

# Recherche translationnelle : médecine personnalisée, médecine de précision, thérapies ciblées : marketing ou science ?

*Pierre Marquet<sup>1</sup>, Pierre-Henry Longerey<sup>2</sup>, Fabrice Barlesi<sup>3</sup> et les participants à la table ronde N°1 de Giens XXX :  
Véronique Ameyé<sup>4</sup>, Pascale Augé<sup>5</sup>, Béatrice Cazeneuve<sup>6</sup>, Etienne Chatelut<sup>7</sup>, Isabelle Diaz<sup>8,9</sup>, Marine Diviné<sup>10</sup>,  
Philippe Froguel<sup>11,12</sup>, Sylvia Goni<sup>13</sup>, François Gueyffier<sup>14</sup>, Natalie Hoog-Labouret<sup>15</sup>, Samia Mourah<sup>16,17,18</sup>,  
Michèle Morin-Surroca<sup>19</sup>, Olivier Perche<sup>20</sup>, Florent Perin-Dureau<sup>21</sup>, Martine Pigeon<sup>22</sup>, Anne Tisseau<sup>2</sup>  
et Céline Verstuyft<sup>16,23†</sup>*

1 UMR 850 INSERM, CHU Limoges, Université de Limoges, Limoges, France

2 Laboratoire Merck Serono SAS, Lyon, France

3 Aix Marseille Université; Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Service d'Oncologie Multidisciplinaire et Innovations Thérapeutiques, Marseille, France

4 Laboratoire Novartis Pharma SAS, Rueil Malmaison, France

5 Inserm-Transfert, Paris, France

6 Laboratoire Lilly France, Neuilly-sur-Seine, France

7 Institut Universitaire de Cancérologie, Toulouse, France

8 LEEM, Paris, France

9 ARIIS, Paris, France

10 Laboratoire Amgen, Neuilly-sur-Seine, France

11 Imperial College, London, Royaume-Uni

12 Institut Pasteur, Lille, France

13 Laboratoire Lundbeck SAS, Issy-les-Moulineaux, France

14 Université Lyon 1, HCL, Lyon, France

15 Institut National du Cancer, Boulogne Billancourt, France

16 Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, France

17 Université Paris 7, Paris, France

18 Inserm, Paris, France

19 HAS, Saint Denis la Plaine, France

20 Laboratoire Roche Diagnostics, Meylan, France

21 ANSM, Saint Denis, France

22 CNAMTS, Paris, France

23 Faculté de Médecine Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre, France

Texte reçu le 17 décembre 2014 ; accepté le 18 décembre 2014

## Mots clés :

médecine personnalisée ;  
médecine stratifiée ;  
biomarqueurs ;  
test diagnostique  
compagnon ;  
suivi thérapeutique  
pharmacologique ;  
pharmacogénétique

**Résumé** – La médecine personnalisée repose sur : 1) des méthodes cliniques et paracliniques (y compris des biomarqueurs) pour un diagnostic plus discriminant et plus précis des maladies ; 2) des thérapies ciblées ou le choix du meilleur traitement parmi ceux possibles pour chaque patient ; 3) des méthodes d'ajustement de posologie pour maximiser le rapport bénéfice/risque des médicaments choisis ; 4) des biomarqueurs d'efficacité, de toxicité, d'arrêt de traitement, de rechute, etc. Malheureusement, c'est encore trop souvent un concept théorique faute de méthodes diagnostiques et de traitements adaptés, en particulier des médicaments correspondant à chaque sous-type pathologique et donc pour chaque patient. La médecine stratifiée en est une composante, utilisant des biomarqueurs et des tests diagnostiques compagnons pour cibler les patients susceptibles de présenter la meilleure balance bénéfice-risque pour un principe actif donné. Le concept de thérapie ciblée, surtout utilisé en oncologie, repose sur l'existence d'une cible moléculaire définie, impliquée ou non dans le processus pathologique, et/ou sur l'existence d'un biomarqueur permettant d'identifier la population cible, qui devrait être logiquement restreinte par

† Les articles, analyses et propositions issus des Ateliers de Giens n'engagent que leurs auteurs et ne préjugent pas de la position de leur organisme de tutelle.

rapport à la population atteinte de la pathologie considérée. Thérapies ciblées et biomarqueurs représentent des enjeux importants pour l'industrie pharmaceutique, en termes d'accès au marché, de retour sur investissement et d'image auprès des prescripteurs. En même temps, ils ne représentent probablement que la première génération de produits issus de la combinaison de la recherche clinique et de la recherche physiopathologique et moléculaire, c'est-à-dire de la recherche translationnelle.

**Abréviations :** voir en fin d'article.

## 1. Introduction

Les participants à la table ronde N° 1 des rencontres de Giens 2014 s'étaient fixés comme objectifs : de définir la médecine personnalisée et ses avatars (médecine stratifiée, médecine de précision) et composants (thérapies ciblées, biomarqueurs et compagnons diagnostiques); d'évaluer l'apport de la recherche translationnelle pour la médecine personnalisée; d'évaluer sa place dans la médecine actuelle et à venir; d'éclaircir ses modalités d'enregistrement, de remboursement, d'évaluation bénéfice-risque et médicoéconomique post autorisation de mise sur le marché (post AMM); et d'évaluer les justifications scientifiques et/ou les motivations marketing derrière les revendications de ce label.

## 2. Définitions

La médecine personnalisée, selon la définition communément admise et reprise par l'Agence Européenne du médicament (EMA)<sup>[1]</sup> consiste à « donner au bon patient le bon traitement, chaque médicament étant donné à la bonne dose au bon moment », ce à quoi on peut ajouter « et pour la bonne durée ». Selon la *Food and Drug Administration (FDA)*<sup>[2]</sup> « il s'agit d'ajuster le traitement médical aux caractéristiques individuelles, besoins et préférences de l'individu à toutes les étapes du soin (*care*), incluant la prévention, le diagnostic, le traitement et le suivi ». La médecine personnalisée est souvent présentée comme une médecine « sur-mesure », par opposition à une médecine qui serait de taille unique. Elle concerne tous les stades de l'acte médical, du diagnostic moléculaire à l'aide de biomarqueurs, aux modalités thérapeutiques détaillées.

