



Réflexion prospective autour des biomarqueurs

DÉCEMBRE 2009





direction générale de la compétitivité
de l'industrie et des services



Pôle interministériel de prospective et d'anticipation
des mutations économiques

Le pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques (PIPAME)

a pour objectif de construire, en coordonnant l'action des départements ministériels, un éclairage de l'évolution des principaux acteurs et secteurs économiques en mutation, en s'attachant à faire ressortir les menaces et les opportunités pour les entreprises, l'emploi et les territoires.

Des changements majeurs, issus de la mondialisation de l'économie et des préoccupations montantes comme celles liées au développement durable, déterminent pour le long terme la compétitivité et l'emploi, et affectent en profondeur le comportement des entreprises. Face à ces changements, dont certains sont porteurs d'inflexions fortes ou de ruptures, il est nécessaire de renforcer les capacités de veille et d'anticipation des différents acteurs de ces changements : l'État, notamment au niveau interministériel, les acteurs socio-économiques et le tissu d'entreprises, notamment les PME.

Dans ce contexte, le PIPAME favorise les convergences entre les éléments microéconomiques et les modalités d'action de l'État. C'est exactement là que se situe en premier l'action du PIPAME : offrir des diagnostics, des outils d'animation et de création de valeur aux acteurs économiques, grandes entreprises et réseaux de PME / PMI, avec pour objectif principal le développement d'emplois à haute valeur ajoutée sur le territoire national.

Les départements ministériels participant au PIPAME sont :

- le Ministère de l'Économie, de l'Industrie et de l'Emploi / direction générale de la compétitivité, de l'industrie et des services et direction générale de l'emploi et de la formation professionnelle
- le Ministère de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement durable et de la Mer / direction générale des infrastructures, des transports et de la mer et direction générale de l'aviation civile
- Le Ministère de l'Espace rural et de l'Aménagement du territoire / délégation interministérielle à l'aménagement et à la compétitivité des territoires
- Le ministère de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Pêche
- Le Ministère de la Défense / délégation générale pour l'armement
- Le Ministère de la Santé et des Sports

Le présent rapport résume les travaux d'un groupe interministériel piloté par le PIPAME et a été réalisé par :

ADÉBIOTECH
Maison de la chimie
28, rue Saint-Dominique
75007 PARIS
<http://www.adebiotech.org>

RÉSUMÉ

Les progrès de la recherche dans le domaine de la santé amènent la découverte d'un nombre considérable de biomarqueurs. Ces biomarqueurs présentent un intérêt majeur pour le développement d'une médecine personnalisée. Ils constituent un enjeu stratégique pour les industries de la santé en devenant l'une des principales forces de la recherche biopharmaceutique dans la mise au point de médicaments innovants. Au plan économique, leur développement n'est pas sans conséquences sur la restructuration de la filière des industries de santé, et peut impacter l'équilibre financier de notre système de protection sociale.

De la recherche au patient, les étapes du développement des biomarqueurs ont été analysées. Pour ce faire, des interviews d'acteurs clés du domaine des biomarqueurs et une réflexion en groupe de travail partenarial ont été conduites.

La définition des biomarqueurs semble désormais faire consensus autour de la définition à caractère réglementaire adoptée par l'EMA⁽¹⁾ et de celle plus scientifique du NIH⁽²⁾ américain. Un biomarqueur est « 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 ». Actuellement, plus de 90% des biomarqueurs ne sont utilisés qu'en R&D sans jamais être retrouvés en biologie médicale. Au-delà de l'impact direct des « biomarqueurs » sur les processus de recherche, de découverte et d'innovation de la filière biopharmaceutique se posent des questions d'ordre scientifique et réglementaire liées aux processus de validation, d'accès aux marchés, d'accès aux soins, mais aussi économiques, éthiques...

La découverte de biomarqueurs demande la coordination et l'intégration de disciplines et de technologies multiples qui, de fait, sont présentes dans les laboratoires de recherche publics. Les développements technologiques nécessaires requièrent de plus en plus de la multidisciplinarité, des masses critiques et la capacité pour la recherche publique à travailler en projet et en partenariat public/privé. La structuration des organismes de recherche publics français pour atteindre les masses critiques et les dispositifs favorisant les transferts de technologie constituent donc un enjeu y compris dans le domaine des biomarqueurs. En pratique, malgré une grande abondance de biomarqueurs potentiels apparaissant à travers la recherche biomédicale, le nombre de biomarqueurs pertinents et validés est encore faible (17 tests compagnons validés par la FDA⁽³⁾ en juin 2009).

Les biomarqueurs peuvent notamment être utilisés :

- en R& D (Recherche et Développement),
 - o pour différencier les stades d'une maladie ou en connaître le mécanisme,
 - o pour la découverte de nouveaux médicaments en les utilisant comme cibles,
 - o lors des développements précliniques et cliniques de nouveaux traitements :

⁽¹⁾ EMA : Agence européenne pour l'évaluation des médicaments

⁽²⁾ NIH : National Institute of Health

⁽³⁾ FDA : Food and drug administration

- comme indicateurs de l'efficacité et de la toxicité permettant une évaluation provisoire, voire une prédiction du bénéfice/risque individuel,
 - comme outils de stratification des patients,
 - comme outils de sélection des candidats médicaments les plus prometteurs.
- Lorsque le biomarqueur se substitue à un critère clinique, on parle alors de biomarqueur de substitution (« surrogate marker »).
- en biologie médicale,
 - en prévention pour identifier et calculer un risque ou une prédisposition pathologique,
 - pour diagnostiquer une maladie dans une population,
 - pour orienter le traitement et assurer le suivi thérapeutique de celui-ci en optimisant les doses à administrer et en mesurant plus rapidement la réponse du patient au traitement,
 - pour suivre l'évolution de la pathologie et adapter la prise en charge thérapeutique en conséquence.

Parallèlement à ces utilisations des biomarqueurs, l'industrie agroalimentaire a un fort besoin de biomarqueurs pour soutenir et démontrer des allégations nutritionnelles et de santé. L'utilisation des biomarqueurs dans ce cadre nutraceutique présente de nombreuses spécificités, en particulier le fait que l'on s'adresse à des individus le plus souvent sains. Les enjeux économiques sont potentiellement très importants. Le besoin est aujourd'hui pressant de définir des paramètres objectivables et quantifiables permettant de caractériser certaines allégations sur la santé, mais la difficulté est réelle : comment quantifier une "amélioration du transit et du confort digestif" ou une "diminution des risques cardiovasculaires" ? Ce domaine complexe dont la réglementation est en pleine évolution mérite une étude à lui seul et il a été décidé de ne pas le prendre en compte dans le cadre de cette étude.

Au plan réglementaire, la validation de la pertinence médicale est une étape critique du développement des biomarqueurs. En France, qu'il s'agisse de biomarqueurs utilisés en biologie médicale ou lors du développement de médicaments, il n'y a pas aujourd'hui de référentiel de validation, de suivi, de comparaison, de standardisation et de mise à disposition de tests biomarqueurs. Que ce soit au niveau européen ou au niveau mondial, le point faible porte sur la validation de la pertinence et de l'utilité clinique du biomarqueur et non sur ses performances analytiques parfaitement couvertes par les procédures 510K ou du marquage CE. En outre, il n'y a pas non plus d'inventaire des biomarqueurs validés en France comme en Europe.

La surveillance postmarquage CE⁽⁴⁾ des nouveaux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DIV) actuellement pratiquée par l'AFSSAPS⁽⁵⁾ est jugée satisfaisante. Le cycle de vie du dispositif de DIV étant relativement court, elle présente l'avantage de ne pas freiner l'innovation. Il semble cependant nécessaire de développer des « guidelines » spécifiques pour la validation/qualification de la technique de mesure du biomarqueur mais aussi pour sa validation/qualification clinique, centralisés au plan européen de manière à accélérer le consensus et la prise de décision. Dans le cas des tests biomarqueurs, compagnons d'un médicament, une meilleure synchronisation des procédures réglementaires liées à la mise sur le marché et à la prise en charge du médicament et du test diagnostic est nécessaire pour éviter des retards dans la mise à disposition du nouveau biomarqueur pour le patient.

⁽⁴⁾ CE : marquage CE

⁽⁵⁾ AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Au plan économique, du fait de la multitude des paramètres contradictoires à appréhender, il est encore difficile de prévoir quel impact un plus grand recours aux biomarqueurs aurait sur les coûts de R&D pharmaceutiques. En revanche, la stratification des patients sécurise les essais cliniques, facilite l'obtention de l'AMM⁽¹⁾, diminue le coût de la surveillance post AMM et conduit à des marchés plus étroits mais mieux caractérisés. Pour les entreprises pharmaceutiques, le biomarqueur compagnon est un atout pour réduire le chemin critique vers l'obtention de l'AMM et favoriser la promotion du médicament.

Dans la chaîne de création de valeur des industries de santé, des stratégies d'intégration des biomarqueurs dans le développement du médicament commencent à se développer. D'un point de vue global, la tendance voudrait voir converger les entreprises thérapeutiques et celles du diagnostic.

Dans la perspective du passage en pratique courante de nouveaux biomarqueurs, l'éducation des professionnels sera indispensable pour sensibiliser les cliniciens aux bénéfices apportés par les tests mais aussi pour que chaque test disponible soit correctement prescrit aux patients.

Dans un contexte qui semble présager d'un fort développement des biomarqueurs, l'objectif de cette étude est de mener une démarche prospective dans le domaine médical, afin d'identifier quelles évolutions des acteurs de la chaîne de valeur et des instances réglementaires sont prévisibles ou nécessaires et doivent être anticipées.

La première phase de l'étude a consisté en un recueil d'éléments de prospective, au moyen d'un questionnaire ouvert élaboré pour servir de guide à des entretiens individuels auprès de 18 acteurs clés du domaine des « biomarqueurs ».

Sur la base des comptes-rendus d'interviews, les évolutions et les variables de changement associées, envisagées par les différentes catégories d'interlocuteurs, ont été analysées par un groupe de travail représentatif de l'ensemble des acteurs.

