

2m 11.3 2 11.6

Université de Montréal

Les enjeux soulevés par la pharmacogénomique revisités à la lumière de la responsabilité
telle qu'envisagée par Paul Ricoeur

par

Jacynthe Gagnon

Faculté des études supérieures
Programmes de bioéthique

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maître ès arts (M.A.)
en bioéthique
option éthique clinique

Août 2004

© Jacynthe Gagnon 2004



QH
332
U54
2005
V.001

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Les enjeux soulevés par la pharmacogénomique revisités à la lumière de la responsabilité
telle qu'envisagée par Paul Ricoeur

présenté par :

Jacynthe Gagnon

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Pavel Hamet, président-rapporteur

Dr Béatrice Godard, directrice

Dr Hubert Doucet, membre du jury

RÉSUMÉ

Le décodage du génome humain a hissé la génétique et la génomique à un sommet encore jamais atteint de visibilité. Grâce à ces prouesses technologiques, des approches comme la pharmacogénomique (PGx) ont vu le jour. Le développement de cette dernière, la nature individuelle, familiale et universelle du génome humain, ainsi que la nature prédictive de l'information génomique questionnent le sens que devra prendre la responsabilité au cœur de cette nouvelle réalité. Il serait intéressant d'étudier comment les courants philosophiques décrivant la responsabilité pourraient contribuer à la réflexion sur ces nouvelles interrogations. Les travaux de Paul Ricoeur seront utilisés à cette fin.

Ce projet s'inscrit dans une démarche descriptive et comparative en insistant sur l'exploration d'une relation entre deux concepts : la responsabilité morale et éthique telle que décrite par Ricoeur et les interrogations que suscite l'avènement de la PGx. La partie analytique de ce projet fera l'objet d'un exercice inductif d'approfondissement de la réflexion qui sera alimenté par une dimension comparative.

Ce projet contribuera au développement des connaissances traitant des enjeux éthiques associés à l'avènement de la PGx. Il permettra de créer un lien entre la connaissance théorique de la responsabilité et la réalité concrète de la pratique médicale par le biais de son application à la PGx. Ultiment, ce sont les professionnels, les patients et la population qui bénéficieront de ces développements puisqu'ils permettront de mieux cerner la nature de la responsabilité dans le contexte actuel de la génomique.

Mots clés : chercheur, éthique, génomique, médecine expérimentale, morale, patients, sujet de recherche.

SUMMARY

The decoding of the human genome brought genetics and genomics to an incomparable level of exposure. This great technological progress contributed to the evolution of approaches like pharmacogenomics (PGx). In the depths of this new reality, the development of PGx, the individual, domestic and universal nature of the human genome as well as the predictive nature of genomic information are questioning the direction that responsibility would have to take. It would be interesting to study how the philosophical approaches which are describing the responsibility would contribute to further thoughts to those new dilemmas. The work of Paul Ricoeur will be useful to this end.

This project, which is part of a descriptive and comparative approach, explores the relation between two concepts: the moral and ethic responsibility, as Ricoeur described it, and issues rising from PGx. The analytical part of this project will be the subject of an inductive exercise of taking this thinking further which will be completed by a comparative dimension.

This project will contribute to knowledge development while addressing the ethic issues associated to PGx. It will also associate the theoretical knowledge of the responsibility and the reality of the medical practice with its application to PGx. Finally, it is the professionals, the patients and the population who will benefit from those developments since they will help to better define the nature of responsibility in the current context of genomics.

Keywords: researcher, ethics, genomics, experimental medicine, moral, patients, research subject.

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ.....	iii
SUMMARY.....	iv
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	ix
DÉDICACE.....	x
REMERCIEMENTS.....	xi
AVANT-PROPOS.....	xii

PREMIERE PARTIE : CONTEXTE

CHAPITRE 1 : La pharmacogénomique.....	2
1.1 Introduction.....	2
1.2 Historique et concept.....	3
1.4 Nature.....	5
1.3.1 Métabolisme du médicament	5
1.3.2 Notions de génétique.....	6
1.4 La PGx et le milieu de la recherche.....	9
1.4.1 Description.....	9
1.4.2 Les impacts de la PGx sur la recherche et le développement de médicaments.....	10
1.5 La PGx et le milieu clinique.....	11

CHAPITRE 2 : Les promesses, limites et implications éthiques de la PGx.....	15
2.1 Introduction.....	15
2.2 Promesses de la PGx.....	15
2.3 Limites de la PGx.....	18
2.4 Les implications éthiques.....	21
2.4.1 De l'information génétique.....	22
2.4.2 De la PGx en recherche.....	22
2.4.2.1 Stratégie de développement du médicament.....	22
2.4.2.2 Sujets et communautés participants aux projets de recherche....	25
2.4.2.3 Répercussions des recherches PGx sur le marché.....	31
2.4.2.4 Normes et législations.....	32
2.4.3 De la PGx en clinique médicale.....	33
2.4.3.1 Accès à l'information.....	33
2.4.3.2 Tests PGx.....	34
2.4.3.3 Pratiques du médecin et du pharmacien.....	40
2.4.3.4 Disponibilité des médicaments.....	41
CHAPITRE 3 : La responsabilité.....	44
3.1 La responsabilité et la PGx.....	44
3.2 Les origines de la responsabilité.....	45
3.3 La responsabilité contemporaine.....	46
3.4 De la responsabilité à la responsabilisation.....	50

CHAPITRE 4 : Le cadre d'analyse.....	53
4.1 Introduction à la perspective ricoeurienne.....	53
4.2 Sa vie.....	54
4.2.1 Enfance et jeunesse.....	54
4.2.2 Carrière	55
4.3 Le centre de sa réflexion.....	56
4.3.1 D'une petite éthique.....	57
4.3.2 Vers une Sagesse pratique.....	59
MÉTHODOLOGIE.....	61

DEUXIÈME PARTIE : DISCUSSION

CHAPITRE 5 : Discussion.....	65
5.1 Relation thérapeutique entre le médecin et son patient	65
5.1.1 Gestion du risque.....	66
5.1.1.1 Consentement.....	66
5.1.1.2 Jugement clinique.....	70
5.1.1.3 Recontact.....	74
5.1.2 Gestion du bien commun.....	77

5.2 Relation en recherche expérimentale entre le chercheur et son sujet	79
5.2.1 Gestion du risque.....	82
5.2.1.1 Consentement.....	83
5.2.1.2 Recontact.....	86
5.2.2 Banques de données.....	87
5.3 L'individu en regard de la santé	89
5.3.1-bien individuel.....	90
5.3.2-Bien commun.....	92
5.3.2.1 L'aspect familial.....	92
5.3.2.2 L'aspect social.....	93
5.4 L'industrie pharmaceutique en regard de la société	96
5.4.1 Citoyennes d'aujourd'hui.....	97
5.4.2 Citoyennes de demain.....	100
5.5 Conclusion.....	100
CONCLUSION.....	101
RÉFÉRENCES.....	104

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide DésoxyiboNucléique
AMM	Association Médicale Mondiale
CIB	Comité International de Bioéthique de HUGO
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
ELSI	<i>Ethical, Legal and Social Issues Committee</i>
HUGO	<i>Human Genome Organisation</i>
PGx	Pharmacogénomique
RMGA	Réseau de Médecine Génétique Appliquée
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
UNESCO	<i>United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization</i>

À Félix,

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier tout particulièrement la Dr Béatrice Godard pour m'avoir généreusement prodigué conseils, encouragements et temps tout au long de mes études ainsi que pour avoir manifesté un intérêt sincère et enthousiaste envers mon travail. Je désire également lui exprimer ma gratitude pour m'avoir offert la possibilité de relever ce défi qui m'a initié au monde de la philosophie. Il s'agit d'une acquisition inestimable qui a fait naître chez moi une passion pour l'être humain. Merci!

Aux programmes de bioéthique pour leur contribution à ma formation et pour l'octroi d'une bourse d'accueil. Au Fonds de la Recherche en Santé du Québec pour la bourse de formation de deuxième cycle en recherche.

À Marie-Ève Bouthillier et Yan Joly pour m'avoir fourni une aide précieuse selon leur secteur respectif de compétences : les sciences humaines et la pharmacogénomique.

À mon conjoint, Félix, pour son support indispensable, ses encouragements répétés, sa compréhension et surtout, pour sa présence de tous les instants.

À ma très chère famille : mes parents Réginald et Brigitte, ma sœur Marie-Eve et mes frères, Jean-Pierre et Rémi, qui m'ont supportée tout au long de mes études.

À mesdames Andrée Duplantie et Dominique Souci pour m'avoir aidée et orientée dans mes démarches académiques peu orthodoxes, pour leur compétences, leur dévouement et leur bonne humeur.

AVANT-PROPOS

Le récent décodage du génome humain a hissé la génétique à un sommet encore jamais atteint d'accessibilité. Grâce à ces prouesses technologiques, le savoir scientifique a connu une formidable croissance. Cela a donné le jour à de nouvelles approches comme la pharmacogénomique (PGx). L'avènement prochain de la PGx suscitera des enjeux éthiques nouveaux pour la société contemporaine. Son rapide développement, la nature individuelle, familiale et universelle du génome humain ainsi que la nature prédictive des informations génomiques posent des interrogations sur le sens que devra prendre la responsabilité au cœur de cette nouvelle réalité.

D'une part, la littérature traitant des questionnements éthiques occasionnés par la PGx discute peu des moyens envisagés pour y réfléchir. Jusqu'à maintenant, la démarche méthodologique du principlisme a souvent été employée pour discuter de conflits éthiques impliquant le thème de la responsabilité. Les principes que cette démarche propose sont insuffisants à la réflexion actuelle. D'autre part, le concept de responsabilité a évolué avec le temps, en étroite relation avec les mouvements historiques de nos sociétés. Autrefois centré sur des notions de réparation et de punition, il s'est ouvert à la prévoyance et à la tempérance (Delfosse, 1997).

Il serait intéressant d'étudier comment les courants philosophiques décrivant la responsabilité pourraient inspirer la réflexion sur les questionnements nouveaux suscités par l'avènement de la PGx. La vision de la responsabilité du philosophe Paul Ricoeur sera étudiée à cette fin.

Pour y arriver, la question principale de recherche à laquelle cette étude tentera de répondre sera la suivante: En quoi les travaux de Paul Ricoeur au sujet de la responsabilité peuvent-ils enrichir la réflexion sur les enjeux éthiques engendrés par l'avènement de la PGx?

L'hypothèse de travail est que la responsabilité telle que décrite par Paul Ricoeur pourra être une source d'inspiration pour aborder les questionnements suscités par le développement des connaissances en PGx. Pour arriver à l'infirmier ou à la confirmer, les objectifs suivants sont visés :

1. Décrire les principaux enjeux¹ éthiques associés à l'avènement de la PGx.
2. Cerner et comprendre la vision de Paul Ricoeur en ce qui concerne la responsabilité.

¹ Le mot enjeu est utilisé dans ce mémoire à titre de ce que l'on peut gagner ou perdre (Petit Robert, 2003)

3. Comparer et analyser l'apport de cette œuvre philosophique aux enjeux associés à la PGx.
4. Développer les éléments qui s'avéreront les plus propices à la réflexion éthique sur les enjeux suscités par la PGx.

Afin de simplifier la présentation et le déroulement de ce projet de recherche, le mémoire se développera en deux temps distincts : la mise en contexte et la discussion.

Dans un premier temps, les notions de PGx et de responsabilité qui structureront ce projet d'étude seront présentées. Un portrait général de la PGx sera brossé au premier chapitre. La PGx sera définie et les implications de son insertion dans les secteurs de la recherche et de la clinique médicale seront exposées. Puis, au second chapitre, les différentes promesses et limites qui se rattachent à l'avènement de la PGx seront cernés avant que les implications éthiques qui s'y rattachent ne soient exposées. Cela permettra d'en saisir le sens et les répercussions. Le chapitre trois sera consacré à la notion de responsabilité, son histoire et sa définition contemporaine. Tandis que le quatrième sera dédié à Paul Ricoeur en tant qu'homme et que philosophe. Une brève esquisse de sa pensée et de sa vision du concept de la responsabilité terminera la mise en place des éléments qui alimenteront l'exercice réflexif de cette étude.

Dans un deuxième temps, le chapitre cinq proposera une étude de ce que la vision ricoeurienne pourrait apporter à la réflexion sur les implications éthiques de l'avènement de la PGx. Dans cette optique, quatre thèmes seront analysés: la relation médecin-patient, la relation chercheur-sujet de recherche, le tandem individu et santé, et l'industrie pharmaceutique en regard de la société. C'est à la lumière de la philosophie de la responsabilité, telle que proposée par Paul Ricoeur, que l'étude approfondie de ces thèmes s'effectuera.

PREMIERE PARTIE :

CONTEXTE

CHAPITRE 1 : LA PHARMACOGÉNOMIQUE

1.1 INTRODUCTION

Le récent décodage du génome humain a hissé la génétique à un sommet encore jamais atteint de visibilité, de popularité et d'accessibilité. Grâce à ces prouesses technologiques, les avancements scientifiques et médicaux ont connu une formidable croissance. Nos sociétés sont plongées au cœur de l'ère de la génétique et, plus récemment, de la génomique. Ces disciplines se consacrent respectivement à l'étude du gène, unité fonctionnelle de la cellule constituée d'ADN, et du génome; dans leur structure, leur fonctionnement et leur évolution (Génome Canada, 2004). L'utilisation variable qui est faite de ces deux termes dans la littérature témoigne de la finesse de la ligne qui les sépare.