La médecine stratifiée, souvent abusivement confondue avec la médecine personnalisée, consiste à identifier des sous-groupes de patients chez qui un traitement « ciblé » aura le meilleur rapport bénéfice-risque (et sera donc indiqué), c'est-à-dire un cas particulier de la première étape « le bon médicament au bon patient ».

L'appellation médecine de précision a été proposée par un courant de pensée aux Etats-Unis, en remplacement de « médecine personnalisée », du fait de deux raisons antinomiques : l'une étant que toute bonne médecine est par définition personnalisée et l'autre que toute vraie médecine personnalisée est une illusion, dans la

mesure où les situations cliniques où il est réellement possible d'individualiser le choix du médicament sont extrêmement rares.<sup>[3]</sup> En effet, les « thérapies ciblées » ne permettent d'améliorer le rapport bénéfice-risque que pour une partie de la population présentant la pathologie, les autres patients ne pouvant généralement recevoir que les thérapies « conventionnelles ». Selon ses promoteurs la médecine de précision est basée sur une information moléculaire qui améliore la précision du diagnostic, et donc la façon dont les patients sont traités.<sup>[3]</sup> Il ne s'agit donc, une fois encore, que de stratification de la population pour prescrire à bon escient le médicament et en ce sens, médecine de précision peut être considérée comme synonyme de médecine stratifiée, et non de médecine personnalisée qui repose sur des modalités très diverses, allant au-delà de la seule stratification de la population.

## 3. Le bon traitement au bon patient

### 3.1. Recherche translationnelle

Pour améliorer le rapport bénéfice-risque des médicaments existants, il convient de définir les maladies de façon plus précise, c'est-à-dire de faire progresser la nosologie en passant d'une classification syndromique à une classification plus basée sur la biologie cellulaire et moléculaire. Cette recherche translationnelle, reposant sur l'analyse génétique ou génomique de formes particulières ou extrêmes de la maladie ou découlant d'études fondamentales, permet également une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques à la base de l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

Les biomarqueurs permettant de sélectionner les patients réputés répondeurs, qu'il s'agisse de variants génétiques ou de protéines anormales, ou sur- ou sous-exprimées, doivent alors être intégrés dans un ensemble de facteurs de risque « environnementaux », relevant du patient (terrain physiopathologique), des pathologies associées, des autres traitements en cours (interactions), etc. La prise en compte simultanée de tous ces facteurs pertinents nécessitera de façon croissante la mise en place de bases de données médicales individuelles exhaustives.

Si des thérapies ciblant ces gènes ou ces protéines n'existent pas déjà, elles peuvent faire l'objet de recherche.

**Tableau I.** Thérapies ciblées sur le marché en 2013, dans le domaine du cancer. Avec l'aimable autorisation de l'Institut National du Cancer (N. Hoog-Labouret).<sup>[4]</sup>

Inhibiteurs de la tyrosine kinase et apparentés				Anticorps monoclonaux			
DCI	Nom de spécialité princeps	Année d'AMM	Liste en sus	DCI	Nom de spécialité princeps	Année d'AMM	Liste en sus
imatinib	GLIVEC <sup>®</sup>	2001	Non	rituximab	MABTHERA <sup>®</sup>	1998	Oui
erlotinib	TARCEVA <sup>®</sup>	2005	Non	trastuzumab	HERCEPTIN <sup>®</sup>	2000	Oui
sorafenib	NEXAVAR <sup>®</sup>	2006	Non	alemtuzumab	MABCAMPATH <sup>®</sup>	2001	Radié
sunitinib	SUTENT <sup>®</sup>	2006	Non	cetuximab	ERBITUX <sup>®</sup>	2004	Oui
dasatinib	SPRYCEL <sup>®</sup>	2006	Non	ibritumomab tiutexan	ZEVALIN <sup>®</sup>	2004	Oui
nilotinib	TASIGNA <sup>®</sup>	2007	Non	bevacizumab	AVASTIN <sup>®</sup>	2005	Oui
temsirolimus	TORISEL <sup>®</sup>	2007	Oui	panitumumab	VECTIBIX <sup>®</sup>	2007	Oui
lapatinib	TYVERB <sup>®</sup>	2008	Non	catumaxomab	REMOVAB <sup>®</sup>	2009	Non
gefitinib	IRISSA <sup>®</sup>	2009	Non	ofatumumab	ARZERRA <sup>®</sup>	2010	Oui
everolimus	AFINITOR <sup>®</sup>	2009	Non	ipilimumab	YERVOY <sup>®</sup>	2011	Oui
pazopanib	VOTRIENT <sup>®</sup>	2010	Non	brentuximab vedotin	ADCETRIS <sup>®</sup>	2012	Non
vandetanib	CAPRELSA <sup>®</sup>	2012	Non	pertuzumab	PERJETA <sup>®</sup>	2013	Non
vemurafenib	ZELBORAF <sup>®</sup>	2012	Non	ado-trastuzumab	KADCYLA <sup>®</sup>	2013	Non
axitinib	INLYTA <sup>®</sup>	2012	Non				
crizotinib	XALKORI <sup>®</sup>	2012	Non				
bosutinib	BOSULIF <sup>®</sup>	2013	Non				
ponatinib	ICLUSIG <sup>®</sup>	2013	Non				
afatinib	GIOTRIF <sup>®</sup>	2013	Non				
regorafenib	STIVARGA <sup>®</sup>	2013	Non				
dabrafenib	TAFINLAR <sup>®</sup>	2013	Non	aflibercept	ZALTRAP <sup>®</sup>	2013	Non

AMM : autorisation de mise sur le marché ; DCI : dénomination commune internationale

### 3.2. Thérapies ciblées

Si le concept d'un médicament spécifique d'une cible en lien avec la pathologie est connu et utilisé depuis de nombreuses années dans de nombreux champs thérapeutiques (ex. hypertension artérielle, antibiothérapie...), le terme « thérapie ciblée » est plus récent, et semble être préférentiellement utilisé dans le cancer et les maladies inflammatoires chroniques, où les principes actifs antérieurs ciblaient des protéines ou des voies de signalisation ubiquitaires et peu spécifiques du processus pathologique.