⁽¹⁾ AMM : Autorisation de mise sur le marché

LISTE DES PRINCIPAUX SIGLES UTILISÉS

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANR	Agence nationale de la recherche
CE	Marquage CE
CNAM	Conservatoire national des arts et métiers
CRB	Centre de ressources biologiques
DIV	Diagnostic in vitro
DMDIV	Diagnostic médical de diagnostic in vitro
EFSA	Autorité européenne de sécurité des aliments
EMA	Agence européenne pour l'évaluation des médicaments
FDA	Food and drug administration
NIH	National Institute of Health
OSEO	Organisme de soutien à l'innovation et à la croissance des PME
PHRC	Programme hospitalier de recherche clinique
MSR	Service médical rendu

SOMMAIRE

1.	L'INDUSTRIE DES BIOMARQUEURS.....	7
1.1.	Quelle définition pour les biomarqueurs ?	7
1.2.	Exemples de biomarqueurs	8
1.3.	La place des divers acteurs industriels dans le développement des biomarqueurs	10
1.4.	Quelques chiffres,.....	11
2.	ELEMENTS DE DIAGNOSTIC	12
2.1.	Les besoins sont réels	13
2.2.	Une évolution progressive sans « raz de marée »	14
2.3.	Le parcours réglementaire	15
2.3.1.	La validation des biomarqueurs : une étape critique	16
2.3.2.	Accès au marché et remboursement : la quadrature du cercle ?	21
2.4.	Préserver un égal accès de tous aux biomarqueurs validés	23
2.5.	Une nécessaire évolution des pratiques médicales.....	24
2.5.1.	Le développement professionnel continu : une nécessité à anticiper.....	24
2.5.2.	Les tests biomarqueurs dans l'organisation du parcours de soin.....	24
2.6.	Conséquences économiques du développement des biomarqueurs	25
2.6.1.	Impact sur les coûts de R&D.....	25
2.6.2.	Impact sur les dépenses de santé	26
2.6.3.	La question de l'évaluation économique des services rendus par les biomarqueurs	26
2.7.	Evolution des acteurs industriels.....	27
2.8.	Promouvoir l'innovation dans le domaine des biomarqueurs.....	28

1. L'INDUSTRIE DES BIOMARQUEURS

1.1. Quelle définition pour les biomarqueurs ?

La définition proposée par le NIH (National Institute of Health) en 1998 est unanimement jugée satisfaisante : Le terme de biomarqueur désigne *"une caractéristique mesurée objectivement (c'est-à-dire avec une précision et une reproductibilité suffisantes) et évaluée comme indicateur de processus physiologique ou pathologique, ou de l'action des médicaments"*.

L'EMA propose une autre définition (*c.f. Biomarkers Qualification Guidance to Applicants, ref. EMA/CHMP/SAWP/72894/2008*) qui diffère de celle du NIH par la finalité : celle du NIH a une finalité scientifique, alors que celle de l'EMA a une finalité réglementaire.

Les biomarqueurs correspondent donc à des 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. Selon la définition du National Institute of Health, un biomarqueur doit être mesuré objectivement c'est-à-dire avec une précision et une reproductibilité suffisantes.

Actuellement, les biomarqueurs sont couramment utilisés en biologie médicale. Cependant, de nouveaux biomarqueurs (biomarqueurs de substitution) sont encore activement recherchés dans deux principaux domaines :

- en biologie médicale afin de permettre un diagnostic plus précoce, d'améliorer le pronostic, et de stratifier les patients pour établir une médecine personnalisée en assurant un suivi individuel de l'efficacité du traitement médical,
- au cours du développement et de l'évaluation préclinique ou clinique des médicaments ou encore des dispositifs médicaux, en particulier les dispositifs implantés actifs, afin d'être en mesure de mieux évaluer leur efficacité et/ou leur toxicité.

En biologie médicale, les biomarqueurs sont utilisés pour établir un diagnostic ou encore pour orienter le traitement ou en suivre l'efficacité ou la sécurité d'utilisation. On désigne couramment par test « compagnon » un test biomarqueur d'orientation ou de suivi thérapeutique associé à un médicament donné.

Les évolutions des technologies pour la santé font qu'aujourd'hui la notion de biomarqueur ne correspond pas nécessairement à une caractéristique unique mesurée *ex vivo*, mais inclut des caractéristiques physiologiques complexes mesurées *in vivo*, pas forcément des molécules circulantes (mesures par imageries) ainsi que des profils de caractéristiques rassemblant le cas échant des données génétiques et phénotypiques très diverses. Ces données peuvent être acquises par différentes technologies : génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique, lipidomique, imagerie... Le test biomarqueur peut ne mesurer qu'un seul paramètre, ou un ensemble de paramètres en parallèle (test multiplexe).

1.2. Exemples de biomarqueurs

Ces exemples sont abordés par la finalité de l'utilisation des biomarqueurs : connaissance de la physiopathologie pour la R&D, diagnostic, pronostic, réponse thérapeutique, et critères de substitution.

Physiopathologie (définition d'une cible thérapeutique)

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

Ainsi, la mise en évidence au milieu des années 80 - pour la première fois - d'un excès de glutamate dans certaines maladies neurodégénératives, comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la maladie de Parkinson, a permis d'ouvrir des voies thérapeutiques et débiter des essais cliniques avec un antiglutamate, le riluzole. Cette molécule constitue aujourd'hui le premier progrès significatif dans la prise en charge thérapeutique médicamenteuse dans la SLA, en augmentant les taux de survie de l'ordre de 30- 35 %.

Diagnostic (classification des individus)

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

La protéine-amyloïde 1-42 (plaques) et la protéine tau hyperphosphorylée (dégénérescence neuro-fibrillaire) sont actuellement les seuls marqueurs diagnostiques biologiques de la maladie d'Alzheimer. Pour différencier les témoins des patients atteints de Maladie d'Alzheimer, la sensibilité est de 100%, la spécificité de 95%. Leur dosage dans le LCR (liquide céphalo-rachidien) pourrait constituer un marqueur de suivi de l'effet des traitements antineurodégénération.

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

Pronostic (prédiction de l'issue spontanée)

Les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques, intégrés dans les scores ou équation de risque, permettent d'identifier les individus à haut risque. Dans la mesure où la réduction relative du risque,

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

Réponse thérapeutique (prédiction de l'issue traitée)

Les biomarqueurs peuvent avoir un rôle dans l'adaptation de la thérapeutique, en sélectionnant des répondeurs (cf. supra l'exemple de l'élévation de la troponine dans les syndromes coronariens aigus), ou en permettant l'évaluation individuelle de l'efficacité (suivi thérapeutique).

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

Les marqueurs du SRAA (Système rénine angiotensine aldostérone) ont été largement utilisés comme marqueurs de réponse pharmacodynamique dans le cadre du développement des médicaments rattachés à ce système, parfois avec des conséquences négatives. Ainsi, en raison de l'absence de relation entre l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et la pression artérielle, l'utilisation de l'ECA comme marqueur de substitution a abouti à une posologie inutilement élevée du captopril lors de sa première mise sur le marché. Par ailleurs, dans ce domaine, une attention particulière doit être portée à l'interaction entre la pharmacocinétique et les effets pharmacodynamiques et aux méthodes de dosage. Enfin, plusieurs étapes du système (ECA, synthèse d'angiotensine I et II,) interfèrent avec d'autres systèmes biologiques limitant ainsi la spécificité des effets des inhibiteurs du SRAA.

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

Marqueurs d'effets délétères

Les indicateurs de la toxicité des médicaments ont une utilité évidente dans l'évaluation globale ou individuelle du rapport bénéfice / risque du médicament. À titre d'exemple, on citera le dosage des transaminases pour la toxicité hépatique, ou la surveillance électrocardiographique du segment QT pour les médicaments interférant avec l'activité électrique myocardique, ou le dosage des créatines

phosphokinases (CPK) dans la surveillance des traitements connus pour donner des cytolyses musculaires. Les difficultés métrologiques et de pertinence clinique sont identiques à celles concernant les marqueurs d'efficacité. La prédiction la plus précoce de la quantité d'effet est là aussi fondamentale, à la fois pour ne pas investir inutilement dans un médicament dangereux, mais aussi pour ne pas abandonner trop vite une molécule dont le rapport bénéfice / risque serait finalement favorable pour un nombre significatif de patients.

Pharmacogénétique

Le décryptage du génome humain, et la mise au point de techniques de génotypage “ au lit du malade ” ou bien de criblage à haut débit de cibles génétiques ou moléculaires, permettent d'envisager dans un avenir peut-être proche l'utilisation de biomarqueurs géniques pour l'identification des répondeurs ou l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Une perspective évidente aujourd'hui d'utilité des marqueurs génétiques en pharmacologie concerne la caractérisation des voies métaboliques de certains médicaments, notamment avec les polymorphismes du cytochrome P450.

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

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

1.3. La place des divers acteurs industriels dans le développement des biomarqueurs

Le Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro (DMDIV) participe au diagnostic, entendu ici au sens large, puisqu'il prend en compte aussi bien la prédisposition que la détermination précise de la pathologie et de son état d'avancement.

Grâce à une politique industrielle fondée sur une constante innovation, les dispositifs de DIV connaissent depuis plus de trente ans des mutations technologiques significatives avec l'apparition :

- de nouveaux paramètres ou nouveaux marqueurs de diagnostic (biomarqueurs) à forte pertinence clinique,
- le développement de l'automatisation,
- l'amélioration constante de la reproductibilité, de la spécificité et de la sensibilité des analyses de biologie médicale.

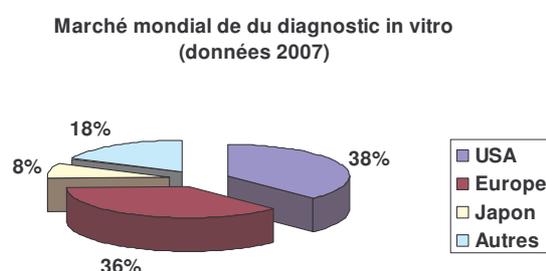
De la R&D innovante à la R&D préclinique, aux validations biomédicales jusqu'à la mise sur le marché, ces entreprises couvrent, selon leur taille, tout ou partie de la chaîne de valeur.