La génétique médicale existe depuis longtemps déjà. Elle s'intéresse aux maladies à causes génétiques uniques, aussi dites monogéniques, comme la chorée de Huntington. Ces maladies génétiques classiques sont rares et généralement prises en charge par des généticiens spécialistes dans les secteurs pédiatriques et obstétriques (Gossard, 2003). C'est pourquoi les besoins sont toujours restés relativement faibles comparativement à beaucoup d'autres secteurs de la santé.

Aujourd'hui, cette notion de génétique glisse tranquillement vers une autre, plus vaste, celle de la génomique. Il s'agit d'un domaine d'étude beaucoup plus jeune qui prend un essor considérable (Khoury, 2003). Les récentes découvertes sur le génome humain ont permis d'associer une composante génomique à plusieurs maladies complexes comme c'est le cas de l'hypertension, du diabète et du cancer. Ces maladies sont qualifiées de multifactorielles puisque, outre leur composante héréditaire, elles peuvent se développer chez une personne suite à une exposition à plusieurs facteurs biologiques et environnementaux. Cette nouvelle réalité tend à modifier la condition restreinte de la génétique médicale pour l'ouvrir à plusieurs autres spécialités de la médecine; elle n'est plus cloisonnée à quelques secteurs distincts. De même, les notions de risques et de prédispositions apportées par ces maladies complexes, exacerbées par le développement explosif des connaissances en génétique et en génomique, posent une nouvelle approche de la médecine davantage axée sur la gestion du risque et la prévention. Cette transition se réalisera également dans l'application de la génomique aux sphères cliniques et publiques. En effet, le passage graduel du concept de maladie, qui est attaché au contexte de la génétique, se fera vers celui d'information qui est davantage associé au domaine de la

génomique (Khoury, 2003). Une nouvelle conception de la médecine, du corps humain, de la maladie et de la santé est en train de se former à la lumière des avancées biotechnologiques actuelles (Pierret, 2003).

C'est de ce contexte dynamique que sont issues des technologies comme les tests génétiques, les tests pré-implantatoires et la thérapie génique ainsi que de nouvelles approches comme la pharmacogénétique et la pharmacogénomique (PGx).

1.2 HISTORIQUE ET CONCEPTS

Dans le courant de l'histoire, des variations dans les réponses à certaines substances ingérées ont été observées et ce, depuis aussi loin que l'époque de Pythagore. Toutefois, ce n'est que depuis la redécouverte des travaux sur l'hérédité de Mendel, au début du 20^e siècle, que la génétique a commencé à se développer. Un lien est établi entre le phénotype d'un individu et son caractère héréditaire. En 1902 Archibald Garrod démontre qu'il y a bel et bien une relation entre les gènes et les composantes biologiques impliquées dans les réactions à une médication donnée. Ce n'est que vers les années 1950 qu'il a été démontré qu'il existait une relation entre les effets indésirables de certains médicaments et des variations génétiques chez les individus. C'est en 1959 que l'étude décrivant ces observations a été formellement baptisée pharmacogénétique par Friedrich Vogel. Jusqu'à ce jour, plusieurs découvertes ont été faites et différentes technologies ont été élaborées afin de percer le mystère que nous pose la génétique. Le séquençage du matériel génétique en est un exemple. C'est ce qui a occasionné la naissance du projet du génome humain, vers la fin des années 80. Ce développement, orienté vers l'aspect plus moléculaire de la génétique, a donné naissance à la PGx.

C'est en l'an 2003 que l'amélioration des techniques de séquençage, conjointement à une meilleure performance de l'informatique, a finalement permis de connaître la séquence partielle du génome humain. À présent, le défi est de découvrir à quoi servent ces séquences afin de pouvoir développer une meilleure compréhension de l'organisme humain ainsi qu'une thérapeutique plus adéquate. À l'heure actuelle, nous n'exploiterions que 10% des stratégies thérapeutiques possibles (Bumol, 2001). Du travail prometteur reste à faire et cela implique de nombreuses recherches sur les séquences génomiques elles-mêmes, les protéines qu'elles permettent de synthétiser et, encore plus, sur les liens qui les unissent et la régulation complexe qui régit ces réseaux (Baker, 2001).

L'histoire de la génétique explique la grande proximité qui existe entre la pharmacogénétique et la PGx. Ce lien est tellement étroit que ces deux termes sont fréquemment interchangeables dans la littérature (Singer, 2001). Certains auteurs font une différence entre les deux alors que d'autres non. Il n'existe donc pas de définition officielle de chacun de ces termes. Pour cette étude, la définition de ces deux termes provient d'une synthèse des définitions utilisées par différents auteurs dont ceux qui constituent le *Nuffield Council on Biotechnology* et le *Consortium on Pharmacogenomics*. La pharmacogénétique étudie les effets des variations génétiques interindividuelles dans la réponse au médicament et un test pharmacogénétique permettra de déterminer la réponse probable d'un individu à une médication donnée (Buchanan, 2002).

Pour ce qui est de la PGx, ce nouveau champ d'étude se trouve à émerger de la pharmacogénétique. Il en élargit la perspective à tout le génome humain, ou à un nombre substantiel de gènes, afin de déterminer l'implication possible de multiples gènes dans l'efficacité et la toxicité d'une médication particulière. Ceci pourra contribuer au développement des connaissances sur les variations individuelles en réponse au médicament. Pour y arriver, il faudra élaborer des tests PGx qui prédiront la réponse thérapeutique d'un individu sur la base de son profil génomique (Ginsburg, 2002). Cependant, les résultats que ces tests apporteront ne permettront pas de poser un diagnostic mais, plutôt, de fournir une information de nature probabiliste (Norbert, 2003). D'un point de vue général, la PGx vise l'identification de cibles potentielles pour la médication et la différenciation des patrons d'expression génétique impliqués dans la réponse à un composé chimique. Les buts de cette discipline sont de mieux comprendre la biochimie du processus de la maladie, de découvrir de nouvelles cibles pharmacologiques et de développer de nouveaux médicaments plus efficaces et sécuritaires parce que mieux adaptés à chaque individu. Ainsi, il sera possible de déterminer non seulement le médicament de choix mais, également, le dosage approprié.

Dans le cadre de ce projet sur la responsabilité, le choix à faire entre les deux domaines de pointes que sont la pharmacogénétique et la PGx n'a pas été simple. D'une part, le premier a déjà des répercussions cliniques et ses applications iront en croissant. Alors que la PGx, qui est plus jeune, voit ses répercussions davantage axées vers le domaine de la recherche pharmaceutique; elle s'inscrit dans le mouvement général du passage de la génétique à la génomique. Par conséquent, elle concerne un futur plus éloigné pour ce qui est de son insertion clinique. S'il se concrétise, l'avènement de la PGx

apportera des modifications majeures, non seulement à la pratique de la médecine mais, également, à chacune des sphères des sociétés contemporaines. Or, il est reconnu que la rapidité avec laquelle la science évolue contraint les domaines de l'éthique et du droit à se pencher sur des faits déjà concrétisés. L'actuel débat sur l'utilisation des cellules souches embryonnaires en recherche en est un exemple : la technique existe depuis 1998 (Thomson, 1998) et c'est maintenant que les discussions s'élaborent²³. La place que prennent les principes de précaution et de prudence dans les choix et les décisions qui sont à prendre pour les nations suscite un intérêt particulier pour l'étude des impacts et des répercussions que pourrait avoir cette discipline naissante.

D'autre part, la pharmacogénétique semble avoir des objectifs plus facilement réalisables que la PGx ce qui en souligne certainement la pertinence. Toutefois, si la PGx se réalise, elle aura davantage d'impact que la pharmacogénétique puisqu'elle est appelée à avoir un domaine d'application beaucoup plus large. De plus, les interrogations suscitées par la PGx sont, à quelques exceptions près, semblables à ceux de la pharmacogénétique. Il n'y a rien d'étonnant à cela puisque la PGx englobe la pharmacogénétique. Ainsi, sans renier l'intérêt et la pertinence de la pharmacogénétique, le choix de la PGx s'est avéré le plus profitable pour les visées de ce projet de bioéthique.

1.3 NATURE

Pour bien comprendre les buts et l'essence même de ce domaine d'étude de pointe, la présente section s'attardera à son fonctionnement et à ses bases scientifiques. Dans cette optique, le processus de métabolisation du médicament et quelques notions génétiques seront abordées.

1.3.1 MÉTABOLISME DU MÉDICAMENT

La capacité d'un individu à métaboliser une substance chimique est au cœur de la démarche PGx. Tout d'abord, il faut savoir que la réponse d'un organisme aux médicaments dépend du trajet qu'il doit suivre. Il est composé de différentes étapes qui sont toutes susceptibles d'intervenir sur son efficacité. Ainsi, le médicament sera absorbé,

² AAAS-Center for Science, Technology and Congress AAAS. *Policy Brief: Stem Cell Research*. Accès le 1 novembre 2004, <http://www.aaas.org/spp/cstc/briefs/stemcells/index.shtml>.

³ UNESCO - Comité International de bioéthique (2001). *L'utilisation des cellules souches embryonnaires pour la recherche thérapeutique*. UNESCO; Paris. Accès le 1 novembre 2004, http://portal.unesco.org/shs/fr/file_download.php/67dca847a2fdd6e008013691832a0222StemCells_fr.pdf

distribué dans l'organisme, métabolisé par différents enzymes puis, éliminé. S'ajoute à cela la facilité avec laquelle la molécule se liera à sa cible pharmacologique (récepteur, enzyme, transporteur). Plusieurs facteurs peuvent intervenir sur ces procédés biologiques en les accélérant, les diminuant ou les empêchant. Ils peuvent être liés à des composantes génétiques et/ou environnementales. La PGx s'intéresse davantage à l'implication de la nature génétique de ces facteurs. Il faut toutefois noter que de plus en plus d'évidences démontrent qu'un lien existe entre les composantes génétique et environnementale (Khoury, 2000; Mancinelli, 2000; Wolf, 1999). C'est en ce sens que la PGx est appelée à s'intéresser davantage à la complexité de ces relations.

1.3.2 NOTIONS DE GÉNÉTIQUE

Au niveau génétique, des variations existent entre les individus. Elles surviennent suite à des mutations, des délétions ou des répétitions de nucléotides. Nous partageons 99,9% de notre génome avec l'humanité entière et le 0,1% restant est variable. Lorsqu'elles sont stables et qu'elles ont une fréquence supérieure à 1% au sein d'une même population, ces variations sont appelées « polymorphisme » (Marez, 1997). Plusieurs polymorphismes ont été rapportés jusqu'à ce jour. Nombre d'entre eux ont un impact sur l'action qu'aura un médicament dans un organisme alors que d'autres n'en ont aucun. La famille d'enzymes du système du cytochrome P450 en est un exemple très connu. L'une des fonctions de ce groupe d'enzymes est de métaboliser des substances afin de les éliminer de l'organisme et c'est le cas pour de nombreux médicaments et substances toxiques. Par exemple, l'un des enzymes de ce cytochrome, le CYP3A4, métabolise la moitié des médicaments actuellement prescrits aux États-Unis (Pirmohamed, 2003). Cette activité enzymatique peut alors activer ou inactiver certaines de ces drogues. Une variation de la structure génétique qui assure la formation de ces enzymes aura des répercussions sur l'efficacité avec laquelle sera effectué son travail. Selon Ingelman-Sunberg, 80% des effets secondaires les plus graves impliqueraient des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (Abott, 2003). C'est d'ailleurs pour cette raison que les catégories de métaboliseurs lents ou rapides existent aujourd'hui.

De façon générale, les polymorphismes peuvent altérer : la structure du récepteur du médicament; le comportement des protéines chargées de transporter le médicament à sa cible ou d'activer le processus biologique qui devrait l'éliminer ou l'inactiver ainsi que la cascade biologique qui en découle dans la cellule; la réponse du système immunitaire à une

substance chimique. Alors, le profil de variabilité génétique d'un individu peut affecter sa réponse à une médication donnée.

Il existe des conséquences à ces différentes réponses au médicament. Cela peut occasionner une plus grande toxicité du médicament, un accroissement de ses effets indésirables et/ou nocifs pour la santé, une augmentation/diminution de son efficacité ou encore, une amplification de ses interactions avec d'autres médicaments (Tsai, 2002). Ces effets ont un impact considérable sur la santé des gens, sur les coûts que cela entraîne ainsi que sur le système de santé. Un rapport américain datant de 1998 mentionne que, par an, des effets indésirables liés à la médication se développaient chez 2,2 millions de patients et qu'ils en tuaient 106 000 (Lazarou, 1998). En fait, ces « erreurs » de prescription et ces effets adverses sont la quatrième cause de décès aux États-Unis. Le développement d'une médication plus adaptée au profil génomique d'un individu devient alors une solution fort intéressante que la PGx se propose d'explorer.