Les médicaments revendiquant l'appellation de thérapies ciblées en cancérologie sont de deux types, biomédicaments et petites molécules dites « chimiques » (tableau I). Les biomédicaments, issus du génie génétique et d'une production biologique, sont pour la plupart des anticorps monoclonaux, dont la dénomination commune internationale (DCI) porte le suffixe « mab », mais aussi des protéines de fusion, comportant la fraction extra-cellulaire d'un récepteur membranaire par exemple. Ils sont administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée, ont un poids moléculaire élevé, une longue demi-vie d'élimination, une cible généralement extracellulaire.

Les petites molécules sont principalement des inhibiteurs de voies de signalisation, représentés en particulier par les inhibiteurs de tyrosine kinases (« nib »), mais aussi par des inhibiteurs de *mammalian target of rapamycin* (protéine cible de la rapamycine, c'est-à-dire du sirolimus [mTOR]) ou des immuno-modulateurs. Il s'agit de molécules de faible poids moléculaire, actives par voie orale, à métabolisme hépatique ce qui ouvre souvent la voie à des interactions médicamenteuses. Leurs propriétés pharmacocinétiques sont très variables et leurs cibles peuvent être intra-cellulaires.

Sur 34 thérapies ciblées dans le cancer en 2013,<sup>[4]</sup> 16 sont accompagnées d'un biomarqueur qui objective la cible et conditionne leurs indications. L'étude de ces 34 médicaments et la recherche de leurs points communs montrent qu'ils présentent une ou plusieurs des 4 caractéristiques suivantes : ils sont spécifiques d'une cible moléculaire ; cette cible est une protéine qui est le plus souvent directement impliquée dans le processus pathologique ; il existe souvent un biomarqueur permettant la sélection des patients pouvant bénéficier du traitement ; la population cible est le plus souvent beaucoup plus petite que la population atteinte de la pathologie.

Toutefois, certaines thérapies « ciblées » ne remplissent qu'un seul de ces 4 critères, comme par exemple le rituximab un anticorps déplétant les lymphocytes B, qu'ils soient normaux ou blastiques, ou l'évérolimus qui n'est désigné comme thérapie ciblée que dans le traitement du cancer, mais pas dans ses deux autres indications que sont la transplantation d'organes (indication principale) et la sclérose tubéreuse de Bourneville.

A l'inverse, des anticorps monoclonaux ou des inhibiteurs spécifiques de voies de signalisation existent dans de nombreux autres champs thérapeutiques, sans qu'ils soient appelés « thérapies ciblées ».

Les motivations des industriels à présenter leurs produits comme des thérapies ciblées dans le domaine du cancer reposent sur la volonté d'un accès au marché accéléré (après la phase II, voire la phase I dans certains cas) et sur une image de grande efficacité, d'excellent rapport bénéfice/risque auprès des prescripteurs. La table ronde a permis de faire ressortir des acceptions différentes pour les chercheurs, les industriels, les agences et les prescripteurs.

La France est en pointe dans l'utilisation de ces thérapies ciblées en cancérologie, grâce aux plans cancer. L'Institut National du Cancer (INCa) a mené un programme national assurant l'équité et la haute qualité d'accès à une thérapie ciblée si elle existe, pour tous les patients atteints d'hémopathies malignes ou de tumeurs solides, à travers la réalisation de tests moléculaires (recherche de biomarqueurs) de haute qualité. Ce programme a permis sur la base d'une organisation régionale, la structuration de 28 plateformes soutenues par le ministère et par l'INCa, toutes fonctionnant dans un schéma de coopération pluridisciplinaire impliquant cliniciens, pathologistes et biologistes moléculaires.

Toutefois, il semble important que ces thérapies ciblées soient définies plus précisément puisque ce statut influence leur procédure d'enregistrement (aux Etats-Unis), leur accès au marché, leur marketing et leur prescription. Or, la place des thérapies ciblées dans les stratégies thérapeutiques contre le cancer (indications, associations, etc.) évolue rapidement et les conséquences économiques doivent en être anticipées. Une proposition faite lors de la table ronde, qui n'a pas remporté l'unanimité des participants, était qu'une thérapie ciblée remplisse 3 des 4 critères cités plus haut. Comme évoqué précédemment, quelques-uns des médicaments anticancéreux actuellement considérés comme des thérapies ciblées ne passeraient pas ce filtre.

## 4. Biomarqueurs et tests diagnostiques associés

### 4.1. Définition et catégories de biomarqueurs

En 1998, le groupe de travail sur les définitions de biomarqueurs du *National Institute of Health* (NIH) américain définissait un biomarqueur comme « une caractéristique mesurée objectivement et évaluée comme indicateur de processus biologiques normaux,

pathologiques ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique ».<sup>[5]</sup>

Les biomarqueurs sont des outils utilisés pour sélectionner un groupe de patients présentant une plus forte probabilité de réponse favorable à un médicament et/ou pour exclure ceux à risque d'effets indésirables.

Ils peuvent être classés en trois catégories : les marqueurs pronostiques (utilisés pour prédire l'évolution naturelle d'une maladie confirmée), prédictifs (utilisés pour prédire la réponse potentielle d'un patient à un médicament) ou pharmacodynamiques (utilisés pour évaluer l'efficacité réelle et moduler la dose d'un médicament). Les biomarqueurs prédictifs sont principalement employés en hématologie et en oncologie, qui rassemblent 38 % du nombre total de biomarqueurs dans les différents champs thérapeutiques.<sup>[6]</sup>

### 4.2. Biomarqueurs et enjeux de développement clinique

Il y aurait actuellement 13 915 essais cliniques utilisant des biomarqueurs,<sup>[7]</sup> 94 % des firmes pharmaceutiques employant des biomarqueurs dans leurs programmes de recherche et développement et 12-50 % des pipelines industriels comprenant des « médicaments personnalisés ».<sup>[8]</sup>

Les étapes critiques du développement de biomarqueurs et de tests diagnostiques associés incluent le développement d'une méthode d'analyse bien définie et validée et la démonstration de la validité clinique du biomarqueur dans des études bien conduites. Dans l'idéal, le biomarqueur prédictif et l'agent thérapeutique devraient être co-développés de manière prospective. L'essai clinique randomisé contrôlé (ERC) avec des objectifs et des critères de jugement prédéfinis reste la méthode de référence dans ce domaine.