Actuellement, de nouvelles approches avec le décryptage de l'ADN, la génomique et la protéomique bouleversent la compréhension de certaines pathologies et les progrès de la biologie moléculaire et son application aux tests génétiques permettent d'aller plus loin dans l'exploration des mécanismes cellulaires et leur régulation. L'industrie du DMDIV occupe donc une place de plus en plus centrale dans le système de soins et dans la prise en charge des patients et des pathologies.

Les entreprises de biotechnologie participent également à l'identification et à la démonstration de l'intérêt potentiel de nouveaux biomarqueurs. Souvent de petite taille, elles n'ont, pour la plupart, ni la capacité à développer un test de diagnostic in vitro selon les critères et exigences industriels, ni a fortiori de mener un programme jusqu'au stade de la commercialisation. Pour cette raison, elles cherchent des partenariats avec des entreprises pharmaceutiques et des entreprises de DMDIV pour prendre en charge ces étapes. Elles peuvent notamment faire appel, pour certaines de ces étapes, aux nombreux dispositifs gouvernementaux d'aide aux projets innovants collaboratifs (pôles de compétitivité, ANR, Oséo, PHRC, etc.) ainsi qu'au programme cadre européen. Ces financements contribuent à faire avancer les projets vers la preuve du concept, le prototypage et la commercialisation.

Enfin, les sociétés pharmaceutiques développent également des tests d'analyses biologiques, le plus souvent pour un usage interne lors du développement de leurs nouvelles molécules. Dans certains cas, ces tests peuvent être proposés sur le marché en tant que tests compagnons d'un médicament donné. Néanmoins, relativement peu de groupes sont présents sur les deux segments de marché pharmaceutique et GMDIV ; Roche représente une exception sans réelle synergie commerciale entre ces deux segments.

1.4. Quelques chiffres,



En 2007, le marché mondial de l'industrie du diagnostic in vitro représentait environ 27 milliards d'euros, avec deux leaders, les USA et l'Europe (respectivement 38% et 36%).

En 2007, le marché mondial des biomarqueurs était estimé à 5,6 milliards de dollars⁽¹⁾. La croissance du secteur, soutenue, varie énormément selon le champ thérapeutique considéré, et reste difficile à estimer faute de sources convergentes. Les estimations en taux de croissance annuel varient entre 5 et 18%⁽²⁾.

En France, le Diagnostic In Vitro représente environ 2,5% des dépenses de santé, mais intervient dans 70% des prises de décisions médicales. Cependant ce périmètre, qui inclut les tests biomarqueurs, ne reflète pas l'étendue réelle du marché des biomarqueurs, car il ne comprend pas les biomarqueurs utilisés en R&D et ne prend pas en compte des tests biomarqueurs in vivo (imagerie, etc.).

Les applications pour la découverte de médicaments (drug discovery, 43%) et le diagnostic moléculaire (48% du marché) étaient prédominantes en 2007, l'utilisation de biomarqueurs durant les essais cliniques, pour l'évaluation de l'efficacité et/ou de la toxicité d'un candidat médicament, ne représentant que 9 % du marché.

⁽¹⁾ Sources Bionests, EDMA, SFRL, Biomérieux et Frost & Sullivan

⁽²⁾ Nature reviews mars 2009

2. ÉLÉMENTS DE DIAGNOSTIC

Un certain nombre de constats se sont fait jour à l'occasion des interviews menées auprès des 21 acteurs choisis au sein de la recherche académique et hospitalière, de la recherche industrielle, PME, grands groupes, syndicats professionnels, représentants des instances de régulation.

Lors des interviews, il est apparu que certains industriels de la santé n'intègrent pas encore totalement le potentiel et le rôle des biomarqueurs pour préparer les innovations de demain. Cette importance du développement de biomarqueurs est pourtant affirmée dans les pistes proposées par le programme collaboratif européen IMI (Innovative Medicines Initiative), élaboré en partenariat avec l'ensemble des acteurs du monde de la santé et de la recherche, qui donnent un rôle central aux biomarqueurs prédictifs.

De même les marqueurs pourraient prendre toute leur force avec :

- le passage de la médecine « symptomatique » actuelle à la médecine « causale » en comprenant les mécanismes réels des pathologies,
- le rapprochement en cours des technologies d'imageries et des biomarqueurs notamment dans le système nerveux central (CNS) en oncologie,
- le développement opérationnel de la médecine translationnelle qui rapproche la recherche clinique et préclinique de l'activité de découverte.

Certains soulignent qu'aujourd'hui l'enjeu n'est plus de savoir si les biomarqueurs vont jouer un rôle majeur dans le renouveau du secteur, mais d'inventer la nouvelle recherche médicale et les nouvelles pratiques médicales qui intégreront ces nouveaux outils pour le bénéfice des patients tout en optimisant les dépenses de santé.

2.1. Les besoins sont réels

Dans le cadre du développement de médicaments et en particulier lors des études précliniques, les biomarqueurs peuvent participer à l'évaluation de l'efficacité et de la toxicité des candidats-médicaments dans des modèles *in vitro* ou chez l'animal. C'est dès ce stade que les éventuels biomarqueurs, qui seront potentiellement inclus dans des phases de développement clinique, peuvent être identifiés. Ces biomarqueurs « précoces » peuvent permettre d'optimiser le choix des candidats médicaments entrant en phase clinique en complément des modèles animaux actuels dont le pouvoir prédictif est parfois faible. Le faible pouvoir prédictif des modèles animaux est, en effet, un des éléments fortement liés aux échecs en clinique grevant fortement les coûts de la R&D pharmaceutique.

Lors des essais cliniques, les biomarqueurs peuvent conduire à différencier les bons des mauvais répondeurs au traitement en cours de développement et finalement permettre de sélectionner les patients mieux à même de répondre au traitement (stratification des patients). Ils participent également à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique en particulier dans les maladies pour lesquelles un examen clinique ne suffit pas à lui seul à fournir un résultat objectif et contribuent ainsi à diminuer le taux d'attrition élevé lors du développement pharmaceutique.

L'intérêt principal des biomarqueurs demeure cependant l'amélioration de la prise en charge du patient. Dans cette optique, les besoins concernent en priorité le diagnostic, la détermination du stade et l'évolution d'une maladie et l'évaluation de la réponse clinique à un traitement (suivi thérapeutique). Diagnostiquer plus précocement contribue toujours à améliorer la prise en charge des patients. Cela inclut notamment la sécurité d'administration des médicaments (marqueurs toxicogénomiques) ainsi que les biomarqueurs de pharmacogénétique utilisés pour caractériser des variabilités individuelles de réponses aux traitements.

Les besoins les plus urgents concernent toutes les grandes pathologies, en premier lieu le **cancer** et les pathologies liées au vieillissement, en particulier les maladies neurodégénératives, sans oublier la prévention de la iatrogénicité (4^{ème} cause de décès en France). Dans ces pathologies l'utilisation des biomarqueurs est un outil indispensable pour aller vers une médecine plus sûre et plus efficace car adaptée aux caractéristiques propres du patient. Dans ce cadre, en permettant de prédire la réponse au traitement et/ou de contribuer au suivi thérapeutique, le développement de tests théranostiques (association d'une entité thérapeutique et du test diagnostique correspondant) est en pleine émergence.

En revanche, la pertinence des tests biomarqueurs de prévention est fortement questionnée et doit être associée à une réflexion encore plus globale intégrant la pertinence du risque identifié, les aspects éthiques pour le patient et la famille (tests génétiques), les prises en charge thérapeutiques existantes... Cela pourrait contribuer à éloigner d'autant la perspective d'une évolution marquée d'une médecine curative vers une pratique médicale plus préventive.

2.2. Une évolution progressive sans « raz de marée »

L'idée communément répandue selon laquelle l'émergence des nouvelles technologies (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique,...), en contribuant à la découverte d'une véritable vague de biomarqueurs, conduirait à bouleverser soudainement le paysage médical à court terme, est une idée fautive. Si mutation il y a, cette mutation se fera progressivement. Les biomarqueurs ne vont pas submerger à court terme les agences de santé, ni faire exploser les dépenses de santé, notamment du fait de la nécessaire validation préalable de la validité scientifique et médicale du biomarqueur mais aussi de l'adaptation des pratiques médicales et du réseau de soins à ces nouveaux tests.

En pratique, malgré une grande abondance de biomarqueurs potentiels apparaissant à travers la recherche biomédicale, le nombre de biomarqueurs pertinents et validés est encore faible, 17 tests compagnons validés par la FDA en juin 2009.

La littérature spécialisée montre qu'en Amérique du Nord comme en Europe, le développement du séquençage, dans les quinze dernières années des techniques de génomique et de protéomique sur puce, et demain de la métabolomique, favorisent l'apparition de tests biomarqueurs, et en particulier des tests « multiplexes ». Il s'agit alors de caractériser un ensemble de paramètres en parallèle (mutations, séquences génétiques, protéiques, etc.). Sous réserve de la démonstration de leur pertinence médicale, ces « profils » permettent de reclasser les pathologies au sein des groupes de patients, indépendamment des médicaments. Ils constituent finalement un réel moyen de décrire la physiopathologie, de définir une maladie plus finement. Un cancer du sein peut ainsi être défini comme un cancer du sein HER2+, différent en pronostic et en traitement d'un cancer du sein HER2-.

Pour les industriels, la question clef sera donc de choisir le bon marqueur pour le bon objectif dans la masse énorme des marqueurs potentiels, car toutes les études de biologie moléculaire mettent chaque jour en évidence de nouveaux biomarqueurs.

2.3. Le parcours réglementaire

Lors des études précliniques et des essais cliniques, c'est l'industriel ou le chercheur qui détermine lui-même quels sont les biomarqueurs dont le suivi lui semble pertinent pour juger d'un effet toxique ou thérapeutique. Il n'est alors soumis à aucune contrainte réglementaire spécifique dans le choix des biomarqueurs mais à celles relatives aux développements thérapeutiques. Une prise en compte des résultats de l'utilisation de nouveaux biomarqueurs dans des processus d'évaluation réglementaires nécessite cependant une reconnaissance préalable de la pertinence et de la validité de celui-ci¹.