À ce jour, plusieurs compagnies pharmaceutiques se sont lancées dans la recherche PGx et des tests PGx ont été élaborés (Marshall, 2003). Ces quelques tests PGx peuvent détecter des variations génétiques interindividuelles susceptibles d'altérer le métabolisme du médicament⁴. Dans les cas de maladies mentales et de certains type de cancer, cela permet aux médecins de s'assurer que la médication qu'il prescrira à son patient sera efficace et sans danger pour lui. Également, des avancées PGx ont été rapportées dans différents secteurs médicaux comme l'oncologie, la neuropsychiatrie, la cardiologie et le traitement du VIH (Crentsil, 2004; Marsh, 2004; Payne, 2004, Trotta, 2004). Les applications intéressantes de ces tests et de ces découvertes expliquent un accroissement des recherches dans ce domaine où la PGx occupe une place de choix. Par conséquent, la croissante « personnalisation » des approches thérapeutiques apportera avec elle la nécessité de passer un test PGx qui déterminera si l'usage d'un médicament est indiqué pour le patient.

L'avènement du séquençage complet du génome humain jumelé au développement de nouvelles technologies comme le « DNA chip » et la bioinformatique a apporté des outils importants pour le développement de la PGx (Tsai, 2002). Ils permettent d'étudier les assises génétiques des différences observées dans les réponses individuelles aux médicaments afin de déterminer un traitement adéquat pour chaque patient. Pour ce faire,

⁴ Test AmpliChip CYP450, Roche; http://www.roche-diagnostics.com/products_services/amplichip_cyp450.html.

on s'intéresse à identifier des polymorphismes liés à la réponse au médicament puis, à déterminer des profils individuels de ces polymorphismes. La forme de polymorphisme la plus fréquente est celle du SNP ou *snip*, fruit de la variation génétique d'un seul nucléotide (Collins, 1999). La majorité d'entre eux n'a aucun impact apparent sur l'organisme, une partie affecte le métabolisme des médicaments alors que d'autres sont liés à des pathologies (Becquemont, 2003). Ces derniers suscitent beaucoup d'intérêt puisque ce différent agencement de variations ponctuelles entre les individus fait de chaque personne un être unique (Bernier, 2003). Cela confère aux SNPs un intérêt particulier pour la PGx. En ce sens, ces marqueurs de l'ADN ont été répertoriés sous forme de cartes par différents groupes dont le *International SNP Map Working Group* (2001). Au départ, il avait été pensé que ces SNPs seuls pouvaient prédire un type de réponse au médicament mais, les chercheurs se sont rendu compte que seuls, les SNPs ne le pouvaient pas. Aujourd'hui, une stratégie basée sur la détection de plusieurs d'entre eux qui sont près les uns des autres (*linkage disequilibrium*) et tous sur le même chromosome lui est préférée (Goldstein, 2003). Il s'agit de la « stratégie des haplotypes » qui vise à détecter un certain nombre de SNP sur le même gène. Des projets visant à dresser une carte haplotype du génome humain existent aujourd'hui comme en témoigne le projet public et international HapMap. Ce dernier permet à des pays comme le Canada, la Chine, le Japon, le Nigeria, le Royaume-Uni et les États-Unis de travailler ensemble à ce projet⁵.

Cet engouement pour les SNPs a débouché sur des demandes de brevets. Quelques compagnies ont profité de cette possibilité avant que des cartes SNP ne soient divulguées de façon publique. Des débats existent à ce sujet puisque, si des brevets sont posés sur les SNPs, cela rendra leur utilisation plus coûteuse pour le développement de médicaments PGx. En effet, le chercheur devra acheter une licence avant de travailler avec les SNPs liés au médicament qu'il désire élaborer. Cela aura un impact direct sur le coût de ces médicaments (Joly, 2003), comme l'a démontré le médicament *Herceptin*®. Cet agent thérapeutique utilisé dans le traitement du cancer du sein (Malinowski, 2002) est considéré par certains comme PGx (Emilien, 2000 ; Ginsburg, 2002) et par d'autres non (Haseltine, 1998 ; Moldrup, 2002).

En guise de récapitulation, il est possible de dire que la PGx a deux grands buts : la synthèse de médicaments dirigés contre des gènes nouvellement découverts et la

⁵ Le projet international HapMap, accès le 20 juin 2004, <http://www.hapmap.org/index.html> fr

découverte de polymorphismes et de gènes qui influencent les effets des médicaments déjà connus (Wolf, 2000). Ces découvertes trouveront leurs applications dans une médication plus sécuritaire, plus efficace pour les patients puisque plus « personnalisée » et adaptée au métabolisme biochimique de chaque individu, ce qui inclut une concentration thérapeutique adéquate (Roses, 2000).

Ces objectifs prennent une teneur particulière à la lumière des résultats qui sont actuellement obtenus avec les médicaments de type « blockbuster ». Il a été rapporté que ce type de médicament, conçu pour traiter le plus grand nombre de personne possible, avaient une efficacité limitée chez 70% des malades qui les consommaient (Halapi, 2002). Les recherches cliniques qui seront menées en utilisant ces nouvelles connaissances PGx en seront transformées puisqu'elles remettront en question le principe selon lequel un même médicament convient à tous les patients atteints d'une même maladie.

1.4 LA PGx ET LE MILIEU DE LA RECHERCHE

L'avènement du séquençage complet du génome humain a fait naître des espoirs parmi la communauté scientifique. Son impact sur le développement du médicament se fera à plusieurs niveaux : phases du développement du médicament, sélection des sujets, économie, post-marketing, tests PGx, normes et législations. L'implication et les investissements des industries auront un rôle important à jouer dans l'accomplissement de cette discipline naissante.

1.4.1 DESCRIPTION

La recherche en clinique est essentielle au développement du médicament et elle implique des sujets humains. Traditionnellement, elle se produit en quatre phases définies. La phase I consiste en la première expérimentation du médicament sur des sujets humains sains et volontaires. Des études de toxicité et de dose-réponse sont effectuées. La phase II concerne de petits groupes de patients qui acceptent de se soumettre à des études cliniques contrôlées. Ces dernières visent à démontrer l'efficacité et la sécurité du produit. La phase III exige de plus grands groupes de patients afin de confirmer l'efficacité du médicament pour une spécification particulière ainsi que les effets indésirables qui y sont liés. La phase IV est conduite après l'autorisation de mise en marché du produit. Elle vise à déterminer les effets d'utilisation à long terme, le taux d'incidence des effets secondaires et la possibilité de nouvelles cibles pharmacologiques. Également, elle étudie des populations non-

impliquées dans les phases pré-commerciales comme les enfants par exemple.

Parallèlement à la dernière phase, une surveillance est exercée afin d'assurer un suivi post-commercial des médicaments (CIOMS' 2002).

1.4.2 LES IMPACTS DE LA PGX SUR LA RECHERCHE ET LE DÉVELOPPEMENT DE MÉDICAMENTS

Les différentes phases du développement du médicament pourront être modifiées par les nouvelles avenues qu'offre la PGx au sujet du médicament et de ses effets pour un profil génomique précis. De toute évidence, le changement majeur proviendra des tests PGx auxquels les sujets devront se soumettre. En effet, les chercheurs en PGx se penchent sur la réponse aux médicaments liée à des profils génomiques de larges populations cliniques. Pour ce faire, cela nécessite de procéder à un génotypage des échantillons d'ADN des sujets à l'étude. S'en suit une analyse statistique des associations entre ce profil typique et la réponse au médicament. À ce jour, il n'y a pas de consensus sur le moment où devraient être recueillis les échantillons sanguins nécessaires à ces tests. Certains suggèrent que cela se fasse à toutes les phases de développement du médicament alors que d'autres le recommandent pour certains types de recherches ou certaines phases seulement (Lesko, 2003). Quoiqu'il en soit, ces spécimens provenant d'études cliniques pourront alors être conservés dans des banques en vue, d'une part, d'effectuer les recherches et les liens nécessaires à l'élaboration de connaissances PGx et, d'autre part, de poursuivre des études rétrospectives de sécurité et d'efficacité sur le médicament (EBE, 2001). Également, l'existence de telles banques fournira un apport important d'informations à la recherche PGx qui seront utiles pour cibler de nouveaux gènes encore non-impliqués dans l'étiologie de différentes maladies (Dawson' 1999). Ainsi, non seulement des tests PGx se grefferont au processus de la recherche mais, également, la nécessité d'établir des banques de données et/ou de spécimens relatifs à ces tests et à leurs utilisateurs. L'élaboration de normes et de législations encadrant ces pratiques a commencé à voir le jour mais elles ne sont pas encore clairement établies (Knoppers, 2003).

D'avis général, il est préféré que les tests PGx soient faits en vue d'une stratification des sujets dès la phase I et/ou II. Ainsi, un profil génomique favorable au produit testé pourra être utilisé pour continuer les études puis, pour passer à la phase III. Cela permettrait de raccourcir le temps accordé à ces étapes du développement du médicament (Rose, 2000). Pour ce qui est de la phase III, les tests PGx auront permis de sélectionner des sujets

de mêmes profils et qui répondent bien à la médication à l'étude. Cela réduira le nombre, la durée et les coûts de ces études qui exigent normalement de grandes cohortes de sujets. Du coup, leur efficacité s'en trouvera améliorée. Par contre, un tel procédé ne saurait être à l'image du bassin de population qui pourra entrer en contact avec le produit. C'est en ce sens qu'une surveillance post-commerciale renforcée deviendra incontournable (Wood, 1998). Par ailleurs, cette dernière pourra être facilitée et améliorée par les plus grandes connaissances PGx qu'apporteront les études cliniques. Elles permettront de déceler plus rapidement les groupes d'individus à risque. Bref, il y aura une tendance vers la stratification des sujets, lors des recherches, et du marché, une fois le produit commercialisé.

Parallèlement au développement de nouveaux médicaments, les compagnies devront développer les tests PGx qui y correspondent ou laisser cette tâche à d'autres compagnies se spécialisant pour ce genre d'expertise. Ces tests permettront au médecin d'orienter sa prescription vers la médication et/ou la concentration thérapeutique adéquate pour son patient. De cette façon, il y aura moins d'effets indésirables chez le patient ce qui entraînera un meilleur suivi de la posologie recommandée et donc, une plus grande efficacité thérapeutique (Bolt, 2002). Ces considérations font l'objet d'une attention particulière de la part d'organismes régulateurs comme la *Food and Drug Administration* (FDA) qui cherchent à travailler avec l'industrie pharmaceutique afin de s'informer et s'assurer de la qualité, de la pertinence et de la validité des tests ainsi que des connaissances PGx qu'elle produira (Hampton, 2004). Plus globalement, cette collaboration vise un transfert des ces développements PGx vers le milieu clinique.

Bref, la PGx transformera la stratégie actuelle du développement du médicament : De basée sur une optimisation statistique des patients qu'elle était, elle évoluera vers une stratégie visant des catégories génétiques de patients (Muller, 2003).

1.5 LA PGX ET LE MILIEU CLINIQUE

La PGx apportera également des changements importants à la réalité clinique et la santé publique puisqu'elle rendra accessible ces développements pharmaceutiques et scientifiques. Actuellement, il existe un écart important entre le développement des connaissances génétiques et PGx et leur application en milieu clinique (Becquemont, 2003). Malgré cela, plusieurs considèrent que l'avènement de l'ère de la génétique et de la génomique modifiera la pratique de la médecine, d'une part, dans la relation entre le

médecin et son patient et, d'autre part, dans son orientation qui sera davantage tournée vers le traitement du risque et la prévention de la santé. Ces modifications apporteront des changements en regard des tests génétiques et PGx, des cadres légaux et normatifs, de la gestion de la santé publique, de l'économie ainsi que de la responsabilité des professionnels de la santé, des patients et de la société.

Tout d'abord, les milieux de la recherche et de la clinique sont très proches. Ils évoluent ensemble et se nourrissent mutuellement comme en témoignent l'existence de nombreux hôpitaux universitaires. Loin de faire exception, la nature même de la PGx se trouve à renforcer cette relation. En effet, pour se développer, elle nécessite l'élaboration de d'études cliniques et de banques de données imposantes que le milieu clinique pourrait supporter et desquelles il pourrait bénéficier. En ce sens, une meilleure intégration de la recherche aux services cliniques est à envisager afin de pouvoir profiter le plus rapidement possible des bénéfices de la PGx.

La milieu de la gestion publique devra également se préparer à cette arrivée de la PGx de façon à être prête et organisée pour en assurer la transition vers le milieu clinique ainsi que la gestion que cela nécessitera. Cela pourra être fait grâce à l'élaboration de recherches au niveau de l'épidémiologie des communautés desservies par ces services PGx, du développement de nouvelles politiques éthiques, sociales, économiques et légales ainsi que de la distribution des soins redéfinis par la PGx. De plus, il faudra considérer tout ce qui concerne l'utilisation de tests PGx et l'accessibilité des services offerts aux patients, familles et communautés (Khoury, 2000).

