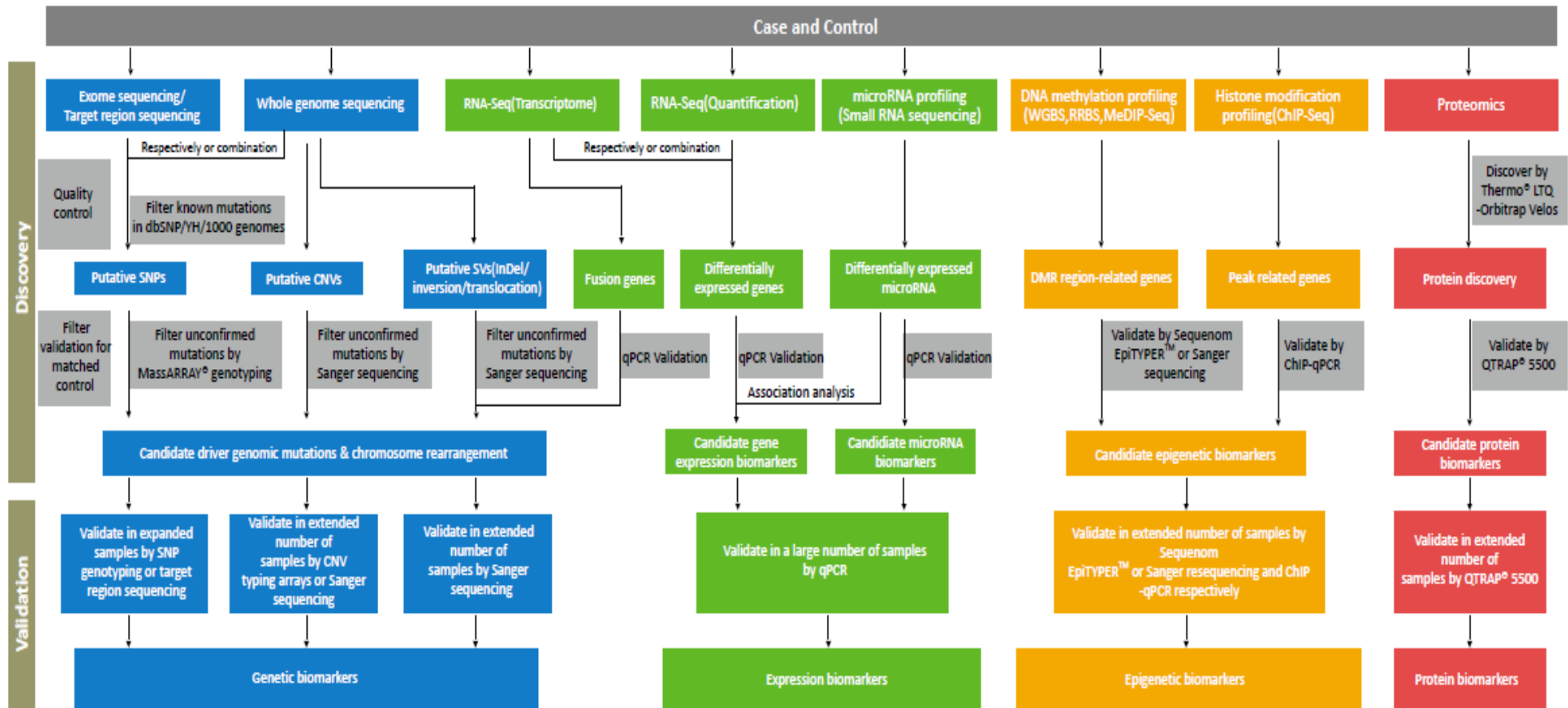
Annexe 1 : Aperçu des approches multiples appliquées à la découverte des biomarqueurs [82]

Annexe 2 : Place des différents types de biomarqueurs au sein de la chaîne de valeur du médicament [37]