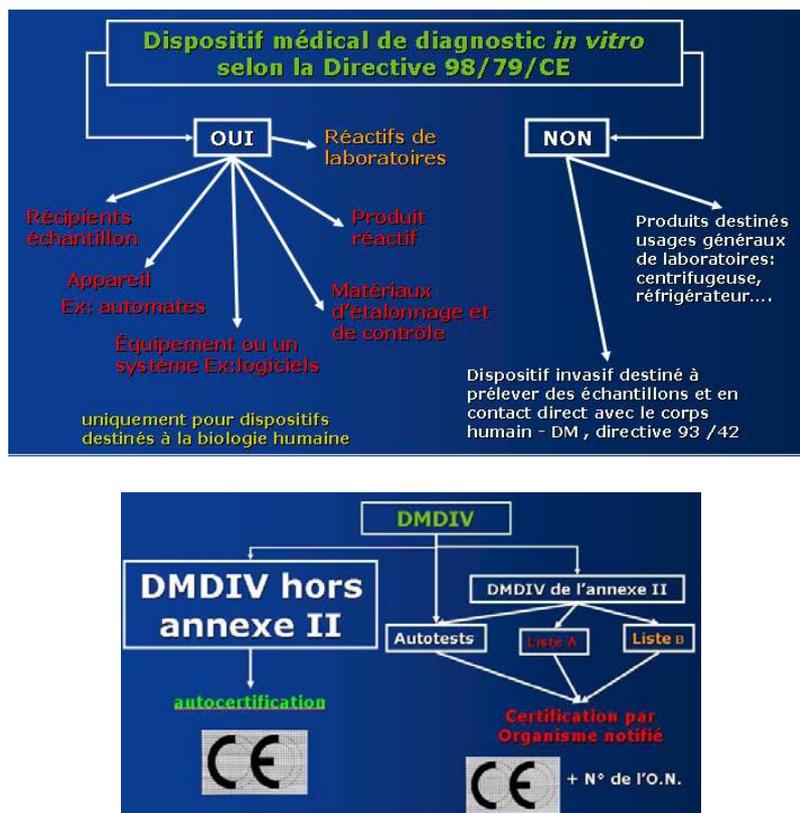
Si un produit pharmaceutique est développé contre un biomarqueur, la réglementation pharmaceutique de droit commun s'applique comme pour tout autre produit pharmaceutique. C'est au demandeur de l'autorisation de mise sur le marché d'apporter des garanties suffisantes en termes de qualité, efficacité et sécurité du produit. Un plan de gestion de risque pourra éventuellement être demandé par les autorités compétentes après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché afin de suivre, en vie réelle, le profil bénéfice/risque du produit.

En biologie médicale, les biomarqueurs peuvent être exploités sous forme de services ou de kits diagnostiques. En Europe, la mise sur le marché et en service de ces kits est soumise à des exigences réglementaires. Il s'agit du marquage CE du Dispositif Médical DIV prévu par la directive 98/79/CE (transposée en France par l'ordonnance n° 2001-198 du 1^{er} mars 2001) (cf. fig. 1).

Le nouveau dispositif médical de diagnostic in vitro ne peut être mis sur le marché qu'une fois le marquage CE obtenu. Le marquage CE atteste que le produit est conforme aux exigences essentielles, décrites en annexe de la directive 98/79/CE, et que le produit a été soumis à la procédure d'évaluation de la conformité prévue dans la directive. Cependant l'intervention d'un organisme notifié n'est obligatoire que pour les produits destinés à l'autodiagnostic (c'est-à-dire utilisé par le patient lui-même ou un autre non-professionnel de la santé) et pour les produits désignés dans les deux listes, A et B, de l'annexe II de la directive. En conséquence, les nouveaux biomarqueurs sont généralement sujets à une procédure d'autocertification du fait de leur absence des listes A et B.

Une fois obtenu, le marquage CE permet la libre circulation du dispositif sur le territoire de l'Union européenne. Le marquage CE 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 la sensibilité et la spécificité diagnostique qui atteste de la relevance et de la pertinence clinique du biomarqueur mesurées par rapport à l'objectif revendiqué.

¹ Cf guideline EMEA Qualification Of Novel Methodologies For Drug Development: Guidance To Applicants



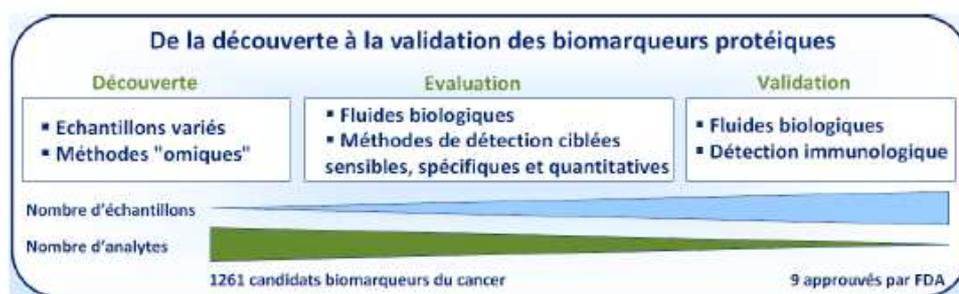
Figures 1 : Principes de classification des DMDIV selon la directive 98/79/CE et marquage CE

Il est cependant à souligner qu'une révision de la directive 98/79/CE est prévue ; elle devrait notamment impliquer une **révision de la classification des DMDIV** non plus sur une liste préétablie mais sur le niveau de risque potentiel pour l'individu et la population. En fonction du niveau de risque classé de 1 à 4 la procédure de marquage CE impliquerait ou non un organisme notifié. La révision de la directive devrait d'autre part préciser les attentes en termes de validité analytique, validité clinique, utilité clinique.

2.3.1. La validation des biomarqueurs : une étape critique

L'avènement de la génomique fonctionnelle ou d'autres techniques a conduit à la découverte de centaines de biomarqueurs potentiels, protéiques, transcriptomiques, ou d'autres origines pour toutes sortes de pathologies. Toutefois, le chemin qui mène de la découverte d'un potentiel à sa pleine validation est long, coûteux et très sélectif (figures 1). À ce jour, les candidats biomarqueurs, compagnons de développement thérapeutique, ne sont jamais évalués et ceux proposés à visée diagnostique ne le sont pas toujours. L'accès au marché de nouveaux biomarqueurs « validés » reste rare. Parmi les 1261 candidats biomarqueurs protéiques de cancers répertoriés¹, seulement 9 ont été approuvés en tant qu'« antigènes tumoraux associés » par la Food and Drug Administration (FDA) américaine.

¹ Polanski et Anderson, Biomarker Insights, 2006.



Pipeline de découverte, d'évaluation et de validation des biomarqueurs protéiques. Les approches à grande échelle (méthodes dites "omiques") conduisent à l'identification de centaines de candidats biomarqueurs. Parmi ceux-ci, la plupart ne sont pas utilisables en biologie clinique. Beaucoup, par exemple, peuvent être communs à de nombreuses pathologies, et ne sont donc pas spécifiques.

Figure 2 : R&D, évaluation et validation des biomarqueurs protéiques

Ainsi, il peut se faire qu'aucune étude clinique robuste statistiquement n'ait été conduite et que la pertinence clinique d'un biomarqueur n'apparaisse qu'à travers les communications et publications faites lors des congrès internationaux. Cela ne préjuge pas de la réelle pertinence du biomarqueur. Par exemple, le dosage des récepteurs hormonaux dans les cancers du sein, pourtant de pratique courante dans la plupart des pays développés, n'a été labellisé par la FDA américaine qu'après que son utilisation se soit couramment répandue. Mais, si cela ne préjuge pas de la pertinence, cela comporte des risques de dérive qui ne feront qu'augmenter avec le nombre croissant de candidats, ainsi que de masquer, au sein du grand nombre, les biomarqueurs de réel intérêt.

L'industriel responsable et qui souhaite protéger sa propriété industrielle est poussé cependant à valider cliniquement et statistiquement le biomarqueur. Cette validation doit associer à la fois :

- la validation de son intérêt médical ou biologique : sa capacité à délivrer le message biologique pour lequel il est proposé de l'utiliser,
- mais aussi la validation de la technique utilisée pour l'étudier : la reproductibilité, sensibilité, spécificité et robustesse de son analyse.

Une fois les candidats biomarqueurs identifiés (par transcriptomique, protéomique, génomique ...), leur pertinence clinique doit être démontrée ainsi que leur capacité à être analysés de façon reproductible et robuste. Plusieurs études cliniques sont donc entreprises successivement : une première dite d'essai (training or pilot set) qui aboutit à une preuve de concept et qui est réalisée sur une cinquantaine-centaine de sujets contrôles et malades, suivie d'une étude plus large dite d'évaluation (test set) sur un plus grand nombre de malades qui, si elle conduit à un résultat favorable, est élargie à une étude multicentrique et multiethnique (validation set).

Les études cliniques sont ensuite réalisées sur des cohortes de patients indépendantes de celles ayant été utilisées dans les étapes précédentes. Selon le biomarqueur étudié et le message clinique qu'il délivrerait, les cohortes doivent comporter des groupes de sujets témoins et/ou atteints d'une pathologie présentant la même symptomatologie mais d'étiologie différente, et/ou toutes sortes de sujets nécessaires pour établir avec le moins de biais possible le message et l'allégation portés par le biomarqueur ainsi que la spécificité et la sensibilité de sa méthode de mesure.

Aux États-Unis, la validation des tests biomarqueurs repose sur des validations cliniques. Mais là comme ailleurs, des dosages peuvent être réalisés en pratique courante avant ou sans que validation ne soit faite. Pour le développement de médicaments, l'autorité sanitaire américaine a émis, en septembre 2006, une proposition de guide destiné à contrôler la qualité des nouveaux biomarqueurs utilisés dans le développement du médicament et à mesurer les risques associés à ces biomarqueurs. Les biomarqueurs

concernés par ce guide sont définis comme des IVDMA (In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assays). La particularité de ces IVDMA est de fournir des résultats qui doivent prendre en compte des données cliniques et biologiques pour être interprétés et favoriser l'enregistrement du médicament.