Plus particulièrement, dans la relation thérapeutique, le changement se fera par le biais d'une transition : de la méthode de prescription actuelle de type « essais/erreurs », elle deviendra davantage individualisée. Cette prescription ne sera pas le fruit du même exercice diagnostique que fait la médecine traditionnelle. En effet, l'information génétique et PGx, tout comme les décisions qui s'y rattachent, seront obtenues dans un contexte où la personne ne présentera aucune anomalie physique apparente au moment de la consultation. Ainsi, le médecin passera d'une approche strictement thérapeutique à une autre qui privilégie le traitement du risque et la prévention.

Afin d'obtenir cette information, le professionnel de la santé devra inclure les tests PGx dans sa pratique. Cette exigence s'intensifiera à mesure que les développements de la PGx croîtront. Incidemment, l'établissement d'un système de conservation de ces nouvelles données et de ces spécimens deviendra nécessaire. Les banques de données pourront

constituer cette forme de gestion. Déjà, les médecins spécialistes utilisent des tests génétiques et PGx afin d'orienter la prescription de certains médicaments à leurs patients. Le phénomène commence à prendre forme et il ira en croissant (McKusick, 2001 ; Subramanian, 2001 ; Hampton, 2004). Dans cet élan, la forte prévalence des maladies multifactorielles a composante génétique conduira les tests génétiques et PGx jusqu'aux portes de la médecine de première ligne (Emery, 2001 ; Mathew, 2001 ; Stamp, 2003). L'utilisation des tests pourra devenir un standard dans la distribution des soins, tout autant que dans les études cliniques (Bernier, 2003). La facilité d'utilisation de ces tests élaborés ainsi que de leur interprétation dans un objectif de prescription accélérera leur insertion dans la pratique médicale quotidienne. Toutefois, cette réalité intensifiera le degré d'imputabilité du médecin, du chercheur et de l'industrie pharmaceutique. Elle impliquera également un contrôle de la validité et de la qualité des tests disponibles, problème auquel des organisations comme la FDA et la EMEA ont déjà commencé à réfléchir.

En ce sens, beaucoup pense que les professionnels de la santé tels les médecins de famille, les conseillers en génétique, les infirmières ou encore, les pharmaciens auront le rôle d'offrir les services génétiques de base à la population (Emery, 2001 ; Hayflick, 1998). Ils seront appelés à le faire, d'autant plus qu'un nombre insuffisant de professionnels a été formé pour faire face à l'avènement de la génétique et donc, insuffisant pour répondre à la demande croissante pour des services génétiques (Gossard, 2003). De fait, ces besoins ne sont actuellement pas satisfaits parmi la population ayant des cas d'histoire familiale (Khoury, 2003). Le médecin de première ligne aura sans doute les tâches les plus importantes au cœur de ce nouveau modèle clinique (Collins, 2001). Entre autres choses, les professionnels devront servir d'intermédiaire entre leurs patients et les différentes spécialités, coordonner les divers soins et tests pour leurs patients, reconnaître les maladies génétiques les plus communes, être attentifs à leur histoire familiale, suivre ceux qui ont une maladie génétique et les diriger dans l'utilisation des services génétiques (Hayflick, 1998).

Au-delà de toutes ces activités, le professionnel devra porter une attention particulière à l'information qu'il donnera à son patient et à sa famille. Le contexte de la PGx apportera avec lui des notions complexes en regard des tests, des risques et prédispositions ainsi que des avantages et inconvénients qui s'y rattachent. Ces notions prendront donc une importance considérable dans la relation thérapeutique, d'autant plus que la population est de plus en plus informée, que ce soit par les médias, l'Internet ou les compagnies

pharmaceutiques elles-mêmes. Les individus voudront en savoir davantage sur les prédispositions à la maladie pouvant les toucher et les moyens d'arriver à les détecter pour prévenir son développement. Une chose est certaine, l'arrivée de la génétique et de la PGx accroîtra la complexité et la durée de la rencontre entre le professionnel et son patient (Hapgood, 2003).

Ces besoins grandissants et les limites du système actuel appelleront une redéfinition ainsi qu'une nouvelle répartition des rôles de chacun des professionnels de la santé. Il faudra déterminer les tâches et les manières de faire dans un contexte où le temps et les ressources manquent et où le nombre de malades ne cesse d'augmenter. Une répartition des tâches entre les différents professionnels répondra à cette situation contraignante. Cette perspective souligne l'importance et la pertinence d'assurer communication, concertation et coordination entre les différentes disciplines et, également, entre les strates de personnes impliquées dans le processus de soin ; c'est-à-dire, le patient, sa famille, le médecin de famille, les spécialistes, les centres de génétiques (Cohen, 2003). Bref, il faudra revoir la nature de l'approche que préconise la médecine actuelle.

Pour actualiser tous ces changements, l'éducation et la formation constitueront des atouts majeurs pour les professionnels, les patients et la société (Fears, 1999 ; McInerney, 2002 ; Thomas, 1999). En fait, certains croient que les lacunes à ce sujet retardent l'application clinique des résultats de la recherche PGx (Becquemont, 2003 ; Nobert, 2003). Des mesures éducatives et formatives devront être mises de l'avant pour s'assurer de la bonne compréhension de ce que signifie la génétique, la PGx et la gestion du risque ; pour s'assurer de la transition des connaissances acquises par le milieu de la recherche à la réalité clinique ainsi que de celle, plus globale, du concept traditionnel de la génétique vers un autre qui concerne la médecine dans son ensemble et qui introduit les notions de prévention et de risque à la pratique clinique.

CHAPITRE 2 : LES PROMESSES, LIMITES ET IMPLICATIONS ÉTHIQUES DE LA PGx

2.1 INTRODUCTION

Le premier chapitre a permis de brosser un portrait des faits et circonstances qui entourent l'avènement de la PGx. Ces notions serviront de base au présent chapitre qui se consacrera aux répercussions de la PGx. D'abord, cette partie du mémoire exposera les promesses et les limites de la PGx. Ensuite, elle s'attardera aux implications éthiques que cette nouvelle approche technoscientifique entraînera. Elle abordera ces questions selon deux perspectives, à savoir, la recherche et l'application clinique.

À l'intérieur de ces deux secteurs, différents acteurs se côtoient. Ils seront appelés à interagir tout en ayant des objectifs et des valeurs propres qui, inévitablement, seront des bénéfices pour les uns et des malaises pour d'autres (Moldrup, 2001). Il s'agit de l'industrie, le gouvernement, les professionnels de la santé, les groupes et individus qui décideront de l'orientation et de la place que prendra la PGx au sein de la société contemporaine.

2.2 PROMESSES DE LA PGx

Les avantages découlant de l'utilisation de la PGx sont intimement liés aux progrès qu'elle permettra de faire au plan scientifique. Plus particulièrement, elle promet aux compagnies pharmaceutiques tout autant qu'aux gouvernements, individus et professionnels.

Pour ce qui est du milieu de la recherche, le développement des connaissances PGx permettra aux chercheurs de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques. Parallèlement, elle contribuera à préciser le mode de classification des maladies déjà connues en se basant sur leur nature et leur évolution moléculaire. À partir de ces découvertes, l'industrie pourra produire des médicaments plus sécuritaires et efficaces puisque dirigés contre les différentes étapes moléculaires du développement de la maladie (Roses, 2000). Sous l'angle de la sélection des sujets participant à l'étude, l'utilisation de tests PGx est aussi prometteuse. D'une part, elle assurera aux participants une meilleure protection et, d'autre part, elle permettra de réduire la taille des groupes étudiés puisque homogénéisés par une sélection basée sur leur génotype. Cela aura pour effet de fournir des résultats scientifiques plus fiables pour ces groupes identifiés tout en gagnant du temps et une meilleure efficacité

puisque la coûteuse démarche de type « essais/erreurs » aura pu être évitée. Il sera alors possible d'envisager une baisse des coûts liés aux études cliniques et au développement d'un médicament tout en permettant aux compagnies de mieux profiter de leurs droits de propriété intellectuelle sur leurs produits (Phillips, 2001). De plus, la sélection des sujets permettra d'identifier ceux qui ne répondent pas au produit testé en phases I et II. Cela fournira une opportunité aux compagnies pharmaceutiques d'entreprendre de nouvelles recherches basées sur ces observations et, possiblement, de découvrir de nouvelles molécules thérapeutiques (Ginsburg, 2002).

Les apports économiques ne s'arrêtent pas là pour l'industrie du médicament. En effet, celle-ci verra son potentiel de marché stimulé par la sécurité et l'efficacité des médicaments offerts, les médecins les prescriront davantage alors que les consommateurs les demanderont et les achèteront. De plus, l'individualisation de la médication conduira le marché de la pharmacie vers une différenciation des produits propres à chaque entreprise, ce qui diminuera quelque peu la forte compétitivité qui règne actuellement dans ce secteur. De fait, la quête du médicament répondant aux besoins d'une majorité de consommateurs domine le marché et cet objectif est de plus en plus difficile à atteindre pour les compagnies (EMEA, 2000; Horrobin, 2000; William-Jones, 2003). Finalement, la PGx permettra à l'industrie de remettre sur le marché des médicaments qui en avaient été retirés suite à la recension d'effets secondaires parmi la population. Également, elle permettra de reprendre les recherches sur des molécules thérapeutiques qui n'ont pas pu se rendre au terme des quatre phases du développement puisque des effets secondaires ont été signalés en cours de route. Le génotypage permettra de prescrire ces produits seulement à ceux qui peuvent les consommer et de protéger ceux qui ne le peuvent pas tout en les dirigeant vers d'autres thérapies plus sécuritaires. Finalement, l'industrie de l'assurance pourra également être avantagée par ces nouveaux développements dans la création d'une compétition commerciale pour attirer et conserver ses clients (Snedden, 2000).

Pour ce qui est des promesses faites au secteur public, les sphères de la santé publique et de l'économie pourront bénéficier du développement de la PGx. Premièrement, dans le secteur de la santé publique, la PGx ouvrira la possibilité de détecter des prédispositions à la population ainsi que de rendre plus accessible le génotypage pour les individus et les familles à risque (Khoury, 2000). Ces dispositifs favoriseront le développement d'approches préventives et de mesures de santé publiques qui amélioreront l'état de santé de la population. Ces interventions pourront prendre la forme d'une surveillance médicale,

d'un changement de style de vie, ou encore, d'une thérapie plus adéquate (Khoury, 2003). Ces démarches conduiront vers une réduction des taux de mortalité et de morbidité de la collectivité. Certes, à court terme les investissements nécessaires seront importants mais, à long terme, les coûts diminueront puisque les gens seront en meilleure santé, mieux suivis et adéquatement médicamenteux. Deuxièmement, dans le secteur économique, ces avenues seront d'autant plus intéressantes pour les gouvernements que la situation actuelle des pays développés est préoccupante dans l'augmentation croissante des besoins médicaux qu'elle présente et, par conséquent, des dépenses qui en découlent (Hoffman, 2004). Outre cet intérêt direct manifesté par les instances dirigeantes, il y a aussi des avantages indirectement liés à l'expansion de la PGx. En effet, ce développement fournira des assises importantes au savoir biotechnologique et à l'emploi dans les pays qui y investiront. Par le fait même, ces pays participeront à la nouvelle économie qui est basée sur la connaissance (Ernst, 2000 ; Eitzkowitz, 2000).

Pour ce qui est des patients, ils recevront des soins plus personnalisés, efficaces et sécuritaires. Du coup, cela entraînera une baisse de la fréquence des consultations et des coûts liés aux hospitalisations des suites d'effets secondaires indésirables ou toxiques. Les patients pourront bénéficier d'un diagnostic moléculaire plus précis, d'un meilleur suivi de la progression de leur maladie ainsi que d'une récupération plus rapide puisqu'ils éviteront le processus thérapeutique de type « essais/erreurs », qu'ils auront une médication bien dosée et que, possiblement, leur maladie aura été détectée plus tôt. Tout cela pourra également contribuer à une plus grande adhérence aux traitements proposés de la part des patients (Bolt, 2002).

Finalement, sur le plan international, le développement des connaissances PGx pourra apporter de nouvelles armes à l'humanité dans sa guerre contre la maladie. En accélérant la découverte, l'élaboration et le développement de composés thérapeutiques nouveaux, la PGx permettra de développer de nouveaux traitements. Ceux-ci pourront répondre à des besoins surtout dans les cas où une population serait dotée d'une variante génétique particulière ou encore, qu'elle connaîtrait des réactions adverses, toxiques, voir une résistance, à une médication donnée. Ainsi en est-il en Afrique. Il a été rapporté qu'une résistance aux antiviraux traditionnels attaquant le virus du SIDA y était rencontré chez une grande partie de la population porteuse d'un polymorphisme particulier (Schaeffeler, 2001).

2.3 LIMITES DE LA PGx

Les promesses faites par la PGx sont certes très encourageantes mais leur réalisation n'est pas chose facile. De fait, elles ont été lancées dans l'excitation provoquée par le projet HUGO (Burn, 2001) et les applications réelles de la PGx à la thérapeutique sont encore peu nombreuses. Plusieurs facteurs logistiques, économiques, sociaux, éthiques et scientifiques contribuent à retarder leur réalisation.