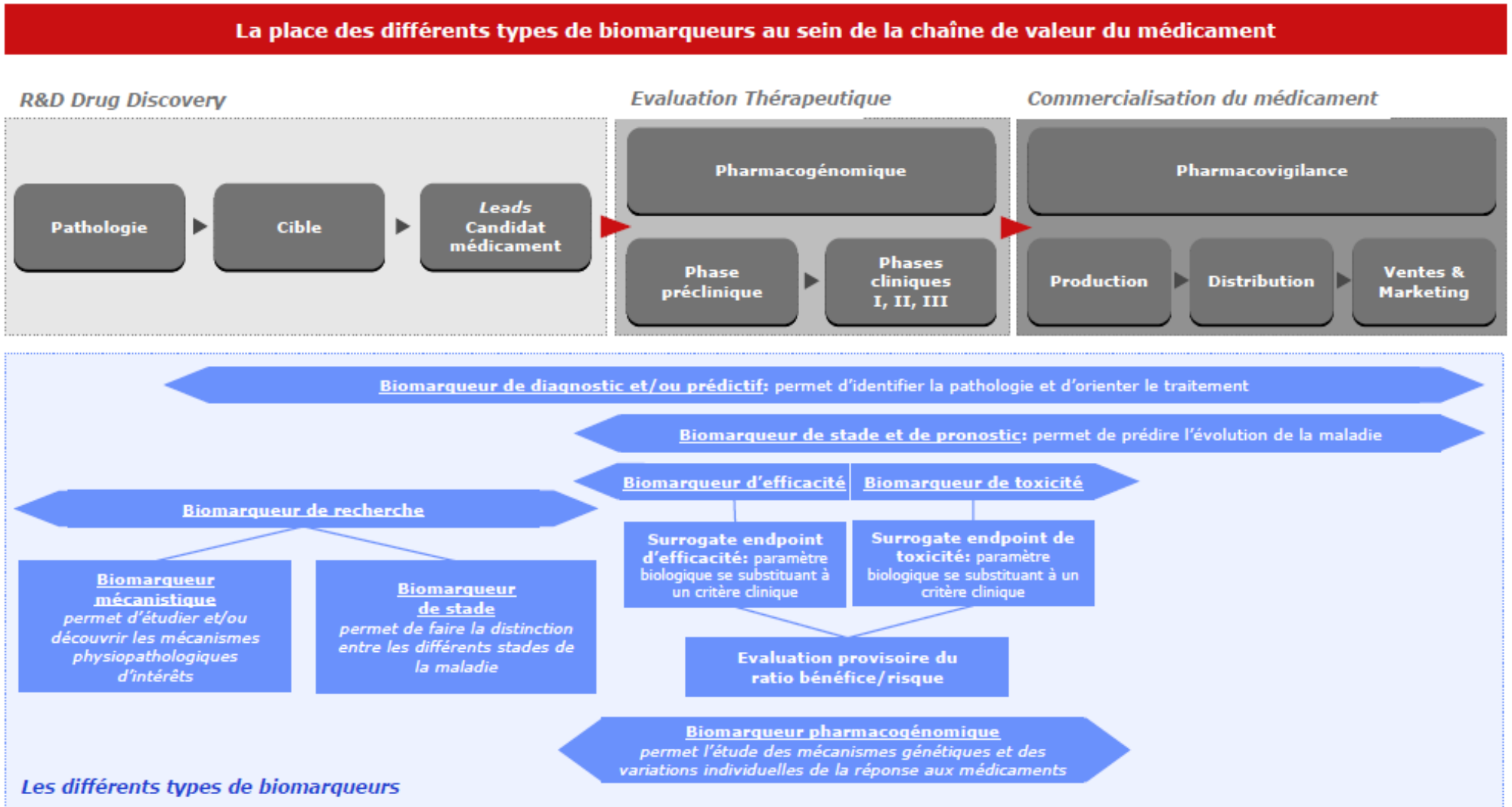
Annexe 3 : Evolution des recommandations internationales concernant la validation des biomarqueurs

Annexe 4 : Tableau des indications pharmacogénomiques demandées par la FDA sur les notices de médicaments en vigueur en février 2012. [83]

Annexe 1 : Aperçu des approches multiples appliquées à la découverte des biomarqueurs [82]



Annexe 2 : Place des différents types de biomarqueurs au sein de la chaîne de valeur du médicament [37]