Pourtant, l'identification et la validation d'un biomarqueur peut survenir à tout moment pendant le développement du médicament, et même après sa commercialisation. En effet, c'est parfois seulement avec les résultats des essais de phase III que sont découverts des phénotypes cliniques suggérant une étude génétique pour identifier des sous-populations à bénéfice accru.

Dans certaines circonstances, mener un nouvel ERC n'est donc plus faisable pour des raisons de temps et d'éthique. En effet, la durée d'un tel essai pourrait retarder l'accès des patients à un traitement potentiellement salvateur, voire remettre en cause l'accès au traitement de référence durant cette période.

De plus, le schéma optimal d'un ERC piloté par un biomarqueur peut nécessiter la démonstration de l'absence d'effet (ou même de l'existence d'un effet délétère) chez les patients négatifs pour le biomarqueur, ce qui pose des problèmes éthiques supplémentaires.

Par conséquent, l'évaluation conjointe de thérapies ciblées avec leur biomarqueur nécessite de repenser le schéma et l'analyse de l'ERC. Comme les populations de patients dans les ERC sont hétérogènes, souvent du fait de différences de réponse thérapeutique

d'origine génétique,<sup>[9,10]</sup> l'évaluation détaillée d'un ERC ne peut pas être limitée à un test statistique global<sup>[9,10]</sup> et l'analyse de sous-groupe est critique pour identifier les patients répondeurs ou à risque d'effets indésirables.<sup>[9,11]</sup>

De plus, quand des biomarqueurs sont découverts après que l'utilité clinique d'une nouvelle thérapie ait été démontrée, l'utilisation des collections d'acide désoxyribonucléique (ADN) des ERC précédents pourrait permettre leur validation.<sup>[12,13]</sup> Cette méthode est appelée analyse prospective-rétrospective (*prospective-retrospective analysis* [PRA]), car elle est basée sur l'analyse rétrospective d'échantillons recueillis prospectivement.<sup>[13]</sup>

#### 4.3. Enjeux d'évaluation des biomarqueurs et de fixation des prix

Ces deux dernières années, l'EMA, la FDA, la *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) au Royaume-Uni, l'*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) en Allemagne et la Haute Autorité de Santé (HAS) en France ont publié des guides concernant le schéma des essais cliniques de phase III menés par des compagnies pharmaceutiques ayant l'intention de revendiquer une amélioration de l'efficacité ou de la sécurité d'un médicament grâce à une stratification de la population sur la base d'un biomarqueur. La validation prospective d'un biomarqueur représente toujours la référence pour une soumission aux agences en vue de l'enregistrement, de l'accès au remboursement et de l'établissement du prix basé sur le service médical rendu et son amélioration.

Toutefois, la plupart de ces organismes de décision reconnaissent également que de tels ERC prospectifs ne sont pas toujours réalisables, ou même éthiques. Par conséquent, ils ont mentionné dans leurs guides des critères méthodologiques qui pourraient améliorer la validité des PRA et l'établissement du service médical rendu dans leurs décisions. Entre autres, ils demandent : 1) Des preuves cohérentes provenant de plusieurs essais et analyses, avec réplication des résultats dans une série indépendante de prélèvements ou plus ; 2) Des tailles d'échantillons et des méthodes statistiques adéquates permettant d'éviter un biais de sélection ; 3) La documentation antérieure à l'évaluation rétrospective, de l'hypothèse et du plan d'analyse statistique avec pré-spécification d'un sous-groupe particulier, mentionnant les preuves à l'appui de sa vraisemblance biologique ou clinique.

Il existe des procédures statistiques pour répondre aux problèmes méthodologiques associés à l'analyse de sous-groupes, c'est-à-dire à la multiplicité des tests.<sup>[9,11]</sup> La vraisemblance biologique des conclusions tirées des analyses de sous-groupes et la réplication des preuves sont également deux points-clés.<sup>[10]</sup>

Impliquer les cliniciens et les méthodologistes dans le développement de tels guides peut présenter de grands avantages. Un exemple intéressant d'une telle approche a été publié en 2011,<sup>[13]</sup> dans lequel un arbre de décision systématique a été développé pour

identifier la valeur du PRA d'un essai clinique qui avait été stratifié sur la base d'un marqueur prédictif. Neuf questions-clés ont été préparées pour permettre aux décideurs de conclure si un PRA apporte réellement un fort niveau de preuve ou non : 1) Essai bien contrôlé ? ; 2) Biomarqueurs avec une forte vraisemblance biologique ? ; 3) Confirmation indépendante de l'association du biomarqueur ? ; 4) Hypothèse du biomarqueur et plan statistique antérieurs au début de l'essai ? ; 5) Hypothèse établie antérieurement à l'analyse des échantillons ? ; 6) Qualité du plan d'analyse statistique ? ; 7) Recueil de prélèvements « adéquats » ? ; 8) Essai adapté à l'évaluation ? ; 9) Les résultats atteignent-ils la signification statistique conformément aux prévisions ?

Les auteurs ont considéré que si les neuf réponses étaient positives, alors la PRA était d'une qualité suffisante pour les soumissions aux agences réglementaires et agences nationales d'évaluation du service médical rendu.

L'utilisation de la médecine stratifiée est l'une des façons de prodiguer des soins coûts-efficaces. Tous les efforts permettant de clarifier la valeur d'une PRA en amont impacteront positivement la confiance que les systèmes de santé peuvent avoir dans ces analyses. Cela permettrait de clarifier également le bénéfice de santé publique et la valeur économique que de tels traitements peuvent apporter à la société.