Premièrement, des considérations concrètes telles que les limites technologiques et monétaires ont une implication importante dans ce retard. Du point de vue technologique, la multitude de données et d'informations que génère la PGx nécessite une technologie informatique imposante afin de les intégrer, les analyser et les gérer. Cette limite se dressera dans le secteur de la recherche comme dans celui de la clinique. Également, la PGx est une discipline de pointe qui nécessite des technologies, comme les tests de génotypage, dont la progression et l'amélioration du rendement ne cessent de croître. Inévitablement, des coûts élevés se rattacheront à ces innovations et ils pourront limiter la participation des utilisateurs de ces technologies à l'expansion des développements de la PGx. Du point de vue des industries et des gouvernements, ce facteur économique génère beaucoup d'hésitation à investir dans ces projets qui sont considérés comme des placements risqués. Également, cette enchère des prix influera sur les coûts de cette médecine pour les particuliers, et/ou le système public, du moins à court terme (Bolt 2002). À ces coûts directement liés à la technologie, il faut également considérer ceux qu'engendrera l'implantation d'une telle pratique. Outre les coûts qui seront imputables aux tests et aux médicaments, il faudra envisager ceux qui découleront de l'éducation et de la formation des professionnels et de la population, de l'administration, de la régulation et la gestion ainsi que de la réorganisation de la distribution des soins (Lagay, 2002; Robertson, 2002).

Des facteurs sociaux sont aussi à considérer dans le développement et la percée de la PGx. D'abord, il y a un souci de justice et d'équité sociale. Les coûts associés à l'établissement de cette approche devront être défrayés par les individus (dans le cadre d'un système basé sur l'assurance privée) et/ou par le système de santé publique. Cette situation pourra alors engendrer des disparités sociales directement liées à la distribution des soins ainsi qu'à une exacerbation des iniquités sociales existantes. Ainsi, la manière de gérer ces problèmes jouera un rôle important dans l'acceptabilité sociale de la PGx. La distribution des bénéfices et des risques associés à la PGx parmi ses investisseurs, ses pourvoyeurs et ses consommateurs posera le même type de problème.

Ensuite, il faut savoir que la perception et l'acceptation du public, des gouvernements et des professionnels de la santé aura un impact significatif sur le développement et le transfert de la PGx à la clinique. Ces perceptions émergent d'un amalgame de faits sélectionnés et de croyances personnelles des individus composants une société qui, de surcroît, est multiethnique (Hottois, 2003). Le public a tendance à définir ce qui est génétique d'une seule façon, incluant les risques réels ou pressentis qu'il y associe (Consortium on Pharmacogenomics, 2002 ; Roses, 2000).

Actuellement, il s'agit d'un problème de taille parce que la population manifeste des craintes et des inquiétudes en regard des effets possibles de la génomique et des tests qui y sont associés (Clayton, 2003; Rothenberg, 2002). Il existe trois grandes méconceptions associées à la génétique. La première est l'« exceptionalisme génétique » qui fait de la génétique une entité tellement différente qu'une redéfinition des concepts éthiques et des normes la gérant serait nécessaire. La deuxième est la « surgénéralisation génétique ». Elle implique que tous les tests dits « génétiques » fassent l'objet des mêmes considérations éthiques. Cette conception s'étend jusqu'aux instances émettant les directives pour les sujets humains participant à la recherche. En effet, il existe une différence entre l'information fournie par les données génétique et génomique. Or, cette nuance n'est pas prise en considération dans les formules de consentement disponibles et cela confère une rigidité aux études PGx qui ne facilite pas leur développement ni leur transition à la clinique médicale (Bernier, 2003). La troisième méconception est le « déterminisme génétique ». Elle conçoit les gènes d'un individu comme étant les porteurs de sa destinée. Ainsi, un individu découvrant qu'il est porteur d'une susceptibilité génétique pourrait se dire victime de sa destinée génétique et ne rien changer à sa vie. En ce sens, la perception qu'a un individu de sa propre capacité d'action sur sa susceptibilité génétique pourra aussi avoir un impact sur sa motivation à suivre sa médication ou son programme de prévention (Marteau, 2001). S'ajoute à ces conceptions populaires le travail des promoteurs de la PGx qui, en misant sur la diminution des risques d'effets secondaires associés aux médicaments classiques comme élément de persuasion, risque d'alimenter une anxiété excessive des ces effets non-voulus au sein de la population (William-Jones, 2003). Par conséquent, la qualité de l'information et de l'éducation qui sera faite au public est primordiale. Très peu d'études ont été menées afin de dresser un portrait exhaustif de l'opinion publique (Condit, 2001). Afin de mieux informer la population, il faudra d'abord savoir ce qu'elle perçoit vraiment de la situation.

À ces facteurs sociaux s'ajoutent des enjeux éthiques qui devront être considérés afin d'assurer un avenir à la PGx et cela, tant au niveau de la participation de sujets humains à la recherche que de l'application de leurs résultats à la clinique. Les problèmes de confidentialité et de propriété que génèrent la création de banques de données en sont de bons exemples. Ces questions sont d'autant plus pertinentes que les structures légales et normatives ne suffisent pas encadrer ces développements technoscientifiques. Les prochaines sections en discuteront de manière plus approfondie.

Du point de vue scientifique, le manque de connaissances au niveau des interactions biochimiques impliquées dans la réponse au médicament est une limite majeure au développement des connaissances PGx. Ces interactions sont complexes, impliquent plusieurs gènes à la fois et elles sont interdépendantes de facteurs environnementaux et c'est ce qui explique la difficulté à évaluer la réponse au médicament et la signification des tests PGx (Adam, 2001). Par conséquent, il faudra axer les études futures sur les gènes dans leurs interactions avec l'environnement (Muller, 2003). À cela il faut ajouter la complexité inhérente aux maladies multifactorielles qui peuvent avoir des composantes génétiques, environnementales, sociales et économiques. Ces nouvelles évidences témoignent d'une complexité difficile à gérer par le processus expérimental (Colhoun, 2003; Grier, 2003; Holtzman, 2001). Tenter d'y remédier impliquera des études comportant des cohortes de sujets bien caractérisées et encore plus imposantes donc, stratégiquement et économiquement plus difficiles à réaliser (Abott, 2003). Également, certains suggèrent d'utiliser une approche épidémiologique conjointement avec les essais cliniques PGx (Knottnerus, 2003). D'autres vont dans le même sens en soulignant l'importance de la participation multidisciplinaire pour en arriver à surpasser ces difficultés (Adam, 2001). Pour toutes ces raisons, les techniques de laboratoires utilisées actuellement arrivent difficilement à valider les tests PGx de façon adéquate. Les chercheurs devront en démontrer la sûreté et l'efficacité avant leur application. Cette faiblesse contribue à l'hésitation des compagnies pharmaceutiques et des instances dirigeantes à investir dans la PGx. La plupart voudront attendre des preuves concrètes de la réalisation possible de la PGx. Malgré cela, il existe des exemples actuels d'investissements comme celui des compagnies *Bristol-Myers* et *Millenium* qui ont décidé d'unir leur effort dans la recherche PGx en oncologie (Adam, 2000).

La variabilité des différents génotypes impliqués dans la réponse thérapeutique constitue une autre limite d'ordre scientifique alors que le taux de cette variabilité n'est pas

encore connu dans les populations. Cette information sera nécessaire pour déterminer s'il y aura suffisamment de variations génotypiques pour justifier l'élaboration de tests PGx ou bien, s'il y en aura un trop grand nombre (Buchanan, 2002). Compte tenu du fait qu'un profil génomique pourrait répondre du comportement d'un individu envers un groupe complet de médicaments, cette situation a peu de chances de se présenter d'une façon préoccupante.

L'ensemble de ces limitations, doublé de la vague d'excitation suscitée par la PGx,, a conduit certains scientifiques et certains investisseurs à la condamner (Holtzman, 2000-2001; Nebert, 2003). D'autres sont toutefois conscients de ces difficultés mais considèrent que la PGx remplira certaines de ses promesses (Goldstein, 2003 ; Kerwin, 2003 ; Jazwinska, 2001 ; Nuffield Council on Bioethics, 2003 ; Roses, 2002 ; Williams-Jones, 2003). Finalement, certains conçoivent l'avènement des sciences de l'ADN comme inéluctable mais demeurent prudents face à cet élan (Cooper, 2003).

Actuellement, il n'est pas possible de déterminer quelle direction prendra la PGx, quelles promesses elle remplira, quelles seront ses vraies limites et ni quels seront les effets, bénéfiques et risques réellement imputables à la PGx (Knottnerus, 2003). D'une manière ou d'une autre, en prévoir l'éventualité pourra éviter d'être pris au dépourvu et de réagir promptement pour assurer le mieux-être de chacun.

2.4 LES IMPLICATIONS ÉTHIQUES

Pour discuter des implications éthiques de l'avènement de la PGx, il faut considérer le fait qu'il s'agisse d'une forme d'information qui partage certaines similitudes avec l'information génétique. Par conséquent, elle suscite des questionnements semblables à ceux engendrés par l'information génétique mais à des nuances et des degrés différents. La nature publique de l'information PGx en cristallisera les impacts sociaux, légaux et éthiques (Moldrup, 2002). De plus, la possibilité qu'offre la PGx de détecter des prédispositions et/ou la capacité d'un individu à métaboliser une certaine catégorie de médicaments générera des conflits éthiques qui lui sont propres (Consortium on Pharmacogenomics 2002; Nuffield Council on Bioethics, 2003; Rothstein, 2001). C'est dans cet esprit que les interrogations éthiques suscitées par cette information génétique seront d'abord exposés puis, ce sont celles qui concernent les domaines de la recherche et de la clinique PGx qui seront abordées.

2.4.1 DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE

L'information transmise par le génome suscite de nombreuses interrogations en raison de son caractère universel, familial et personnel. Pour cette raison certains, comme le RMGA, considèrent cette information comme différente de l'information médicale générale. L'abondance de la littérature traitant de la protection de la vie privée, de la confidentialité des données personnelles, de la discrimination, du consentement libre et éclairé ainsi que du partage des bénéfices découlant de ce nouveau champ d'étude en témoigne (Khoury, 2003; Moldrup, 2000). Les répercussions de l'utilisation de cette information génétique s'étendent tant dans le domaine de la recherche que de la pratique de la médecine puisque cette dernière évolue étroitement avec la technoscience; que l'élucidation des bases génétiques de plusieurs maladies est en pleine effervescence; et que le public demande de plus en plus d'informations à ce sujet. L'information devenue accessible grâce aux tests génétiques prend une valeur particulière qui aura des impacts, présents et futurs, sur le patient et sa famille qui pourront affecter leur bien-être psychologique, leurs options de reproduction, leurs décisions professionnelles et leurs choix de vie (Almqvist, 1997). La PGx représente une nouvelle facette de cette information qui transforme le visage de la médecine.

2.4.2 DE LA PGX EN RECHERCHE

En recherche, les discussions éthiques s'articuleront autour du processus de développement du médicament lui-même, des sujets y participant, des retombées de ces recherches sur le marché ainsi que des normes et législations existantes. Il faut savoir que le secteur de la recherche en santé est aujourd'hui financé par des fonds publics et privés. Cette réalité économique doit s'insérer dans les débats éthiques et sociaux associés à la recherche en PGx. Cette collaboration nécessaire entre compagnies pharmaceutiques, universités, institutions médicales, cliniques et pourvoyeurs de services génétiques distingue les enjeux de la recherche en PGx de ceux que soulève la recherche en génétique (Freund, 2002).

2.4.2.1 Stratégie de développement du médicament

Il a été mentionné précédemment que la durée du processus de développement diminuerait, tout comme la taille des cohortes de sujets comportant un génotypes homogènes qui y participent. Cette possibilité soulève des interrogations au sujet de la

sécurité des produits qui pourraient en découler ainsi que de la responsabilité des compagnies à l'assurer lorsqu'il s'agira de les mettre sur le marché, à la disposition de toute la population. En ce sens, il faudra porter attention à la validité analytique et clinique ainsi qu'à l'utilité clinique de ces études (Rioux, 2000; Rosthein, 2001). De plus, des préoccupations existent au sujet de ce genre d'étude produisant une molécule réputée efficace pour une portion de la population mais ne permettant pas de dresser une liste exhaustive des effets secondaires qui lui sont associés.

Un tel procédé ne serait pas à l'image de tout le bassin de population qui pourra entrer en contact avec le produit. De fait, cela pourrait augmenter le ratio des bénéfiques pour la population versus celui des risques qu'elle prend à le consommer. En réponse à ces inquiétudes, Larry Lesko, directeur du secteur de la PGx clinique de la FDA, souligne l'importance à accorder à la sécurité. Selon lui, les projets PGx devront inclure des études faites avec des sujets non-répondant à la molécule étudiée. Cette exigence pourrait impliquer un élargissement des premières phases des essais cliniques (Abott, 2003). Également, une surveillance post-commerciale renforcée serait souhaitable (Wood, 1998). Elle pourrait se concrétiser par le prélèvement d'échantillons sanguin des premiers patients qui recevront la nouvelle substance en vue de les analyser et de faire suivre leur état de santé au cas où des effets secondaires se manifestent (Roses, 2000). Cette manière de faire permettrait de déceler plus rapidement les groupes d'individus à risque et de mieux classer le médicament. Pour ce faire, il faudra constituer une banque colligeant toutes ces informations et ces échantillons d'ADN. Il s'agit là d'une exigence de taille à laquelle la recherche en PGx ne pourra pas se dérober. En effet, pour arriver à ses fins, la recherche PGx devra utiliser des tests de génotypage dont les résultats et l'analyse devront également être conservés dans des banques. Les banques de données génétiques font l'objet de débats complexes dont les aspects ne seront pas tous abordés dans ce présent mémoire (Knoppers, 2003). À la section suivante, les questions de consentement, d'accès aux tiers et de confidentialité qui incombent à ce genre de structure seront abordées.