Date	Guidelines – Directives
1997	- “Modernisation Act” (FDA) codifie et étend les recommandations des biomarqueurs
1998	- 98/79/EC marquage CE qui régit les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
2003	- FDA : “multiplex tests and DNA markers draft guidance”
Juin 2004	- MHLW “Pharmacogenomics draft guidance”
Nov 2004	- Création de la “Personalized Medicine Coalition”
Déc 2004	- CHMP “Pharmacogenomics working party”
Mars 2005	<ul style="list-style-type: none"> - MHLW “Pharmacogenomics final guidance” - FDA “Guidance for industry, pharmacogenomics data submission” et “Guidance DME genotyping system”
Avril 2005	<ul style="list-style-type: none"> - FDA : “Drug Diagnostic co-development concept paper” - EMA “Briefing meeting guidelines draft” - EMA “Biobank concept paper”
Déc 2005	- EMA : atelier de réflexion sur les biomarqueurs
Août 2006	- “Genomics and Personalized Medicine Act” (Obama)
Fin 2006	- FDA “Guidelines for in vitro diagnostic multivariate index assay”
Juin 2007	- Guidance for industry and FDA staff : pharmacogenetic tests and genetic tests for heritable markers
Nov 2007	<ul style="list-style-type: none"> - ICH E 15 “Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomic, pharmacogenetic, genomic data and sample coding categories” - EMA guide des définitions basé sur l’ICH E15 et “reflection paper on the use of pharmacogenomics in cardiovascular clinical intervention trials”
Avril 2008	<ul style="list-style-type: none"> - EMA “Reflection paper on pharmacogenomics in oncology” - EMA & CHMP : guide sur la qualification des biomarqueurs destinés aux déposants (basé sur le concept paper de l’ICH E16)
Déc 2009 2009	<ul style="list-style-type: none"> - EMA : atelier de travail sur l’intégration précoce de la pharmacogénétique dans le développement des médicaments - Mise en ligne par la FDA des biomarqueurs validés dans le contexte des tests définis sur les RCP de certains médicaments
Août 2010	- ICH E 16 : “Biomarkers related to drug or biotechnology products development : context, structure and format of qualification submission”

Médicament	Biomarqueur	Informations sur le produit
Abacavir	HLA-B*5701	Les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 présentent un fort risque d'hypersensibilité. Une recherche de cet allèle est recommandée avant tout traitement par abacavir
Phénytoïne Carbamazépine	HLA-B*1502	Risque de développer un syndrome de Stevens Johnson et une nécrolyse épidermique toxique en présence de l'allèle HLA-B*1502. Les patients porteurs de l'allèle ne doivent pas prendre ce traitement
As2O3, Tretinoïn	PML/RAR α	Indiqué pour la rémission des patients en leucémie promyélocytique aiguë caractérisé par la présence de l'expression du gène PML/RAR
Atorvastatine	récepteur LDL	les doses doivent être adaptées selon la présence homo ou hétérozygote du gène
Azathioprine, Cisplatine, Thioguanine, Mercaptopurine	TPMT	les patients ayant une activité faible de la TPMT risquent un surdosage aux doses conventionnelles, il est recommandé de réaliser un génotypage ou phénotypage du TPMT avant traitement
Peginterferon alfa 2b, Boceprevir, Telaprevir	IL28B	la présence de la variation IL28B est un prédicteur de réponse
Brentuximab vedotin	CD 30	Médicament dirigé contre le CD 30
Busulfan	Chromosome de Philadelphie / BCR-ABL	le Busulfan est moins efficace chez les patients atteints de LMC sans présence de chromosome de Philadelphie
Dasatinib	chromosome de Philadelphie / BCR-ABL	médicament indiqué dans le traitement des LAL présentant un chromosome de Philadelphie
Imatinib	C-kit, chromosome de philadelphie, FIP1L1-PDGFR α	traitement des LMC en présence du chromosome de Philadelphie, des mastocytoses sans mutation C-kit et du syndrome hyperéosinophile présentant la fusion FIP1L1-PDGFR α
Nilotinib	chromosome de Philadelphie / UGT1A1	indiqué pour le traitement des phases chroniques et aiguës des LMC à chromosome de Philadelphie chez les adultes résistant à l'imitinib. Les porteurs d'UGT1A1*28 présentent un risque élevé d'hyperbilirubinémie
Capecitabine	DPD	une toxicité rare et sévère quand associé au fluorouracile a été attribué à un déficit d'activité de la DPD, ce traitement est contre indiqué chez les patients présentant ce déficit
Maraviroc	CCR5	indiqué chez les patients infectés par le VIH-1 à tropisme pour CCR5
Isosorbide, Hydralazine, Rifampin, Isoniazide pyrazinamide	NAT 1, NAT2	Posologie à adapter chez les acétylateurs lents
Cetuximab, Panitumumab	KRAS	la mutation KRAS est associée à une faible réponse au cetuximab et panitumumab
Cetuximab, Panitumumab, Erlotinib, Gefitinib	EGFR	les patients présentant une forte expression d'EGFR répondent mieux