En effet, quand l'efficacité de nouveaux traitements stratifiés doit être démontrée, la validité des données cliniques utilisées dans les modèles pharmacoéconomiques fait logiquement l'objet d'une grande attention et doit être évaluée et valorisée selon une méthodologie précise et systématique.

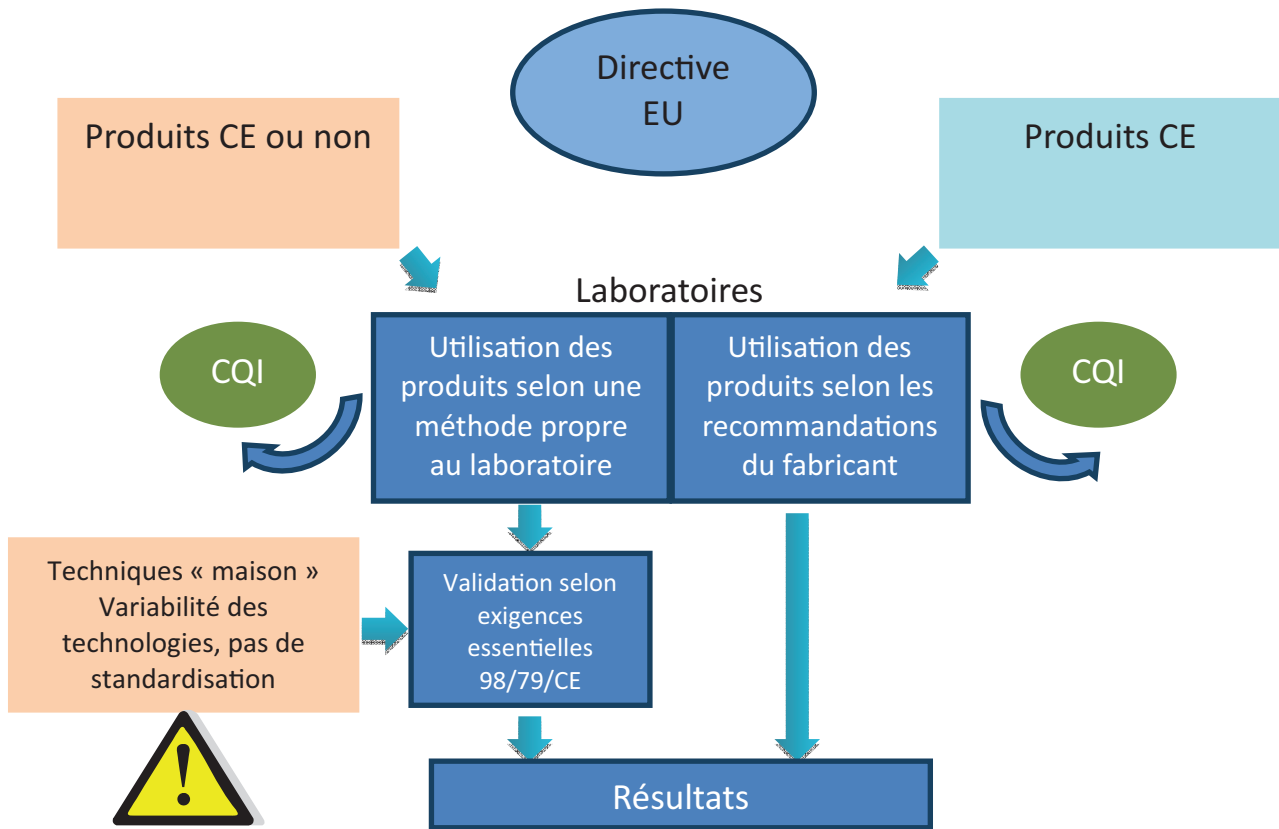
#### 4.4. Enjeux de qualité

Rendre un résultat fiable et pertinent est, pour tous les acteurs du diagnostic, une préoccupation quotidienne. Les parties prenantes sont effectivement très impliquées aussi bien du côté des utilisateurs (biologistes et anatomo-pathologistes) que des industriels fournisseurs de dispositifs de diagnostic *in vitro* (DMDIV). Depuis maintenant de nombreuses années, cette orientation est renforcée par des obligations légales ou réglementaires.

Pour les industriels, la directive européenne 98/79/CE a défini les exigences réglementaires liées au marquage CE des DMDIV. Le marquage CE atteste de la conformité du DMDIV aux exigences essentielles de santé et de sécurité de la directive, explicitées dans des normes européennes harmonisées. Les normes harmonisées fournissent des méthodes pour démontrer que le DMDIV est sûr et que ses performances satisfont aux allégations du fabricant et à la destination indiquée.

La directive exige que le fabricant mette en place un système de management de la qualité conforme à la norme NF EN ISO 13485 pour certains DMDIV.

Le respect des recommandations du fabricant par l'utilisateur assurera un résultat pertinent.



**Fig. 1.** Environnement règlementaire pour produire un résultat diagnostique *in vitro*.  
CQI : contrôle de qualité interne

Les professionnels qui souhaitent mettre en œuvre une technique dite « maison » pour effectuer un diagnostic doivent démontrer et valider leur protocole, en d'autres termes réaliser un marquage CE de cette technique (figure 1). Une évolution de la réglementation européenne actuelle viendra prochainement renforcer les obligations des fabricants de produits CE.

Depuis 1994 et la publication du guide de bonne exécution des analyses (GBEA) pour les laboratoires d'analyses médicales, ou bien depuis 1998 avec les recommandations de bonnes pratiques en anatomie et cytologie pathologiques (RBPACP) pour les laboratoires d'anatomie pathologique, les utilisateurs ont définitivement saisi l'opportunité de pouvoir démontrer une conformité à un référentiel. Cet environnement n'a cessé d'être renforcé. En 1999, la publication d'un arrêté a rendu le GBEA obligatoire. Suite aux rapports de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (2006) et celui du Dr Ballereau en 2008, d'autres obligations ont été imposées par la publication d'une ordonnance (2010) et d'une loi en 2013.<sup>[14]</sup> En effet, l'accréditation des laboratoires de biologie médicale selon la norme ISO 15189 est à mettre en œuvre depuis 2013 et devra être finalisée entre 2016 et 2020. Ceci n'est encore pas statué pour les laboratoires/cabinets d'anatomie et cytologie pathologie (ACP).