En ce qui a trait aux tests PGx, leur utilisation s'insère graduellement dans le processus de la recherche. La question demeure entière en ce qui concerne un possible pré-requis obligatoire des tests à toutes études cliniques. En effet, cela aurait des avantages en ce qui concerne l'avancement des connaissances et l'assurance d'une meilleure protection des sujets, en regard des risques qu'ils prennent pour leur santé, et des compagnies, en regard de leur imputabilité. Cependant, cette même obligation suscite des tensions entre les

risques associés à ces tests et la capacité des sujets à pleinement y consentir. Quoi qu'il en soit, les compagnies devront développer ces tests et différentes instances, comme la FDA, les encouragent à le faire (2003).

Le problème de propriété intellectuelle se présente conjointement à ceux des banques de données génétiques et de l'élaboration des tests PGx. Il s'inscrit dans un débat plus large au sujet de la brevetabilité du génome humain. D'une part, il faut savoir que les parties du corps humain ne sont pas commercialisables (UNESCO, 1997). D'autre part, le système de brevet assure un revenu important aux compagnies pharmaceutiques et le domaine de la PGx exige de sérieux investissements. Or, ces compagnies obtiennent leurs résultats, et donc leurs revenus, à partir du matériel biologique que leur ont donné les individus, les familles ou les communautés qui ont bien voulu participer à leur projet. Compte tenu de l'effervescence des milieux de la recherche en génétique et en génomique, le matériel génétique humain a une valeur marchande qui va en croissant (Knoppers, 1999). Des exemples controversés comme celui de la compagnie *deCODE genomics* témoignent de ce débat alors que cette entreprise américaine s'est établie grâce aux données médicales et génétiques de la population islandaise (Joncas, 2003).

Ces circonstances remettent en question la nature altruiste du don telle qu'elle a été classiquement établie en recherche expérimentale. De fait, le risque d'exploitation commerciale de populations sans compensation adéquate existe (Bhutta, 2002). Il constitue l'une des raisons pour lesquelles des instances comme le HUGO et le RMGA prônent un partage des bénéfices découlant des activités de recherche⁶. Ces instances suggèrent de procéder par un retour de pourcentage des profits annuels de la compagnie pharmaceutique aux communautés participant à ses projets. Ce montant pourrait être investi dans les structures distribuant les services de soins et de santé ou sous forme de matériel. Dans le même esprit, ils recommandent la communication des résultats de l'étude aux participants et à leur communauté. Cette façon d'aborder la recherche biomédicale veut encourager les compagnies pharmaceutiques à adopter un comportement de citoyennes du monde (HUGO, 2000). Elle souligne l'obligation morale de l'industrie pharmaceutique envers la santé internationale. La rencontre d'une telle obligation par l'industrie sera garante de la

⁶ Comité d'éthique de l'organisation sur la génomique humaine (HUGO). *Énoncé sur le partage des bénéfices*. HUGO, 2000, Réseau de Médecine Génétique Appliquée (2003). *Énoncé de principes: Recherche génomique humaine*. Québec : RMGA.

confiance et de l'harmonie des relations qu'elle entretiendra avec tous les peuples (Knoppers, 2000a).

2.4.2.2 Sujets et communautés participants aux projets de recherche

Le thème du sujet de recherche sera divisé en sous-thèmes qui permettront de mieux regrouper les questionnements éthiques qui s'y rattachent. Dans cette perspective, cette section s'articulera autour du consentement, de la protection de la vie privée, de la participation des communautés aux projets de recherche, de la sélection des sujets et des communautés ainsi que du retour d'information aux participants.

D'abord, dans le respect de l'autonomie et de la liberté des sujets qui veulent participer à un projet de recherche, leur consentement libre et éclairé est essentiel. L'individu doit prendre les décisions le concernant en l'absence de contrainte et de coercition et après qu'il ait eu accès à toute l'information disponible, compréhensible et pertinente à l'étude. Dans le contexte de la PGx, ce consentement prend une teneur particulièrement exigeante. Son caractère libre est remis en question alors qu'il sera possiblement nécessaire de passer un test pour pouvoir participer et, conséquemment, d'accepter que des informations personnelles fassent partie de la banque constituée pour l'étude. Cette décision est délicate à prendre en raison du manque d'information actuel concernant les implications, les risques, les inconvénients et les bénéfices associés à la PGx. La grande complexité des informations génomiques, conjointement au degré de compréhension populaire généralement limité de ce sujet, rend la notion de consentement éclairé encore plus sensible (Marteau, 2001; Richards, 2000). Bref, il s'agit d'un idéal impossible à atteindre dans le contexte de la génétique et de la PGx (Nuffield Council of Bioethics, 2003; White, 1997).

En outre, l'utilisation secondaire des échantillons qui sont entreposés dans les banques de données complexifie la formulation du consentement pour les donateurs. Cette possibilité naît d'un contexte où les développements de la recherche évoluent rapidement et donc, engendrent la possibilité que de nouveaux éléments émergent des études ultérieures au dépôt du spécimen (Pullman, 2003). À ce moment, un nouveau génotypage des échantillons serait d'un grand intérêt pour les chercheurs de l'équipe ou même, d'autres équipes scientifiques. Le problème provient du fait que cette utilisation nouvelle n'a pas pu être discutée avec le sujet au moment du don : il n'a donc pas pu y consentir. C'est ce qui explique le conflit entre les bénéfices pour la recherche, d'une part, et le respect des droits

des sujets impliqués, d'autre part (Deschêne, 2001). Actuellement, pour les cas présentant des risques comparables à ceux normalement encourus par les sujets dans leur vie quotidienne, certains proposent d'offrir aux participants différentes alternatives quant à l'utilisation possible de leurs échantillons et de les inclure dans la formule de consentement qui accompagne la donation (Cardinal, 2000). D'autres suggèrent d'en discuter au moment de la récolte de l'échantillon pour déterminer si l'individu désire être recontacté en cas d'utilisation nouvelle, au risque de perdre la trace du donneur (Robertson, 2001). Également, il faudra déterminer pour combien de temps prévaudra ce consentement avant que les échantillons biologiques ne soient détruits.

Pour ce qui est de la protection de la vie privée et de la confidentialité des sujets, elle devra être assurée au meilleur des capacités technologiques et logistiques disponibles. La difficulté émerge de la multiplicité des informations à colliger (médicales, généalogiques, génétiques, épidémiologiques, personnelles) ainsi que du nombre d'agents qui travaillent avec ces données et qui collaborent entre eux pour y arriver. En ce sens, des mesures de codification et d'anonymisation des données recueillies chez le sujet de recherche existent et il est fortement recommandé de les informer sur ces modalités (HUGO, 2003). Cependant, il ne s'agit pas seulement de protéger les résultats des tests et de l'étude mais, également, les conclusions qu'il sera possible d'en tirer. En effet, dans le cas d'un sujet catégorisé comme non-répondant pour l'étude, ce résultat pourrait impliquer qu'il ne métabolise pas bien plusieurs autres médicaments de la même catégorie. Des risques de stigmatisation et de discrimination par des tiers comme les employeurs, les compagnies d'assurances pourraient survenir (Jeffords, 2001). En effet, ces agents pourraient consulter le dossier médical dès que son détenteur les en autorise. Souvent, l'individu doit le faire lors de la signature du contrat d'assurance ou d'embauche. La question demeure quant à savoir si ces informations de type expérimental devraient y figurer. Il est clair qu'il faudra élaborer des normes régissant l'emploi et l'assurance afin d'assurer la protection des individus contre une mauvaise utilisation de leurs informations génétiques. L'utilisation d'intermédiaires de confiance pourrait constituer une alternative intéressante pour assurer la protection des données personnelles contenues dans les banques (Buchanan, 2002; Marshall, 2001). Cet intermédiaire, privé ou public, serait le dépositaire des échantillons biologiques et fournirait l'information associée à un individu seulement s'il en reçoit l'accord.

L'intérêt croissant que les chercheurs manifestent à l'égard de la participation de populations ou de communautés distinctes, ethniques ou raciales aux études PGx apporte une perspective nouvelle aux notions de consentement et de discrimination. Certes, les découvertes pouvant découler de ces études intéresseront la science et la médecine haut plus point. Toutefois, elles comportent des risques particuliers (Consortium of Pharmacogenetics, 2002; Issa, 2000; Nuffield Council of Bioethics, 2003; Rothstein, 2001; Weijer, 2004). Notons, par exemple, le cas où les recherches faites sur une communauté révèlent la forte prévalence d'une variation génétique associée à un profil de mauvais ou de non-répondant. Cette découverte pourrait avoir un impact discriminatoire dans le traitement que recevra ce groupe de la part des compagnies d'assurances et de la société. Si la communauté est désavantagée au niveau économique, cette discrimination pourrait s'étendre aux compagnies pharmaceutiques qui ne voudront pas investir pour ce marché sans bénéfices intéressants. Ces éventualités soulignent la nécessité d'assurer des protections particulières aux communautés impliquées dans la recherche PGx (Weijer, 2004). Elles pourraient se réaliser par le biais d'un consentement de la communauté et/ou par un processus de consultation tout au long de l'étude. Cependant, certains s'interrogent sur la validité, d'une part, d'un consentement collectif, alors qu'il y a des risques que le groupe influence la décision; d'autre part, d'une consultation publique, alors qu'il faudra communiquer avec des dirigeants parfois non-existants ou non représentatif des désirs de la collectivité (Consortium on Pharmacogenomics, 2002).

En ce qui a trait à la méthode de sélection des sujets, les tests PGx permettront de constituer des groupes de sujets qui répondent bien au produit testé et de refuser les autres. Certes, cette approche fournira une meilleure protection des sujets qui veulent participer aux études PGx et donc, une diminution des risques encourus des suites de leur participation. D'un autre côté, cette sélection se fera au détriment des plusieurs autres individus. Le développement du nouveau produit PGx favorisera seulement ceux dont le profil génomique est semblable à celui des sujets sélectionnés. Ce problème survient alors que des efforts sont déployés pour assurer une place dans la recherche aux femmes et aux enfants (Kauffman, 2000; Sherman, 1995). Auparavant, ces groupes ne pouvaient participer à aucune étude expérimentale, d'où l'impossibilité de développer des médicaments adaptés à leurs situations particulières. À la lumière des possibilités ouvertes par la PGx, la question se posera sous un angle différent au sujet des enfants et des patients jugés inaptes. Mentionnons, entre autres, le secteur de la neuropsychiatrie où des découvertes de nature

PGx commencent à être rapportées. Si les retombées de la recherche doivent être accessibles à tous, des questions de l'ordre de la justice et de l'équité se posent. Il faudra déterminer si la sélection des sujets est éthiquement justifiable pour chaque projet de recherche (Weijer, 1999).

Également dans un souci d'homogénéité et d'avancement des connaissances, la famille du sujet participant à l'étude pourrait aussi intéresser les chercheurs. Cet intérêt n'est pas sans implications éthiques (Knoppers, 1998). Elles se présenteront, d'une part, au moment de contacter les membres de la famille, d'autre part, dans la perception que la famille a d'elle-même dans ses relations intimes et dans celles qu'elle entretient en tant qu'agent social (Issa, 2001).

Devant cette exigence d'homogénéité, les variations génétiques observées entre les différentes ethnies pourraient également occasionner un problème de discrimination et d'éligibilité aux essais cliniques puisque la réponse au médicament varie entre les races et les ethnies. En effet, les études PGx visent à éliminer les sujets ayant une réponse atypique à la médication testée. D'une part, ces derniers courent le risque d'être exclus sous prétexte de leur appartenance raciale, ou ethnique, reconnue pour ne pas tolérer des produits semblables à celui testé. D'autre part, pour qu'ils y soient inclus, il faudra qu'ils soient en assez grand nombre pour que les résultats aient une validité scientifique et statistique appréciable (Licinio, 2001). Ce pré-requis sera difficilement réalisable pour des groupes qui sont souvent en minorité. Par conséquent, des inquiétudes subsistent quant à savoir si ces groupes pourront avoir accès à une médication adéquate. Elles existent, d'autant plus que les études rapportent des taux de mortalité et de morbidité plus élevés chez les Afro-américains et autres minorités visibles aux États-Unis en raison de la moindre qualité des soins et services de santé qu'ils reçoivent (Institute of Medicine, 2002). Aussi, pour assurer la sécurité de chacun, les compagnies pharmaceutiques devraient mentionner le sous-groupe de la population avec lequel elles auront travaillé pour élaborer leur produit. La situation pourra être délicate si un groupe déjà socialement désavantagé se voit interdire l'accès à une médication parce qu'aucun essai clinique n'a été fait à son sujet; ou encore, si son ethnie ou sa race a été associée à un médicament, tant au niveau de la population que des stratégies commerciales des compagnies (Lee, 2003; Nuffield Council on Bioethics, 2003). Le BiDil® est un bon exemple. Il s'agit d'un médicament dont les phases cliniques sont actuellement en cours et ne comprennent que des sujets afro-américains (NitroMed, 2004). Aussi, si des précautions ne sont pas prises, ces éléments pourraient renforcer des

tendances racistes et des écarts sociaux préexistants. Ces mesures sont d'autant plus importantes à considérer que certains de ces groupes ethniques et/ou raciaux peuvent directement bénéficier des recherches en PGx. En effet, la PGx leur permettra d'avoir accès à une médication plus adaptée à leur profil génétique et PGx. Certes, ces groupes représentent un marché captif pour l'industrie pharmaceutique mais on ne saurait sous-estimer les profits thérapeutiques de la PGx pour ces groupes.