Les raisons qui expliquent le petit nombre de biomarqueurs validés malgré le nombre important de candidats potentiels, sont les suivantes.

- L'investissement très important pour les groupes industriels impliqués, c.a.d pharmaceutiques (cf. fig.2) pour les biomarqueurs compagnons, et les industriels du diagnostic pour les autres types de biomarqueurs.
- Une preuve de concept issue de la recherche académique (en moyenne 10 ans pour découvrir un biomarqueur potentiel) qui est le plus souvent jugée insuffisante et pas assez avancée pour convaincre les industries de prendre la main pour se lancer dans l'étape d'essai puis de validation (en moyenne 10 ans pour la validation complète d'un paramètre biologique ; voir en exemple le temps qui a été nécessaire à la découverte puis à la validation de la PSA).
- Le grand nombre de candidats qui fait hésiter les industriels encore davantage car le risque de se tromper dans le choix du bon biomarqueur augmente avec le nombre de candidats potentiellement concurrents sur une même cible médicale.
- Le changement de pratique médicale ou paradigme physiopathologique ou thérapeutique auquel conduira l'utilisation du biomarqueur et qui rajoutera encore, en moyenne 10 ans, avant que le biomarqueur ne soit accepté par le marché.
- Le manque de stratégie claire et commune éditée par les autorités internationales réglementaires dans le monde en ce qui concerne la validation des biomarqueurs dont la plupart, ouvrant de nouvelles pratiques de prise en charge médicale, ne peuvent donc être comparés à un « gold standard », ce qui est pourtant encore traditionnellement l'usage pour les dosages biologiques.
- Le manque d'études épidémiologiques (éminemment chères) portant, entre autres, sur le coût de prise en charge des maladies et/ou malades, qui permettraient aux industriels d'adosser leur démonstration de l'intérêt d'un biomarqueur à un référentiel validé par les autorités.

Dans un contexte où les besoins pour une médecine personnalisée s'affirment, où les coûts de développement des médicaments augmentent de façon démesurée alors que le nombre de nouveaux remèdes est en déclin, il devient indispensable de mettre en place des méthodes d'évaluation alternatives. À la différence des pratiques en vigueur aux États-Unis, contrôlées par la FDA, les autorités européennes (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, European Agency for the Evaluation of Medicinal Product) interviennent peu en amont de l'évaluation et de la validation. Mais, conscients du rôle fondamental et des perspectives prometteuses que pourraient jouer les biomarqueurs pour améliorer les performances de la biologie clinique et accélérer le développement de nouveaux médicaments, les autorités de santé publique internationales soutiennent de plus en plus le recours systématique aux technologies innovantes comme par exemple à la protéomique (Source : The Innovative Medicines Initiative)⁽¹⁾ pour produire des biomarqueurs.

En France, qu'il s'agisse de biomarqueurs utilisés en biologie médicale ou lors du développement de médicaments, il n'y a pas aujourd'hui de référentiel de validation, de suivi, de comparaison, de standardisation et de mise à disposition de tests biomarqueurs. Il n'y a pas non plus d'inventaire des biomarqueurs validés en France ou en Europe. Un projet de base de données européenne est cependant en cours de constitution par la Commission européenne. Cette problématique concerne également les

⁽¹⁾ http://ec.europa.eu/research/fp6/pdf/innovative_medicines_sra_final_draft_en.pdf.

USA, où certains industriels français constatent que la FDA ne sait pas toujours quels essais cliniques sont nécessaires pour valider des tests biomarqueurs utilisés pour certaines pathologies, en dépit de la procédure d'enregistrement 510K (comparable au marquage CE) qui semble parfaitement adaptée.

Les agences d'enregistrement sont, aujourd'hui, de plus en plus réticentes à donner des avis positifs uniquement sur des critères intermédiaires d'efficacité. Elles souhaitent se prononcer directement sur des critères cliniques (« **end point** » de la pathologie). Les critères intermédiaires, l'évaluation et la validation seront de moins en moins acceptés par les agences de santé. La validation de nouveaux critères d'évaluation, notamment plus précoces (surrogate endpoint), est donc un élément critique. Pour favoriser le développement de ces surrogate endpoint, ou plus généralement de nouveaux biomarqueurs, l'EMA a publié en janvier 2009 une procédure de qualification.

Tous s'accordent à penser que le parcours réglementaire pour l'évaluation de la pertinence médicale des tests biomarqueurs doit rester différent de celui des médicaments.

- au contraire des médicaments, les performances des tests biomarqueurs sont analysables sur des données rétrospectives,
- les temps de développement sont différents,
- l'apparition fréquente de tests nouveaux et l'évolution rapide des technologies imposent un parcours d'évaluation court.

Ainsi, que ce soit au niveau européen ou au niveau mondial, le point critique porte sur la validation de la pertinence et de l'utilité clinique du biomarqueur et non sur ses performances analytiques parfaitement couvertes par les procédures 510K ou du marquage CE.

- On doit aussi envisager que les demandes de validation et d'enregistrement concerneront dans un futur plus ou moins **proche plutôt des ensembles de biomarqueurs (« pattern ») qu'un biomarqueur** unique, ce qui complexifie encore plus la problématique et les problèmes posés aux agences de santé.
- Une autre difficulté est en train également d'apparaître dans le domaine des biomarqueurs qui tient à l'émergence des allégations provenant de l'industrie agroalimentaire et qui porte sur l'impact d'aliments/nutriments sur la santé. Dans ce domaine aussi, l'industrie française impliquée cherche à identifier la meilleure stratégie lui permettant, à travers l'étude de biomarqueurs adaptés, de démontrer la pertinence des allégations qu'elle souhaite déposer. Beaucoup de raisons plaident pour que la stratégie adoptée, à laquelle l'agence européenne concernée (EFSA)⁽¹⁾ est encore loin d'avoir trouvé de réelles solutions, soit en tout cas différente de celle adoptée pour le biomarqueur compagnon thérapeutique ou diagnostique. Ce type de biomarqueur ne fait pas l'objet de ce rapport, comme indiqué dans l'introduction, mais l'enjeu économique, sociologique et réglementaire de ce domaine industriel inciterait à réfléchir dans l'avenir rapidement aux implications que cela pourrait avoir pour les autorités françaises.

En conclusion,

- La surveillance postmarquage CE actuellement pratiquée est jugée satisfaisante. En France, l'AFSSAPS assure le contrôle et la surveillance des nouveaux dispositifs de DIV a posteriori (cf. fig. 3). Cette surveillance présente l'avantage de ne pas freiner l'innovation car, le cycle de vie du dispositif de DIV étant relativement court (cinq ans en moyenne), un processus de validation trop

⁽¹⁾ EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

lourd pourrait décourager les industriels, et de plus, pour une validation a priori, il pourrait s'avérer difficile de trouver les experts compétents.

- En ce qui concerne plus spécifiquement les biomarqueurs, il semble nécessaire de développer des guidelines spécifiques pour la validation/qualification de la **technique de mesure** du biomarqueur mais aussi pour sa **validation/qualification clinique**, centralisé au plan européen de manière à accélérer le consensus et la prise de décision. Le système de qualification qui se met peu à peu en place au niveau de l'EMA est donc à développer ainsi que les liens entre ICH (International Conference on Harmonisation) et GHTF (Global Harmonization Task Force).

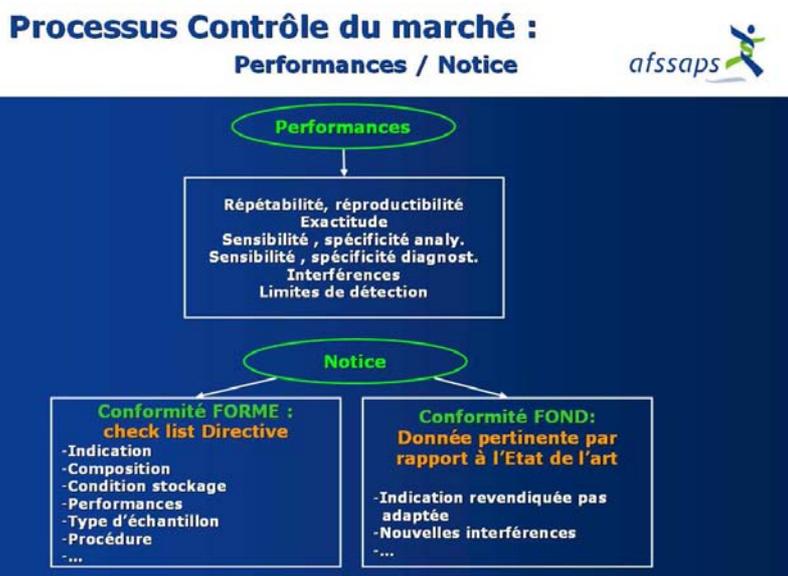
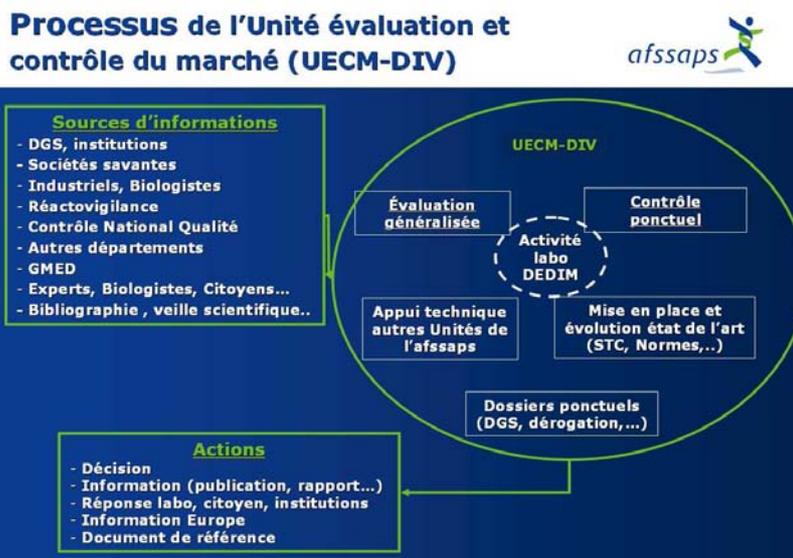


Figure 3 : Contrôle et surveillance du marché des biomarqueurs

Dans le cas des tests pronostics, les acteurs interviewés soulignent qu'il y a aujourd'hui un réel risque de réalisation de ces tests sans garantie de qualité en termes opératoires comme dans la restitution et l'interprétation des données.