En biologie, le niveau des exigences a donc fortement augmenté, ainsi que les contrôles permettant de vérifier le respect de ces obligations. Ces dernières règles visent à une réorganisation de l'offre sur le territoire français tout en encadrant les conditions de mise en œuvre de cette discipline. Elles visent également à la médicalisation de cette discipline. Le biologiste possède dès lors une obligation de résultats et non plus seulement de moyens. L'accréditation permettra de mieux garantir le résultat pour le patient et de mieux intégrer le biologiste dans le parcours de soin.

Néanmoins, un certain nombre d'enjeux subsistent et en particulier pour les tests compagnons.

Pour les industriels, un enjeu majeur est de pouvoir mettre sur le marché des produits diagnostiques marqués CE dans le cadre d'une procédure permettant de garantir une utilisation conforme des produits et des résultats standardisés. Cette approche permettrait de minimiser la variabilité des résultats suivants les technologies employées d'un centre à l'autre et donnerait aux cliniciens une meilleure garantie sur la fiabilité et l'homogénéité des résultats pour la prescription des thérapies ciblées.

Pour les professionnels du diagnostic dans ces différentes composantes (biologistes et anatomo-pathologistes), il reste à harmoniser

**Tableau II.** Tests pharmacogénétiques et médecine personnalisée.

Tests	Indications
HLA*B57:01	Risque d'allergie à l'abacavir
UGT1A1*28	Risque de toxicité de l'irinotecan
CYP2D6/CYP2C19 (plusieurs polymorphismes)	Choix des antidépresseurs dans le cas d'effets indésirables ou de résistance
CYP3A5*1	Adaptation de la dose initiale de tacrolimus
TPMT	Risque de toxicité de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine
DPYP (plusieurs polymorphismes)	Risque de toxicité du 5FU et de la capécitabine

**5-FU** : 5-fluorouracile ; **CYP2C19** : cytochrome P450 2C19 ; **CYP2D6** : cytochrome P-450 CYP2D6 ; **CYP3A5** : cytochrome P450 3A5 ; **DPYP** : dihydropyrimidine dehydrogenase ; **HLA** : *human leukocyte antigen* ; **TPMT** : thiopurine S methyltransférase ; **UGT1A1** : UDP-glycosyltransférase I polypeptide A1.

l'environnement réglementaire et à mettre en place un contrôle qualité national spécifique aux tests compagnons.

## 5. La bonne dose à chaque patient et le bon moment pour traiter

Au-delà du choix du meilleur médicament pour chaque patient, le choix de la meilleure dose initiale et l'adaptation éventuelle de cette dose en cours de traitements sont d'autres modalités de médecine personnalisée.

En plus de la prise en compte des facteurs environnementaux classiques (terrain, médicaments associés, etc.), le choix de la dose initiale peut reposer sur un test pharmacogénétique, permettant d'identifier les patients à risque « pharmacocinétique » de sur- ou de sous-dosages, ou ceux à risque « pharmacodynamique » d'effets indésirables ou de réponse thérapeutique faible. Le tableau II présente des exemples de biomarqueurs pharmacogénétiques permettant d'améliorer l'usage des médicaments correspondant et de lutter contre l'iatrogénie. Le Réseau National de Pharmacogénétique (RNPGx) souhaite d'ailleurs que ces tests et d'autres qui ont démontré un intérêt clinique puissent être inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale et fassent l'objet d'un remboursement, ce qui n'est pas le cas actuellement.

Le choix de la dose initiale peut également utiliser une approche de pharmacocinétique de population, permettant d'estimer les paramètres pharmacocinétiques du patient les plus probables en fonction de facteurs biométriques (taille, poids), démographiques (âge, sexe), pathologiques et de biomarqueurs biologiques (comme la créatinine sérique pour les médicaments à élimination rénale par exemple). De tels modèles ont été développés pour les aminosides, car les abaques de dose en fonction de la seule créatinine plasmatique sont insuffisants pour embrasser la très grande variabilité de leur clairance d'élimination selon les situations, chez l'adulte (grands brûlés, patients en réanimation,

patients très âgés) comme chez l'enfant (en particulier le nouveau-né et le grand prématuré).

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP), visant à adapter la posologie des médicaments à marge thérapeutique étroite à chaque patient, sur la base d'une concentration sanguine ou d'un index d'exposition systémique, est une des plus anciennes modalités de médecine personnalisée basée sur un biomarqueur. Elle concerne aujourd'hui une centaine de principes actifs, dans l'ensemble de la population traitée ou pour certains uniquement dans les sous-populations à risque de sur- ou de sous-dosage. Le STP peut faire appel à une modélisation pharmacocinétique, lorsque l'index d'exposition pertinent est difficile à mesurer directement, tel que la concentration moyenne (ou aire sous la courbe des concentrations). Bien que validée par l'usage, et plus rarement par des essais comparatifs randomisés, le suivi thérapeutique pharmacologique est parfois sous-utilisé, ou n'est pas employé à bon escient, et fait rarement l'objet de recommandations officielles, au-delà de celles des sociétés nationales et internationales de suivi thérapeutique pharmacologique ou de spécialités médicales. Cet exemple montre qu'un des obstacles prévisibles à la généralisation de nouvelles modalités de médecine personnalisée est la lenteur et la difficulté à pénétrer la pratique médicale, du fait d'un manque de compréhension des procédures par les prescripteurs, ou d'un manque de temps pour les mettre en place et les appliquer.