Le retour d'information aux participants fait également l'objet d'interrogations particulières. Ce sont les chercheurs qui devront inclure les clauses de ce possible retour d'information dans le formulaire de consentement (Consortium of Pharmacogenetics, 2002). Dans le respect de l'autonomie du sujet, il restera toujours libre de recevoir cette information ou pas. L'accès aux renseignements fournis par la recherche PGx pourrait se faire par un simple retour d'information au participant et/ou sa communauté ou encore, par le biais d'annotations au dossier médical. Cependant, ces renseignements comportent des risques. Il pourra s'agir de renseignements qui permettront de catégoriser l'individu de « difficile à traiter » parce qu'il fait partie d'un profil génomique ne métabolisant pas bien certains médicaments. Ou encore, il pourrait s'agir de résultats annonçant une maladie ou sa prévalence. Ainsi, l'individu et/ou sa famille pourront être victimes de ces informations si des compagnies d'assurances, des employeurs et des institutions financières y avaient accès (Guttmacher, 1996). À plus grande échelle, cette même discrimination pourrait porter sur des communautés entières ou des groupes ethniques.

Ensuite, il y a des interrogations quant à la nature des résultats à divulguer dans ce retour d'information. Cela sera spécialement le cas dans les circonstances où il n'y a pas de traitement ou de moyen préventif possible pour l'affection qui est détectée. Ont-ils une qualité et une validité suffisantes pour que l'information émanant des analyses du laboratoire soient divulguée? Comment déterminera-t-on les limites qui encadreront cette sélection? Advenant la communication des résultats, il n'y a pas de consensus quant à savoir qui le fera, le médecin impliqué dans l'étude ou l'équipe de recherche, et ni comment cela sera fait.

Compte tenu de ces hésitations, la pertinence de la divulgation des résultats aux participants fait l'objet de débats, tant du côté des chercheurs et que des médecins (Buchanan, 2002). Certains croient que ces informations devraient rester dans l'équipe de recherche compte tenu de sa nature expérimentale et des risques qui sont associés à ces renseignements. Ils suggèrent qu'un rapport des résultats finaux de l'étude pourrait être

suffisant et que, par la suite, si les sujets le désirent, ils pourraient amorcer eux-mêmes les démarches auprès de professionnels de la santé. Dans les cas où les résultats détiendraient une validité et une utilité clinique suffisantes, les sujets de l'étude pourraient avoir le choix de recevoir cette information d'une manière plus personnalisée; ce désir ayant été exposé lors du consentement, en connaissance de tous les risques et limites que cela implique (Nuffield Council, 2003). Autrement, ce retour personnalisé pourrait constituer une forme de partage des bénéfices générés par l'étude ou bien une responsabilité du chercheur dans la mesure où l'individu a pu choisir de le recevoir et ce, en toute connaissance de cause (Consortium on Pharmacogenetics, 2002).

Finalement, l'aspect du temps est un élément important à considérer dans ce retour d'information compte tenu du fait que les développements de la recherche se font rapidement et que de nouvelles informations pourraient devenir disponibles (Fitzpatrick, 1999; Knoppers, 2001; Letendre, 2002; Sharpe, 1999). Ces nouveaux résultats pouvant concerner un ancien sujet de recherche devraient-ils lui être transmis? Pourrait-on assister à la naissance d'un devoir de recontacter si ces informations pouvaient avoir un impact majeur sur la vie du sujet de recherche? Jusqu'à quel point cette responsabilité des équipes de recherche et des médecins-chercheurs devrait-elle se rendre?

Ces différents éléments qui concernent les participants aux essais cliniques mettent en relief certaines des responsabilités qu'ont les chercheurs et les compagnies et/ou universités pour qui ils travaillent. D'abord, au sujet de la sécurité de leurs participants. Plus les connaissances PGx évolueront et plus l'exigence de tests PGx deviendra un standard à respecter pour les protéger et leur assurer d'un meilleur ratio bénéfices/risques. Puis, possiblement, en regard de soins auxiliaires dispensés, en plus de ceux qui sont assurés par les besoins scientifiques et sécuritaires de l'étude. Des auteurs comme Richardson (2004) et Belsky (2004) se sont intéressés à cette forme de responsabilité. Selon eux, la question se pose au moment où les données recueillies dans l'objectif de la recherche permettent de déceler une autre condition de santé. Quoique souvent appliquée à la recherche dans les pays en voie de développement, cette notion de responsabilité pourrait également trouver sa place dans le contexte particulier des tests PGx. Cette responsabilité émane de la confiance que les sujets de recherche mettent dans l'équipe de recherche en leur permettant l'accès à leur état de santé et à leur matériel génétique. Sa teneur dépend de l'état de vulnérabilité et/ou de dépendance du sujet, de la durée et de la profondeur de la relation entre le

chercheur et le sujet ou encore, du niveau de risques non compensés par les retours de l'étude (Pellegrino, 1995; Richardson, 2004).

D'un point de vue général, les compagnies devront davantage assumer la divulgation d'informations au sujet des risques et des limites de leurs produits à leurs participants tout autant qu'aux professionnels et aux patients qui les utiliseront (Reich, 2000).

2.4.2.3 Répercussions des recherches PGx sur le marché

L'une des inquiétudes concernant la PGx est l'émergence de groupes de médicaments pour lesquels il ne sera pas possible de trouver un marché suffisamment intéressant pour y investir. Les groupes de gens à profil génétique dits « orphelins » se retrouveraient alors sans traitement disponible; tout comme ceux qui sont constitués de « maladies orphelines ». Ces derniers sont des groupes de gens atteints de la même maladie mais dont les variations génétiques impliquées dans la réponse au médicament sont trop diverses et pour laquelle il ne serait pas rentable de développer les médicaments PGx nécessaires à son traitement. Pour résoudre ce problème, il pourrait être intéressant de s'inspirer de mécanismes comme ceux qui sont instaurés aux États-Unis ou au Japon (Thamer, 1998). Dans un souci de justice sociale, cette situation précipitera l'élaboration de mesures législatives.

La stratification des marchés pourrait constituer un second effet de l'implantation d'une médication basée sur la PGx. Certains y voient un moyen de diversifier l'économie des compagnies dans un contexte extrêmement compétitif visant le développement d'un nombre restreint de molécules. D'autres y voient plutôt une perte de profit dans le sens où l'effet de stratification diminuerait l'étendue du marché de chaque entreprise. Or, cela ne permettrait pas de balancer les investissements importants que nécessite la PGx. D'autres encore croient que ce n'est pas de cette stratification des marchés que l'entreprise tirera la majorité de ses revenus. Ceux-ci seraient plutôt générés par la diminution des effets secondaires ainsi que par l'ajout de flexibilité dans les dosages de la médication qui est déjà sur le marché, qui a déjà fait ses preuves et avec laquelle les médecins travaillent actuellement (Goeffrey, 2001; Tollman, 2001). Ainsi, la venue de la PGx sur les marchés ne serait pas nécessairement synonyme d'une réduction du marché des entreprises pharmaceutiques.

Finalement, la répercussion des recherches en PGx s'étendra jusqu'à la question de l'appropriation des résultats qu'elles généreront. En effet, se sont les sujets participants à la recherche qui fourniront l'élément de base qui servira au développement des nouvelles

connaissances. En contrepartie, se sont des investisseurs privés et publics qui permettront la réalisation de ces études, avec l'appui d'une société qui les accueillera et qui en consommera les produits. À qui doit appartenir ces informations? Entre qui doit-on partager les bénéfices qui découleront de ces recherches? Qui devra prendre les décisions se rattachant à ces avancées technoscientifiques? (Knoppers, 2000a-2000b) Il faudra envisager un moyen d'assurer une distribution juste et équitable de ces bénéfices.

2.4.2.4 Normes et législations

La recherche clinique est essentielle au développement du médicament. Cette collaboration entre êtres humains a fait l'objet d'une réglementation normative et législative particulière aux niveaux international⁷, national⁸ et provincial⁹. Avec l'arrivée de l'ère de la génétique et de la génomique, de nouveaux instruments ont été élaborés pour protéger davantage les sujets humains participant à la recherche clinique. Plusieurs instances comme le HUGO, le WHO, l'UNESCO et le RMGA se sont penchées sur la nature de cette information, les recherches qui la génère et les banques qui la conservent¹⁰. Également, certaines instances se sont prononcées directement sur la PGx, comme c'est le cas du Nuffield Council et du WHO¹¹. Cette abondance témoigne de la teneur des préoccupations concernant le génome humain et la place que cette nouvelle science est appelée à prendre dans la société contemporaine. Toutefois, ces instances n'arrivent pas à suivre le rythme effréné de ces nouveaux développements (Issa, 2000). Il sera nécessaire de

⁷ Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunal, Nuremberg Code - Directives for Human Experimentation, *Control Council Law* 1949, 10; 2:181-182; Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale (AMM), Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, *Assemblée générale de l'AMM*, Washington 2002 ; Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) en collaboration avec le World Health Organization (WHO), *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, CIOMS, Genève, révision 2002; UNESCO - Comité International de Bioéthique (CIB), *Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme*, UNESCO, Paris, 11 novembre 1997

⁸ L'énoncé de politique des trois Conseils (1998). *Éthique de la recherche avec des êtres humains*. Ottawa. Accès le 2 décembre 2003, <http://www.nserc.ca/programs/ethics/francais/policy.htm>.

⁹ Ministère de la santé et des services sociaux. (1998) Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique. Accès le 2 décembre 2003, ftp://206.167.52.6/acrobat/f/documentation/1998/98_759.pdf.

¹⁰ Comité d'éthique de l'organisation sur la génomique humaine (HUGO), *Déclaration sur les bases de données en génomique humaine*, HUGO, 2003; World Health Organization (WHO), *Genetic databases – Assessing the benefit and the impact on the human and patients rights*, WHO, 2001; UNESCO - Comité International de Bioéthique (CIB), *Déclaration internationale sur les données génétiques humaines*, UNESCO, Paris, 16 octobre 2003; Réseau de Médecine Génétique Appliquée (RMGA), *Énoncé de principes: Recherche génomique humaine*. Québec : RMGA, version 2003.

¹¹ Nuffield Council on Bioethics, *Pharmacogenetics ethical issues*, Londres, *Nuffield council on Bioethics* 2003; World Health Organization (WHO) - Advisory Committee on Health Research , *Genomics and World Health*, Geneva, 1 Avril 2002,

développer des lignes directrices suffisamment adéquates pour encadrer ces nouvelles recherches. Les exemples des banques de données génétiques (Knoppers, 2003) et des recherches en génétique dans les pays du tiers monde (Cooley, 2001) témoignent de la confusion des différentes normes qui les régissent. Inévitablement, le problème s'étendra au domaine de la pratique clinique qui aura intégré la PGx.

2.4.3 DE LA PGx EN CLINIQUE MÉDICALE

Les implications éthiques de l'application clinique des connaissances PGx s'articulent autour de quatre thèmes majeurs : l'accès à l'information, les tests PGx, les pratiques du médecin et du pharmacien et la disponibilité des médicaments PGx.

2.4.3.1 Accès à l'information

La question de l'éducation des pourvoyeurs de services génétique, des patients et de la population en générale a déjà été abordée à la section 2.2 sur les limites rencontrées par la PGx. L'importance de l'information et de l'éducation dans l'insertion de la PGx dans le système de soins y est mise en relief. La dimension éthique apparaît au moment de choisir ce qui sera communiqué et dans la manière de le faire. Il faut savoir que la réponse à toutes informations sur des risques potentiels, ici associés à la PGx, est déterminée par les conceptions personnelles, d'une part, et la façon dont l'information est présentée, d'autre part (Shaw, 1999). C'est pourquoi il est recommandé par différentes instances nationales et internationales que les individus se soumettant à des tests génétiques aient accès à un conseil génétique¹². L'information devra être indépendante et impartiale afin que les gens puissent vraiment saisir et comprendre le sens de la PGx et de ses implications. À cette fin, elle devra couvrir ce qui concerne la nature de la PGx, les risques et bénéfices qui s'y rattachent, la gestion des coûts et des assurances qui en découleront, les droits et protections des individus ainsi que les retombées de la PGx et de la distinction qui en sera faite par rapport à la génétique.