Médicament	Biomarqueur	Informations sur le produit
Indacaterol, Irinotecan	UGT1A1	les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 présentent un risque élevé de neutropénie, une réduction de la dose de départ doit être envisagée pour ces patients
Lapatinib, Trastuzumab	Her2/neu	indiqué dans le traitement de cancer du sein métastatique sur exprimant la protéine Her-2
Dapsone, Chloroquine, Rasburicase	G6PD	le traitement doit être appliqué avec précaution chez les patients déficients en G6PD
Crizotinib	ALK	indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer avancé ou métastatique positif à l'ALK détecté par un test approuvé par la FDA
Fulvestrant, Tamoxifen	récepteur aux estrogènes	Indiqué dans le traitement des cancers du sein métastatiques positifs aux récepteurs d'hormone
Tositumomab	antigène CD20	Indiqué dans le traitement des patients atteints de lymphomes non-hodgkiniens exprimant l'antigène CD20
Lenalidomide	Chromosome 5q	Indiqué dans le traitement des patients atteints d'anémie transfusion-dépendante due à un syndrome myelodysplasique associé à une délétion 5q
Vemurafenib	BRAF	Indiqué dans le traitement des mélanomes présentant la mutation BRAF V600E détectée par un test approuvé par la FDA
Acide valproïque Phénylacetate	UCD (NAGS, CPS, ASS, OTC, ASL, ARG)	Des encéphalopathies ont été reportées chez les patients traités par ce médicament qui présentaient des désordres du cycle de l'urée, et plus particulièrement un déficit en ornithine transcarbamylase
Celecoxib	CYP2C9	Les patients connus ou suspectés d'être des faibles métaboliseurs P450 2C9 doivent être traités avec précautions en vue du risque d'augmentation du taux plasmatique lié à une diminution de la clairance métabolique
Citalopram, Clobazam, Carisoprodol, Nelfinavir, Clopidogrel, Diazépam, Esomeprazole, éthinyliestradiol, Drospirone, Modafinil, Oméprazole, Prasugrel, Pantoprazole, Rabéprazole, Ticagrelor, Voriconazole, Dexlansoprazole	CYP 2C19	Médicaments métabolisés par le cytochrome P450, recommandation d'utilisation de la puce AmpliChip® pour individualiser les doses
Mivacurium	BCHE	Le médicament est métabolisé par les cholinestérases plasmatiques, donc attention chez les patients homozygotes pour le gène atypique de la cholinestérase
Warfarine	VKORC1	Certains SNP du gène VKORC1 ont été associés à une diminution des doses requises de warfarine
Warfarine	CYP2C9	Augmentation du risque de saignement chez les patients porteurs des allèles CYP2C9*2 ou CYP2C9*3
Flurbiprofen	CYP2C9	Des études ont démontré que le cytochrome P450 2C9 joue un rôle important dans la métabolisation du flurbiprofen en 4'-hydroxy-flurbiprofen

Médicament	Biomarqueur	Informations sur le produit
Carvedilol, Cevimeline, Amitriptyline, Clozapine, Codeine, Desipramine, Desolratatine, quinidine pseudoephedrine, Dextromethorphan, Doxepin, Fluoxétine, Galantamine, Iloperidone, Propafénone, Propanolol, Protriptyline, Metoprolol, Nefazodone, Nortriptyline, Paroxétine, Pimozide, Terbinafine	CYP2D6	Médicaments métabolisés par le cytochrome P450, recommandation d'utilisation de la puce AmpliChip® pour individualiser les doses

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Résumé

La médecine personnalisée vise à adapter les traitements médicamenteux à chaque patient dans le but d'augmenter leur efficacité tout en réduisant leurs effets indésirables. Ce concept, qui n'est pas si récent, présente de grands avantages notamment en oncologie. La mise en application de la médecine personnalisée ne date cependant que d'une dizaine d'années. En effet, grâce aux avancées technologiques telles que le séquençage du génome, la découverte et l'utilisation de biomarqueurs se sont intensifiées. Des thérapies reposent actuellement sur ces biomarqueurs et les tests diagnostiques (qu'ils évaluent l'efficacité ou le risque de toxicité) compagnons de traitements sont actuellement une voie importante de la recherche pharmaceutique.

Ce travail bibliographique a pour but de présenter la médecine personnalisée, son évolution au cours des dernières années, les méthodes de découverte et d'identification de biomarqueurs, l'intérêt de ces derniers pour l'industrie pharmaceutique et leur validation. Les questions d'éthique et de remboursement et les limites actuelles de la médecine personnalisée sont également discutées.

Mots Clés

1 : Médecine personnalisée

2 : Biomarqueurs

3 : Sécurité

4 : Efficacité

5 : Tests diagnostiques

6 : Génomique