Définir le bon moment pour administrer un traitement peut correspondre à différents objectifs : la prévention d'une maladie, sa détection et son traitement précoces ;<sup>[15]</sup> une stratégie de traitement à vie pour les maladies chroniques, nécessitant de choisir la séquence des lignes de traitement ; ou la meilleure heure d'administration d'un principe actif dont la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie subit des variations circadiennes.<sup>[16]</sup>

En dehors des anticancéreux, les deux dernières situations ont fait l'objet de peu d'études et d'applications cliniques, probablement parce que la recherche translationnelle est uniquement académique dans ce domaine, l'industrie pharmaceutique étant moins

intéressée par les stratégies thérapeutiques impliquant les principes actifs de concurrents et par la chronothérapie, considérée comme une complexité pouvant freiner la prescription.

## 6. Discussion et recommandations

### 6.1. Place de la recherche translationnelle

La recherche translationnelle devant permettre l'avènement de nouvelles modalités de médecine personnalisée correspond à un long processus, bidirectionnel : du malade au laboratoire (recherche physiopathologique et recherche de biomarqueurs) et du laboratoire au malade (évaluation de nouvelles modalités thérapeutiques). Elle nécessite des liens entre les acteurs du soin et les laboratoires de recherche, académiques et industriels. En France, l'Alliance des Sciences de la Vie et de la Santé (AVIESAN) et l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) encouragent une telle recherche translationnelle en favorisant les interactions entre cliniciens et chercheurs et en valorisant les collections biologiques, les études de cohortes de patients, les collaborations industrielles et le transfert des résultats de recherche fondamentale vers la clinique.

L'industrie pharmaceutique de son côté utilise de façon croissante les résultats des études de phase III pour identifier des phénotypes cliniques (en particulier des profils de réponse) particuliers, suggérant une étude génétique complémentaire (PRA). La même stratégie peut et doit être employée avec les cohortes et registres post AMM où la variabilité des patients est encore bien plus grande, à la recherche de caractéristiques cliniques et biologiques (biomarqueurs) influençant le rapport bénéfice-risque des médicaments, pouvant ouvrir de nouvelles voies de recherche.

Malheureusement, les résultats de la recherche clinique nécessitent en moyenne 17 ans pour être intégrés à la routine clinique.<sup>[15]</sup> Les recommandations sous forme d'actions précises à effectuer devraient donc être fournies par voie informatique au médecin, au moment et à l'endroit de sa prise de décision, de façon à améliorer l'utilisation des interventions personnalisées basées sur les preuves. Il sera donc nécessaire de développer des algorithmes décisionnels informatisés (technologies informatiques de santé [TIS]), ainsi que des bases de données médicales personnelles exhaustives, ce qui peut également être considéré comme de la recherche translationnelle et ce qui pose des problèmes technologiques et de protection des données.

### 6.2. Médecine personnalisée : une réalité scientifique

De nombreuses modalités de médecine personnalisée reposent sur des preuves expérimentales et cliniques. Par exemple, certaines

thérapies ciblées du cancer ont apporté des bénéfices thérapeutiques évidents, parfois majeurs par rapport aux chimiothérapies classiques, cytotoxiques. L'arrivée sur le marché de nouveaux principes actifs correspond à des progrès réguliers pour les patients, en termes de guérison mais surtout de survie. Il en est de même de l'application clinique de tests pharmacogénétiques ou de suivi thérapeutique pharmacologique, issus de recherches académiques.

La médecine personnalisée participe également à la progression des compétences médicales, à travers les actions de formation qu'elle nécessite. Elle s'accompagne d'une progression constante des connaissances, fondamentales ou translationnelles (par ex. par l'étude des facteurs d'échappement aux thérapies ciblées qui peut permettre de découvrir de nouvelles cibles). Elle représente donc un début de réponse à la complexité.

Les enjeux scientifiques ouverts concernent les nouvelles approches de recherche de biomarqueurs telles que l'épigénétique et toutes les -omiques, mais aussi les nouveaux outils technologiques (séquençage de nouvelle génération, nouvelles techniques d'imagerie, de spectrométrie de masse, etc.) et en particulier du traitement et du stockage des énormes masses de données qu'ils génèrent, ce qui nécessitera des investissements financiers, technologiques et humains conséquents.

La médecine personnalisée, notamment en cancérologie, est également un enjeu d'organisation, qui est une réalité dans certains pays comme la France. En effet, il ne suffit pas de démontrer que tel ou tel médicament dont l'utilisation est basée sur la présence d'un biomarqueur, améliore l'efficacité de la prise en charge de telle ou telle pathologie, mais il faut que la mise en évidence de ce biomarqueur soit techniquement possible, pour l'ensemble des malades, avec une bonne reproductibilité et un coût acceptable. De plus, la multiplication des biomarqueurs dans différentes pathologies (89 000 analyses dans les pathologies cancéreuses réalisées en 2013 par exemple), va imposer la mise en œuvre de nouvelles techniques (d'analyses haut débit) et de modalités sophistiquées de collection et d'interprétation des données (*big data*).

### 6.3. Médecine personnalisée : une réalité marketing

La création et l'utilisation du terme thérapie ciblée répond à des objectifs scientifiques mais aussi industriels, en particulier de marketing dans un contexte économique contraint.

Toutes les « thérapies ciblées » ne sont pas très ciblées, et toutes ne sont pas des innovations. Même si les règles du marketing industriel sont clairement établies par les agences, les concepts de thérapie ciblée et plus encore, de médecine personnalisée, sont des moteurs positifs à la promotion et à la diffusion d'un médicament car ils bénéficient d'un *a priori* positif de la part des prescripteurs (sur le modèle des médicaments orphelins), ce qui leur permet une appropriation plus rapide des résultats démontrés, et donc de la prescription.



L'intérêt marketing du concept de médecine personnalisée concerne également les scientifiques, qui peuvent avoir intérêt à survendre leur domaine pour obtenir plus facilement des crédits de recherche et des soutiens, institutionnels et industriels.

La médecine personnalisée est également l'enjeu d'une communication à destination du grand public, par exemple pour justifier les apports des plans cancer et de l'INCa.

Enfin, le concept de médecine personnalisée est devenu un outil marketing interne chez certains industriels du médicament, pour promouvoir une nouvelle stratégie d'entreprise : la recherche de cibles et de biomarqueurs pour renforcer l'efficacité du développement des candidats médicaments.