2.3.2. Accès au marché et remboursement : la quadrature du cercle ?

L'accès au marché de tests biomarqueurs de biologie clinique s'inscrit dans le dispositif réglementaire existant. D'autre part, les médicaments utilisant des tests biomarqueurs compagnons peuvent bénéficier d'un enregistrement par une procédure européenne centralisée (AMM communautaire) donnant accès à l'ensemble du marché intérieur.

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 (cf fig. 4) est un processus complexe et long. Dans ce processus, l'évaluation d'un nouvel acte par la Haute Autorité de Santé (HAS) est une étape qui peut durer un an, voire davantage. Au sein de la HAS, l'évaluation du « service médical rendu » 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.

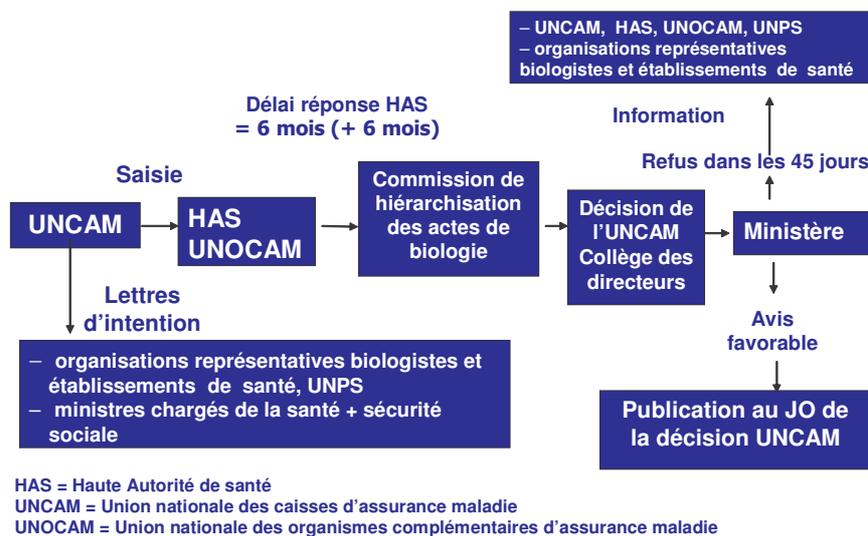


Figure 4 : Processus d'inscription de nouveaux tests biomarqueurs sur la « Liste des Prestations et Produits Remboursables » ou sur la « Liste des Actes ou Prestations Remboursables ».

Lorsque le nouveau biomarqueur est associé à un médicament, à la complexité et à la lenteur déjà évoquées 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 diagnostic** semble indispensable afin d'éviter des retards dans la mise à disposition du nouveau biomarqueur pour le patient.

Par exemple, l'herceptine a bénéficié d'un accès au marché en 2000 alors que le test HER2 associé n'a été pris en charge qu'en 2007.

Par défaut du test, pendant 7 années deux situations coexistaient.

- dans certains hôpitaux, la plupart des patients ont été traités à l'herceptine, produit coûteux alors même que le test aurait indiqué que seuls 25% étaient répondeurs.
- dans d'autres hôpitaux, par défaut du test ou d'un laboratoire équipé permettant de les réaliser les patients n'ont pas été traités.

Cet exemple montre que l'absence de synchronisation peut conduire à brider l'innovation au détriment de la collectivité et de la santé des patients.

En France, la mise en place de la Haute Autorité de Santé en 2005 a permis d'améliorer cette synchronisation qui repose sur une approche transversale de l'évaluation des nouvelles technologies de santé. Elle facilite la prise de décision des acteurs aval (autorités sanitaires, payeurs) permettant une introduction plus rapide de ces technologies dans le système de soins. Des pistes d'amélioration doivent encore être identifiées.

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 Liste des Produits et Prestations Remboursables, 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 liste 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 ». Cette situation amène certains industriels à ne pas souhaiter investir sur des biomarqueurs génériques dont le retour sur investissement reste faible, au détriment de l'innovation médicale.

Les situations déjà évoquées illustrent la complexité du processus de remboursement des tests biologiques et la difficulté de synchronisation entre AMM/ remboursement du médicament et marquage CE/ remboursement du DMDIV, en accès ville ou hôpital. S'y ajoute, pour les DMDIV innovants répondant à de réels besoins en santé publique, l'absence de processus adapté permettant, à l'image des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) actuellement délivrées pour des médicaments, de faciliter l'accès rapide au marché et aux patients de 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.

Il faut cependant souligner que tout test de DIV peut entrer sur le marché sous un régime d'usage de recherche (RUO). À ce stade, le test n'est pas encore remboursé et il n'est pas possible de rendre un résultat clinique. C'est une bonne opportunité de valider les hypothèses cliniques par des études multicentriques internationales.

Enfin, dans les DMDIV, les laboratoires académiques génèrent l'essentiel des candidats biomarqueurs et en tirent des réactifs « de paille » à partir desquels les industriels développent des réactifs « industriels » répondant aux exigences du marquage CE. Il est essentiel que les industriels puissent avoir un accès rapide au remboursement car non seulement ils investissent préalablement en assumant le risque avec une visibilité plus que limitée sur les critères d'évaluation, mais en plus le cycle de vie du produit, en moyenne 5 ans, est court en comparaison de celui du médicament. Cela peut représenter une réelle difficulté pour les PME qui constituent l'essentiel des entreprises du secteur.

Ainsi une simplification du processus d'inscription au remboursement des actes ainsi qu'une synchronisation entre les diverses procédures réglementaires, lorsque le biomarqueur est associé à un

médicament, sont indispensables pour permettre des délais comparables d'évaluation afin d'assurer une mise à disposition simultanée et un accès généralisé. Le cadre réglementaire doit d'autre part faciliter la mise à disposition rapide et conditionnelle des DMDIV innovants répondant à des besoins de santé publique, lorsque les données disponibles sont limitées mais de qualité. Enfin, il est essentiel que la propriété industrielle soit protégée pour permettre aux entreprises de réaliser les investissements nécessaires.

2.4. Préserver un égal accès de tous aux biomarqueurs validés

D'un point de vue global, l'objectif est de préserver un égal accès de tous aux biomarqueurs biologiques validés. Mais si l'émergence des technologies « omiques » (génomique, protéomique, transcriptomique, métabolomique ...) et des biomarqueurs associés permet d'améliorer la prise de décision concernant le ratio bénéfice / risque du médicament, le risque serait de réduire l'individu à un simple « passeport biologique ».

Ces questions éthiques liées à la médecine personnalisée sont déjà traitées dans le cadre des lois de bioéthique. La révision de ces lois fait l'objet d'une large consultation dans le cadre des États généraux de la bioéthique. Quelques questions mériteraient toutefois d'y être approfondies.

Par exemple la question du refus du traitement :

- dans le cas où il y a une alternative thérapeutique, les biomarqueurs pourraient-ils servir de points d'appui pour refuser un traitement ? Ainsi, par exemple, au Royaume-Uni, le patient n'est pas remboursé s'il veut bénéficier d'un traitement auquel on sait qu'il est « non-répondeur » car le rapport bénéfice/risque est défavorable,
- dans le cas où il n'y a pas d'alternative thérapeutique, est-il acceptable éthiquement de refuser un traitement sur la base de résultats de tests biomarqueurs, les résultats cliniques étant statistiques et le patient unique. Dans ce cas, on pourrait considérer que la sécurité sociale puisse rembourser même si le patient n'est pas « bon répondeur ».

En dernier ressort, l'éthique consiste justement à éviter de donner un médicament dont on sait qu'il ne servira à rien, et qu'il pourrait avoir des effets indésirables et/ou toxiques. C'est la responsabilité du médecin.

Pour ce qui est des tests pronostics, la connaissance de la maladie sans solution thérapeutique pourrait constituer une impasse pour le patient comme pour le corps médical, mais en revanche s'avérer une opportunité pour développer de futures thérapeutiques innovantes à haut potentiel.

2.5. Une nécessaire évolution des pratiques médicales

2.5.1. Le développement professionnel continu : une nécessité à anticiper

Le nombre de tests diagnostics prescrits aujourd'hui est déjà important. Mais il devrait augmenter en ville car il permet au médecin praticien de « confirmer son diagnostic » et lui procure une aide à la décision.

Si l'interprétation des résultats restera du ressort du médecin prescripteur, ceux-ci vont avoir besoin d'une formation continue importante pour s'approprier les outils mis à leur disposition. L'éducation des professionnels est donc indispensable pour sensibiliser les cliniciens aux bénéfices apportés par les tests mais aussi pour que chaque test disponible soit correctement prescrit aux patients.

Cette formation continue fait aujourd'hui partie intégrante de la charte des industriels de santé avec obligation de traçabilité. Il ne serait pas illogique qu'elle soit de même intégrée dans celle des autres personnels de santé concernés.

2.5.2. Les tests biomarqueurs dans l'organisation du parcours de soins

En dehors de la R&D, l'objectif du test biomarqueur ne saurait être la connaissance ; il s'agit de rendre un service médical au bénéfice des patients. En premier lieu, les tests diagnostics peuvent être hiérarchisés dans l'ajustement du parcours de soins, en fonction du service médical rendu (SMR).