#### 6.4. Recommandations

Une première recommandation de la table ronde concerne la standardisation des applications cliniques de médecine personnalisée (même si ces termes peuvent paraître antinomiques), sur la base de critères/biomarqueurs consensuels, de méthodes analytiques sensibles et validées, donnant des résultats identiques entre elles, et d'algorithmes de choix de traitement ou d'adaptation de dose également validés par la communauté scientifique et médicale et standardisés.

Les autres recommandations concernent essentiellement la recherche translationnelle, dont découleront les progrès de la médecine personnalisée. Il est en effet éminemment souhaitable que les données brutes d'essais cliniques soient mises à disposition des scientifiques pour leur permettre de réaliser *a posteriori* des analyses de phénotypes et/ou de réponses particuliers. Par ailleurs, la mise en place de bases de données médicales individuelles exhaustives et protégées représentera un outil majeur d'étude des réponses individuelles au traitement, à condition que les outils et les compétences bioinformatiques soient disponibles.

## 7. Conclusion

La médecine personnalisée idéale repose sur le diagnostic précis des maladies, l'existence de traitement adapté pour chaque type de patients, des méthodes de choix et d'ajustement de la dose et des biomarqueurs d'efficacité, de toxicité, d'arrêt de traitement, de rechute.

La médecine stratifiée, ou de précision, utilise des biomarqueurs et des tests diagnostiques compagnons pour cibler les patients susceptibles de présenter la meilleure balance bénéfice-risque pour un traitement. Le concept de thérapie ciblée est surtout utilisé en oncologie et mériterait d'être mieux défini. Thérapies ciblées et biomarqueurs représentent des enjeux importants pour l'industrie pharmaceutique, en termes d'accès au marché, de retour sur investissement et d'image auprès des prescripteurs. Ceux qui sont disponibles aujourd'hui ne représentent probablement que la

première génération de produits issus de la combinaison de la recherche clinique et de la recherche physiopathologique et moléculaire, c'est-à-dire de la recherche translationnelle.

**Conflits d'intérêts.** Aucun.

**Abréviations.** ACP : anatomie et cytologie pathologique ; ADN : acide désoxyribonucléique ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; AVIESAN : Alliance des Sciences de la Vie et de la Santé ; CE : Communauté Européenne ; DMDIV : dispositif médical de diagnostic *in vitro* ; EMA : *European Medicine Agency* ; ERC : essai clinique randomisé contrôlé ; FDA : *Food and Drug Administration* ; GBEA : guide de bonne exécution des analyses ; HAS : Haute Autorité de Santé ; INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale ; IQWIG : *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* ; mTOR : *mammalian target of rapamycin* ; NICE : *National Institute for Health and Clinical Excellence* ; NIH : *National Institute of Health* ; PRA : analyse prospective rétrospective ; RBACP : recommandations de bonnes pratiques en anatomie et cytologie pathologiques ; RNPgX : Réseau National de Pharmacogénétique ; STP : suivi thérapeutique pharmacologique.

## Références

1. EMA. Personalised medicine towards the market and patients: the approval process. European Medicines Agency's perspective. Mai 2011  
[http://ec.europa.eu/research/health/pdf/event06/13052011/marisa-papaluca-amati\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/research/health/pdf/event06/13052011/marisa-papaluca-amati_en.pdf)  
Consulté le 18 décembre 2014 (17 pages)
2. FDA. Personalized medicine. FDA's unique role and responsibilities in personalized medicine. Octobre 2013  
<http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/personalizedmedicine/default.htm>  
Consulté le 18 décembre 2014
3. Katsnelson A. Momentum grows to make 'personalized' medicine more 'precise'. *Nature Med* 2013; 19(3): 249
4. Institut National du Cancer. Rapport annuel sur la situation de la chimiothérapie des cancers. Juillet 2013  
<http://www.e-cancer.fr/rss-soins/7763-rapport-annuel-sur-la-situation-de-la-chimiotherapie-des-cancers>  
Consulté le 18 décembre 2014
5. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 2010, 5(6): 463-6
6. FDA. Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling. Aout 2014  
<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>  
Consulté le 18 décembre 2014
7. <http://www.clinicaltrials.gov>  
Consulté le 18 décembre 2014
8. Tufts center for the study of drug development impact report. Tufts study shows drug development for personalized medicine on the rise. Décembre 2010  
<http://www.policymed.com/2010/12/tufts-study-shows-drug-development-for-personalized-medicine-on-the-rise.html>  
Consulté le 18 décembre 2014

9. Koch A, Framke T. Reliably basing conclusions on subgroups of randomized clinical trials. *J Biopharm Stat* 2014; 24: 42-57
10. Hemmings R. An overview of statistical and regulatory issues in the planning, analysis, and interpretation of subgroup analyses in confirmatory clinical trials. *J Biopharm Stat* 2014; 24: 4-18
11. Koch G, Schwartz T. An overview of statistical planning to address subgroups in confirmatory clinical trials. *J Biopharm Stat* 2014; 24: 72-93
12. Mandrekar SJ, Sargent DJ. Predictive biomarker validation in practice: lessons from real trials. *Clin Trials* 2010; 7(5): 567-73
13. Patterson SD, Cohen N, Karnoub M, et al. Prospective-retrospective biomarker analysis for regulatory consideration: white paper from the industry pharmacogenomics working group. *Pharmacogenomics* 2011; 12(7): 939-51
14. Loi n° 2013-442 du 30 mai 2013 portant réforme de la biologie médicale. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027478077>  
Consulté le 18 décembre 2014
15. Ginsburg GS, Willard HF. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Transl Res* 2009 Dec; 154(6): 277-87
16. Fu L, Kettner NM. The circadian clock in cancer development and therapy. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2013; 119: 221-82

---

**Correspondance et offprints** : Pierre Marquet, UMR-S850 INSERM, Université de Limoges, Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, CHU de Limoges, 87042 Limoges, France.  
E-mail : pierre.marquet@unilim.fr