On peut imaginer une organisation des soins où ce seraient quelques laboratoires répartis au niveau régional qui réaliseraient les tests en routine. Mais, réaliser des tests complexes en laboratoire hospitalier, même si c'est préférable en termes d'accessibilité de tous aux tests, ne l'est pas forcément en termes de coût, pour des problèmes de qualité et de productivité.

Pour des tests complexes, du type tests multiplexes requérant des compétences particulières et des moyens techniques spécifiques conséquents, il importe :

- de garantir à l'hôpital comme en ville que les tests sont réalisés aux **standards de qualité** (garantie qui devrait être assurée via l'accréditation des laboratoires),
- de respecter les droits de **propriété intellectuelle** que des entreprises pourraient avoir sur ces tests à fort contenu technologique. À cet égard la réalisation de certains tests en structure hospitalière constitue une concurrence envers les industriels au détriment de la valorisation des éventuels brevets détenus par les entreprises,
- d'éviter de créer des situations monopolistiques, préjudiciables à un égal accès de tous aux tests.

Quand des moyens lourds d'analyse sont nécessaires et quand les techniques requises sont complexes (cas des tests biomarqueurs multiplexes), il importe d'avoir des garanties quant à la fiabilité des opérateurs et à la compétence des équipes qui réalisent les tests. Si on peut raisonnablement penser qu'il y aura une structuration des labos centraux hospitaliers d'analyse, il n'est pas évident que, pour ces tests complexes, les laboratoires d'analyse de ville s'organiseront pour réaliser les investissements nécessaires et pour répondre aux exigences de compétence et de qualité requises. Il y a peut-être là une place pour de nouveaux entrants qui pourraient valoriser les tests qu'ils ont eux-mêmes développés et mis sur le marché. La question se pose quant à la nécessité réelle aujourd'hui de faire une place, au sein du réseau

des laboratoires d'analyses médicales, aux **entreprises propriétaires des tests qu'elles ont mis sur le marché**, et de leur permettre de valoriser ces tests avec bénéfice du remboursement pour le patient.

Par contre, il faut bien souligner que remboursement et organisation de la biologie en France sont des questions liées. Si on a le moyen de faire des tests à un coût raisonnable, on a moins de mal à les rembourser. En Allemagne, les médecins praticiens peuvent effectuer des prélèvements et certains tests. Ils peuvent par exemple proposer en consultation à leur patient un test sur l'allergie à l'aspirine (c'est le « docteur test »). De ce fait, l'organisation des soins peut dans certains cas s'en trouver simplifiée.

Cependant, des tests, qui peuvent paraître simples d'utilisation, sont en fait réservés à des personnels médicaux spécialement formés à respecter scrupuleusement des conditions opératoires particulières. Outre les difficultés technologiques intrinsèques à leur développement, cela contribue à limiter pour l'instant le développement des tests appelés communément POC (Point Of Care), qui restent en nombre très limité sur le marché.

2.6. Conséquences économiques du développement des biomarqueurs

2.6.1. Impact sur les coûts de R&D

Les dépenses liées aux phases de R&D occupent une part prépondérante dans le coût d'un médicament. Parmi ces dépenses, plus des trois quarts sont consacrées aux phases cliniques. Comment le développement des biomarqueurs impacte-t-il ces coûts?

Les biomarqueurs permettent d'améliorer la qualité des essais cliniques. Une fois validés, ils peuvent, entre autres, constituer des marqueurs de substitution d'efficacité thérapeutique « surrogate endpoint » (paramètre biologique qui se substitue à un critère clinique) et ainsi aider à déterminer plus rapidement l'efficacité et la toxicité des médicaments. Ils évitent ainsi des études cliniques inutiles tout en permettant potentiellement une mise sur le marché plus rapide de produits répondant à des besoins de santé publique.

D'autres biomarqueurs peuvent permettre de sélectionner (« stratifier ») les patients qui réagiront le mieux aux médicaments testés (« bons répondeurs »), en excluant des patients qui ne réagiront pas au traitement (« non-répondeurs »).

Du fait de ces potentialités, les biomarqueurs peuvent donc jouer un rôle important dans le processus de développement de médicaments en permettant de réduire la taille des cohortes de patients à recruter et en limitant le taux de « non-répondeurs ». Ils vont ainsi entraîner de profondes modifications dans la structuration des essais cliniques.

Cependant, même si la stratification des patients induite par le biomarqueur permet de réaliser des essais sur un nombre plus limité de patients grâce à une meilleure définition de ceux-ci ou en diminuant la durée des études (surrogate endpoint), il n'apparaît pas évident à court terme que les développements cliniques seront moins longs. En effet, la réduction du nombre de patients atteindra vite des limites statistiques du fait de la nécessité de pouvoir détecter d'éventuels effets indésirables graves. D'autre part, le besoin préalable de validation des biomarqueurs peut entraîner, dans un premier temps, une complexification des essais à réaliser et une augmentation du coût de ceux-ci.

En conclusion, du fait de la multitude des paramètres contradictoires à appréhender, il est difficile à l'heure actuelle de se prononcer sur l'impact économique immédiat concernant les coûts de R&D pharmaceutiques générés par un plus grand recours aux biomarqueurs.

2.6.2. Impact sur les dépenses de santé

L'impact à court et moyen terme semble difficile à évaluer car le développement des biomarqueurs va atomiser les marchés sur des sous-populations au sein desquelles le médicament est efficace. Cela facilite son AMM et diminue le coût de la surveillance post AMM. Par contre, ce gain économique sera contrebalancé par une diminution de la taille du marché qui impliquerait que le prix du médicament soit majoré pour permettre un retour sur investissement.

Les biomarqueurs permettront d'affiner les diagnostics et d'améliorer l'efficacité du traitement. Aussi les tests à visée diagnostic ainsi que ceux à visée d'orientation et de suivi thérapeutique pourront être pris en charge par la CNAM et les assurances complémentaires (mutuelles) avec un ratio coût supplémentaire/économie réalisée qui devrait à minima s'équilibrer. Comme aujourd'hui, le coût de la biologie est estimé à 2,5 % des dépenses de santé alors même que 60 à 70 % des décisions médicales sont prises à partir de données biologiques ; l'impact éventuel de la prise en charge de nouveaux tests biomarqueurs pourrait rester limité.

Cependant, l'idée que la stratification des patients en « patients répondeurs » et patients "non-répondeurs" au traitement permettra de ne traiter que des répondeurs n'est pas toujours vraie. En effet, on est souvent conduit à traiter les patients résistants avec le médicament en rajoutant en plus un deuxième médicament qui permet de reverser la résistance métabolique du patient. On peut donc dans certains cas générer un surcoût, mais avec une meilleure efficacité sur les patients. Ainsi par exemple :

- dans le cancer du sein, les patients testés HER2- sont traités à l'herceptine. Les patients HER2+ sont traités à l'herceptine et au leverolimus (inhibiteur de PI3 kinase) qui potentialise l'effet de l'herceptine,
- dans le cancer du colon, les patients identifiés grâce au test KRAS comme ayant un gène KRAS muté sont traités avec du Vectibix auquel on rajoute un inhibiteur du gène BRAS qui, en contrebalançant l'effet de la mutation du gène KRAS, permet au Vectibix d'être efficace.

En revanche, pour les tests à visée pronostique, tout comme un cadre réglementaire spécifique est nécessaire pour leur mise sur le marché permettant une évaluation éthique de leur utilité, il est nécessaire de mettre en place un cadre spécifique à leur prise en charge qui n'existe pas aujourd'hui. Certains considérant que la prévention est l'affaire de l'État, les assurances complémentaires ne devraient pas en être partie prenante. Ils suggèrent alors de réformer la prise en charge. De plus, s'il existe une dynamique d'offre pour des tests biomarqueurs pronostics, il n'y a pas de cadre organisé de la demande. Tant qu'il n'y a pas de dynamique de la demande, l'offre ne se structure pas. Si on met en place un cadre réglementaire pour le développement de ces tests, l'offre pourra se structurer, le point clef restant la transparence.

2.6.3. La question de l'évaluation économique des services rendus par les biomarqueurs

L'analyse médico-économique de l'introduction de nouveaux biomarqueurs dans le cadre de protocoles de diagnostics ou thérapeutiques est aujourd'hui indispensable, en priorité pour certaines pathologies coûteuses. À de rares exceptions près, les données économiques ne sont pas accessibles aux industriels, voire ne sont pas connues.

Ce manque de bases de données permettant de valider puis d'évaluer l'impact économique constitue une difficulté pour la valorisation des biomarqueurs. En outre, les bases de données existantes se révèlent très insuffisantes pour fournir des informations pertinentes relatives aux trois composantes de la chaîne du soin : soins, prévention et gestion des risques sanitaires à long terme.

La constitution de telles bases de données est délicate, car elle demande de mixer les différentes méthodologies utilisées respectivement pour les médicaments, pour les dispositifs médicaux et en santé publique. Une approche réaliste consisterait à considérer non plus les éléments de la chaîne de soins séparément mais à considérer l'ensemble du « service de soins » dans sa globalité, en incluant également les différents praticiens et personnels de santé. Cela constitue un enjeu critique à la fois pour notre système de santé national qui doit se réformer avec des mesures de prévention pour aller dans le sens de notre développement durable et pour la compétitivité de nos entreprises de santé devant faire face à l'affaiblissement des modèles économiques classiques des produits de santé.

2.7. Évolution des acteurs industriels

Pour les entreprises pharmaceutiques le biomarqueur compagnon permet de réduire le chemin critique vers l'obtention de l'AMM et favorise la promotion du médicament, comme cela a été le cas pour l'Herceptine commercialisée avec l'Herceptest par Roche pour le cancer du sein. En même temps, il y a responsabilisation mutuelle : une entreprise qui met sur le marché un médicament dont la prescription est liée à un test diagnostique ne peut pas s'exonérer de la responsabilité de la mise à disposition du test diagnostique associé.

En interne, le développement des biomarqueurs va conduire les entreprises pharmaceutiques à une moindre sectorisation de leurs différents départements, dans le but :

- d'améliorer le transfert aux applications cliniques des biomarqueurs potentiels, développés par les chercheurs en préclinique,
- d'accroître la capacité à développer des tests compagnons en parallèle.

Les entreprises se structurent dès à présent, en créant des départements spécifiques (Roche, Pfizer, Sanofi, GSK, Novartis...). Certaines réinvestissent même le domaine : on peut rappeler que, dans les 15 dernières années, de grandes sociétés pharmaceutiques se sont dégagées du diagnostic in vitro en cédant leur activité (Wellcome, Organon Technika, Sanofi, Baxter, Hoescht, Bayer...).

Il est essentiel de regrouper en interne au sein de ces nouveaux départements les compétences technologiques et cliniques nécessaires au développement de tests biomarqueurs. Il faut que les cliniciens soient impliqués dès le départ dans la caractérisation de la cible (par exemple en ayant dans une même unité, de la recherche préclinique et clinique). Cela implique de faire évoluer les modèles de fonctionnement de l'industrie et de passer d'une recherche traditionnelle à une recherche translationnelle (faisant intervenir différentes compétences), où le patient et la physiopathologie sont mis au centre du processus de Recherche et Développement.

On remarque par ailleurs que des stratégies d'intégration des biomarqueurs dans le développement du médicament se développent. Cela entraîne déjà des collaborations étroites et aussi des rachats (ex : Roche / Ventana), même si par exemple l'acquisition de Diamed par le groupe Bio-Rad ne répond pas à la finalité de développement de médicaments.

D'un point de vue global, la tendance voudrait voir converger les entreprises thérapeutiques et celles du diagnostic. Les industries pharmaceutiques commencent à s'implanter sur le marché des biomarqueurs théranostiques en développant un département diagnostique en interne. On voit ensuite, et de plus en plus, des grands industriels pharmaceutiques intégrer des entreprises du DIV. Cette évolution pourrait s'accélérer fortement dans les 3 à 5 ans à venir. Elle aurait pour conséquence une diminution du nombre d'entreprises du DIV et du nombre d'emplois. Mais le défaut de connaissance qu'a la pharma du mode de fonctionnement du secteur DIV pourrait constituer un facteur de ralentissement de l'innovation et une menace pour la croissance du secteur.

En outre, dans ces partenariats entre entreprises pharmaceutiques et entreprises de diagnostic, le risque sur le médicament est supporté par la pharma, le risque sur le test biomarqueur étant supporté par les entreprises de diagnostic. Cependant ces partenariats sont rendus difficiles par le fait que :

- pour la pharma il est fragile d'accepter qu'un tiers (l'entreprise de diagnostic) puisse avoir des droits de propriété intellectuelle sur un dispositif qui permet de stratifier les patients cibles de son médicament et d'en accroître l'efficacité,
- les risques que prennent l'entreprise de diagnostic et la pharma sont dissociés : si le test ne marche pas la pharma pourra quand même aller sur le marché, alors que l'entreprise de diagnostic n'aura rien à commercialiser. C'est d'autant plus critique quand l'entreprise de diagnostic est une PME. Mais on peut également être dans la situation inverse, à savoir que le test biomarqueur aboutisse et soit étendu à une classe de médicament alors que le développement du candidat médicament auquel il a été associé ne débouche pas. Il peut y avoir arrêt du développement du médicament car justement le candidat médicament n'est pas assez efficace sur le biomarqueur. Le DMDIV associé pourrait alors être utilisé par d'autres candidats, d'autres laboratoires et être mis sur le marché via d'autres produits que celui pour lequel il était initialement développé. Le risque pour l'entreprise de diagnostic est plus de perdre le financement apporté par la collaboration initiale et de devoir trouver d'autres financements/produits pour finaliser son développement.

2.8. Promouvoir l'innovation dans le domaine des biomarqueurs

Alors que la découverte des marqueurs correspondants se fait très souvent dans des institutions de recherche académique, l'essentiel des tests de biologie médicale commercialisés dans le monde sont développés et fabriqués par les sociétés du DIV.

Le développement et le transfert au patient et au marché de nouveaux biomarqueurs peut être accéléré en favorisant les partenariats publics / privés car plus de 80% des candidats biomarqueurs sont issus du monde académique.

La découverte de biomarqueurs demande la coordination et l'intégration de disciplines et de technologies multiples, de même que des outils sophistiqués de traitement de l'information. On va de plus en plus vers des développements de technologies qui requièrent de la multidisciplinarité, des masses critiques et la capacité pour la recherche publique à travailler en projet. C'est le vrai enjeu mondial pour demain. Mais cela existe bien dans les pays anglo-saxons. Il y a donc un enjeu de structuration des organismes de recherche publics français pour atteindre les masses critiques.

Le développement de tests biomarqueurs requiert d'avoir accès à des ressources biologiques (échantillons, tissus) bien caractérisées voire à des cohortes de patients. Ces ressources biologiques peuvent être trouvées dans les CRB (Centres de Ressources Biologiques), dont la structuration dans un contexte standardisé a été soutenue par l'État depuis plusieurs années. Une réflexion devrait être engagée au plan européen pour valider des marqueurs de qualité des échantillons biologiques et des marqueurs de leurs prélèvements jusqu'à leurs conditions de conservation.

Pour constituer des cohortes de patients, il faudrait être capable de fédérer des banques de patients, de mettre en réseau les hôpitaux, universitaires et les centres hospitaliers, et de réfléchir aux moyens de « connecter » leurs cohortes à des cohortes étrangères. Cela pourrait être réalisé par une action volontaire des autorités de différents pays européens.

Cette constitution de cohortes pertinentes à partir de sous-ensembles provenant de diverses origines nécessite une réelle standardisation et une qualification des données patients et des protocoles de prélèvement. Une action incitative forte des pouvoirs publics en ce sens permettrait certainement d'accroître la vitesse de constitution de cohortes de taille significative, atout pour des développements sur le territoire français. Dans cet esprit, l'Institut Thématique Multi-Organismes (ITMO) de Santé Publique a récemment débuté un inventaire des cohortes au plan national. En outre, les cancéropoles sont actuellement engagés dans un travail de standardisation sur leurs propres cohortes. Le Conseil stratégique des Industries de santé se préoccupe également de ce sujet. Enfin, de son côté l'IRESP (Institut de Recherche en Santé Publique), en collaboration avec l'INSERM, et ce dans le cadre de sa mission de soutien de cohortes, réalise une base de données appelée Epigramme recensant toutes les cohortes ayant une dimension « santé » (qu'elles soient terminées, en cours ou en préparation). Cette base devrait être accessible à tous dès l'automne 2009.

Dans le but d'être utilisés en biologie clinique, les biomarqueurs doivent répondre à un ensemble de critères parfaitement définis (répétabilité, spécificité, sensibilité, robustesse). De ce fait, les très nombreux candidats biomarqueurs de pathologies qui résultent des approches de type « omique » doivent être minutieusement évalués. Il s'avère que les dosages immunologiques (ELISA) sont peu adaptés à l'évaluation de grands nombres de candidats biomarqueurs pour des raisons de coût et de durée de développement. Rendre accessible aux acteurs publics et privés un nombre très limité (une à deux) de plates-formes technologiques nationales pour l'évaluation des candidats biomarqueurs protéiques, pourrait faciliter l'innovation.

Après qu'un premier test industriel ait été développé (test dit de première génération, cf fig.5), les industriels continuent à innover en améliorant sans cesse les performances analytiques des tests correspondants, celles-ci bénéficiant aux patients ainsi que de la praticabilité de ces tests pour le bénéfice des biologistes utilisateurs.

Compte tenu de l'évolution des technologies et des contraintes réglementaires, la durée de développement (cf. fig. 5) et les coûts associés d'un test ne cessent d'augmenter, versus une durée de vie et un marché limités. Cette innovation incrémentale constitue aujourd'hui l'essentiel des progrès de la biologie médicale, par opposition avec l'innovation de rupture beaucoup moins fréquente.

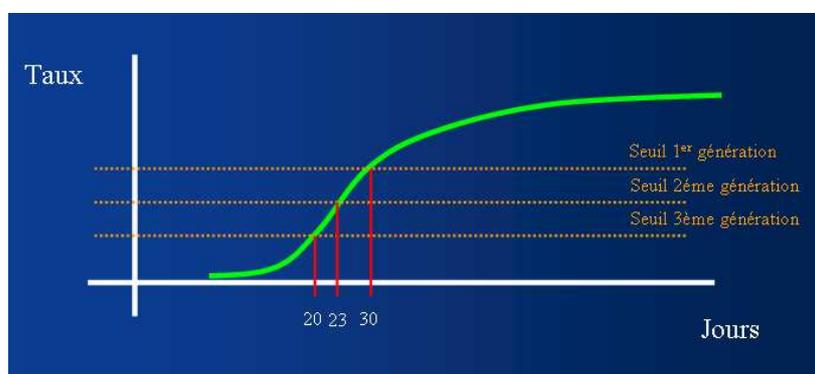


Figure 5 : Évolution du taux de performances d'un DMDIV et délais de développement (en unités arbitraires) de différentes générations successives d'un DMDIV.

Cette évidence est peu reconnue des pouvoirs publics en charge du secteur. Cette méconnaissance peut notamment avoir un effet économique négatif pour les industriels, du fait d'un déremboursement trop précoce dont l'effet induit est systématiquement supporté par les industriels.

Enfin, afin de permettre un accès rapide au marché des innovations, la question de l'organisation de la recherche clinique apparaît cruciale. Afin de maintenir l'attractivité de son territoire pour la réalisation d'essais cliniques, la France s'est dotée le 28 mars 2007 d'un centre national de gestion des essais cliniques des produits de santé (CeNGEPS). S'appuyant sur les délégations interrégionales à la recherche clinique et sur les réseaux d'investigation clinique, il permet de faciliter la coordination et la gestion des essais cliniques à promotion industrielle visant à développer des médicaments mais aussi des dispositifs médicaux, dont notamment les DMDIV.

Cette étude permet d'identifier les tendances fortes ainsi que les signaux faibles induits par le développement des biomarqueurs, conduisant à des recommandations élaborées à l'intention des pouvoirs publics.