¹² World Health Organization - Advisory Committee on Health Research (2002). *Genomics and world health*. Genève :WHO; World Health Organization (1997). *Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services*. Genève: WHO. UNESCO - Comité International de Bioéthique (2003). *Déclaration internationale sur les données génétiques humaines*. Paris : UNESCO ; Réseau de Médecine Génétique Appliquée (2003). *Énoncé de principes: Recherche génomique humaine*. Québec : RMGA; Comité Consultatif de l'Ontario sur les Nouvelles Technologies Génétiques Prévisionnelles (2001). *Les services de génétiques en Ontario: Cartographier l'avenir*. Toronto.

Ces conditions prennent un sens particulier alors que les principales sources d'informations sont médiatiques et que leur impartialité et leur qualité sont remises en question. Malgré cela, des études comparant l'information véhiculée dans les journaux scientifiques et publics ont rapporté une faible exagération de la part des médias (Bubela, 2004). Selon Wilcox (2003), ces cas d'exagération sont le fruit de conflits entre responsabilités professionnelles de part et d'autre. Il faudra se questionner sur les responsabilités et les rôles des chercheurs et des journalistes dans la divulgation de l'information.

Le degré d'accessibilité à l'information aura un impact important au moment où des choix de société seront à faire. Par exemple, cela se présentera lorsqu'il faudra élaborer un système de collecte et de conservation des données. Les répercussions de cette accessibilité se rendront jusque dans le privé des rencontres médicales. D'une part, des patients mieux informés seront portés à consulter d'une façon plus adéquate et plus efficace. D'autre part, cette accessibilité contribuant à une plus grande information pourrait stimuler la responsabilisation des individus envers leur propre santé. Il faudra déterminer les limites de cette responsabilité dans l'espace qu'elle partage avec l'État, lui-même responsable de la santé publique. Il faudra aussi s'interroger sur la capacité des individus à prendre ces responsabilités (Lapham, 1996; Holtzman, 2000).

2.4.3.2 Tests PGx

Tout d'abord, il faut savoir que la PGx implique des risques relativement faibles de détecter une susceptibilité quelconque pour une maladie et/ou d'entraîner des dommages psychosociaux, comme une non-paternité par exemple. Contrairement aux tests génétiques, les tests PGx s'intéressent davantage à la relation entre les gènes et la réponse au médicament. Cela diminue les chances de déceler une susceptibilité à développer une maladie, plus rapidement ou non, plus fortement ou non (Buchanan, 2002; Rioux, 2000¹). Par contre, comme les recherches avancent, il devient possible d'associer certains polymorphismes, eux-mêmes liés au métabolisme des médicaments, à la susceptibilité pour certaines maladies ou traits de comportement (McKinney, 2000). Cette prédisposition pourrait se confirmer suite à une exposition à différents facteurs environnementaux et/ou comportementaux. Alors, quoique le problème de l'information secondaire soit moins aiguë que celui rapporté en génétique, il ne doit pas être négligé. Cela, d'autant plus qu'il est impossible de prédire aujourd'hui si des informations supplémentaires pourraient être

apportées par les développements futurs de la recherche. Il faudra porter une attention particulière au choix des marqueurs utilisés dans les tests afin d'éviter les informations collatérales qui pourraient s'y rattacher (Roses, 2000).

Ces considérations, ajoutées à celle du consentement requis pour le test, alimentent actuellement un débat au sujet du statut accordé au test PGx. Certains croient qu'il doit bénéficier d'un statut particulier, tout autant que le test génétique, et qu'un consentement est nécessaire pour s'y soumettre (Hodge, 2004; Human Genetics Commission, 2002). D'autres ne le lui accordent pas. Ils considèrent que le test PGx comporte des risques comparables à tout autre test médical (Nuffield Council of Bioethics, 2003). L'issue de ces échanges aura toutefois des répercussions importantes dans la manière d'aborder le PGx et, par conséquent, dans son insertion clinique. Ce débat se greffe à celui du statut de l'information génétique. Doit-elle être traitée différemment de tout autre information médicale (Knoppers, 2004; Kosseim, 2003)?

Plus concrètement, tout comme les tests génétiques, les tests PGx soulèvent des interrogations quant à leur validité analytique (précision technique) et clinique (puissance prédictive) ainsi qu'à leur sûreté. Les moyens technologiques actuels ne permettent pas de les assurer pleinement. Des études plus poussées, plus imposantes et en collaboration avec d'autres disciplines sont nécessaires pour y arriver. En ce sens, il pourrait être envisagé de demander l'appui de la population afin de développer une cartographie des variations génétiques qui y existent. Cela permettrait, entre autres, le développement de tests plus performants et plus ciblés pour cette population. C'est dans cet esprit que se développent des projets comme celui du *Cartagène*, au Québec¹³. Ultimement, une collaboration entre les régions et les communautés parmi lesquelles la prévalence d'une réponse au médicament varie devrait s'établir afin d'enrichir les connaissances PGx de chacun. L'importance de minimiser les risques de faux-positif ou de faux-négatifs prend toute sa signification dans les répercussions médicales, psychologiques, économiques et sociales que peuvent avoir ces tests pour le présent et le futur des individus. De plus, ces résultats contribueront à la prise de décisions importantes que leur nature probabiliste rend déjà difficile à prendre. Ces considérations prévalent autant pour le patient que pour le médecin qui devra en tenir compte dans son interprétation des résultats puis, dans son jugement

¹³ Génome Québec et RMGA (2004). *Projet Cartagène*. Accès le 20 juin 2004, <http://www.cartagene.qc.ca/fr/>.

médical. Le poids que devraient prendre ces résultats probabilistes dans la balance de la décision clinique suscitera des dilemmes propres à chaque cas.

L'utilisation des tests PGx nécessitera l'élaboration de banques afin de colliger les données personnelles des patients ainsi que les spécimens que chacun aura fournis pour le test. Les éléments problématiques qui se présentent ici sont les mêmes que ceux discutés précédemment dans le contexte de la recherche : consentement, confidentialité et discrimination. Cependant le contexte clinique apporte un éclairage différent sur certains aspects de la confidentialité et de la discrimination.

Pour commencer, la notion de tests PGx est indissociable de celle du consentement. Il s'agit d'un processus qui doit se dérouler de façon libre et éclairée. Il vise à respecter l'autonomie et la capacité d'autodétermination de chaque individu tout en assurant une forme de protection légale aux professionnels. Cependant, certains aspects de ce consentement sont discutables. Premièrement, le degré de liberté nécessaire à ce choix pourrait être compromis advenant le cas où il serait obligatoire de passer un test pour avoir accès à une médication. Deuxièmement, l'aspect éclairé du processus décisionnel est remis en question. En effet, les répercussions des tests PGx sont complexes et ne sont pas encore toutes connues. L'évolution rapide de cette discipline générera de nouvelles connaissances qui pourraient influencer sur la balance des avantages et désavantages du choix de l'individu. Troisièmement, sa pertinence est remise en question dans les cas de risques psychologiques faibles. Ces tests pourraient être comparés à d'autres tests diagnostics largement établis dans la pratique médicale et qui ne nécessitent pas de consentement. Finalement, les dimensions familiale et universelle du génome humain posent de nouveaux défis à la nature du consentement qui est actuellement centré sur l'autonomie de l'individu. L'avènement de la PGx souligne la nécessité de revoir ces concepts afin de sous-peser les droits et devoirs individuels avec ceux des familles, des communautés et même de la société. À ce jour, il n'existe pas vraiment d'étude se penchant sur l'influence qu'aura la PGx dans les relations et les dynamiques internes des familles et des communautés (Issa, 2001).

Ensuite, la confidentialité et la protection de la vie privée sont aussi des éléments à considérer lorsqu'il est question de test PGx. Ces notions deviennent problématiques au moment où l'information fournie par ces tests est inscrite au dossier médical. La nature et la forme qu'elle devrait y prendre sont sujettes à discussion, en clinique comme en recherche. Or, il devient de plus en plus difficile de séparer l'information génétique de l'information médicale en raison de son étroite relation avec la maladie. En ce sens, certains jugent que

les résultats devraient être inscrits tels quels au dossier. D'autres suggèrent plutôt que seule l'interprétation se rattachant à la raison de la consultation y soit annotée afin de protéger la confidentialité du patient. Également, une attention particulière devra être portée aux droits de la famille qui partage la même filiation génétique. Pour le médecin, le dilemme prendra forme entre le respect du droit à la vie privée du patient et la bienfaisance de communiquer l'information à la famille, quand cela peut lui être utile. Ce thème récurant à la pratique de la médecine génétique ne sera que renforcé par l'avènement de la PGx. Pour tenter d'y remédier, un modèle de mutualité entre le patient et le professionnel a été proposé et il tend à se répandre (Knoppers, 2002). Il se base sur un échange visant à encourager le devoir moral du patient à informer sa famille. Dans cet élan, certains auteurs vont jusqu'à ouvrir la propriété de cette information appartenant à la sphère personnelle et familiale à celle de la collectivité; transformant ainsi la prédisposition génétique individuelle en marqueur d'une information publique (Moldrup, 2002). De ce fait, l'information se définirait alors comme un bénéfice public à partager et non plus une propriété singulière (Zimmerli, 1990).

Finalement, les tests PGx comportent des risques de stigmatisation et de discrimination qui doivent être considérés. Ils pourront survenir à la suite d'un bris de confidentialité, d'un accès au dossier médical ou simplement, d'un relevé de factures de prescriptions. L'information PGx d'un individu pourrait contribuer à le catégoriser : comme non-répondant pour certaines classes de médicaments; comme faisant partie d'un sous-groupe génotypique particulier pour lequel il n'y a pas d'arsenal thérapeutique; ou, plus rarement, comme étant susceptible de développer une maladie quelconque lorsque exposé à différents facteurs (Robertson, 2001; Rothstein, 2001). Cela pourrait avoir des conséquences au niveau individuel, en affectant la perception que la personne aura d'elle-même et de son avenir; et au niveau social, en l'associant à un fardeau économique supplémentaire (Wolf, 2001). De surcroît, les questions de stigmatisation et de discrimination relatives à l'emploi et à l'assurance pourraient venir se greffer à cette situation déjà délicate (Moldrup, 2001). Plusieurs instances internationales¹⁴ s'opposent à la discrimination se basant sur les caractéristiques génétiques d'un individu. En ce sens, des

¹⁴ UNESCO - Comité International de Bioéthique (CIB). *Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme*, UNESCO, Paris, 11 novembre 1997; Conseil de l'Europe (CE). *Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Beings with regard to the application of Biology and Medicine*, CE, Oviedo, Avril 1997; Comité d'éthique de l'organisation sur la génomique humaine (HUGO) (2003). *Déclaration sur les bases de données en génomique humaine*, *GE³LS*, 2(1), 004.

normes et des lois ont commencé à être élaborées et adoptées dans différents pays (Clayton, 2003; RMGA, 2003).

Les groupes ethniques et les minorités pourraient aussi faire l'objet de discrimination et de stigmatisation. En effet, il a été envisagé que le développement des connaissances PGx pourrait contribuer à une stratification des populations selon leur appartenance ethnique (voir à la section 2.4.2.2, p. 41). Cela, même s'il a été rapporté que les connaissances PGx offrent des résultats beaucoup plus concluant que ceux qui sont strictement basés sur les différences raciales ou ethniques (Burroughs, 2002; McLoed, 2001). C'est en considérant cette évidence scientifique que certains pensent que l'avènement de la PGx contribuera à mettre l'accent sur le profil génotypique individuel plutôt que sur des informations ethniques ou raciales imprécises (Burroughs, 2002; Weijer, 2004). Cette perspective est intéressante compte tenu de l'actuelle disparité dans l'accès à des soins de santé et de l'état de santé des minorités ethniques et raciales. Ces conditions sont fortement associées à la discrimination, aux tensions psychologiques qui s'y rattachent, à des soins inadéquats ainsi qu'aux conditions de vie difficiles de ces individus (Institute of Medicine, 2002; Sankar, 2004).

Le test PGx, a lui seul, aura des implications éthiques. Or, la nature même de la PGx pourra encourager l'imposition d'un test avant la prescription d'un médicament. Bien que le but premier de cette pratique soit de favoriser le meilleur ratio bénéfice/risque pour les patients, de nombreuses éventualités doivent être envisagées avant d'adhérer à cette pratique. D'une part, il y a la complexité relative au choix du patient qui sera mise en tension avec ce qui lui est accessible. Par exemple, après avoir considéré les avantages et les risques associé au test PGx, le patient pourrait décider de ne pas se soumettre au test. Plusieurs raisons pourront contribuer à cette décision : le patient le refuse; le test est trop dispendieux et ses assurances et/ou le système de santé publique ne le couvrent pas; les dispositifs nécessaires au test ne sont pas disponibles. Ou bien, le même patient pourra avoir décidé de se soumettre au test mais il s'avère que son profil génotypique n'a pas été approuvé pour l'usage du médicament dont il a besoin. Après mûre réflexion, il considère la prise de ce médicament comme sa meilleure option. Comment le médecin devra-t-il composer avec ces situations? Qu'advient-il de ses responsabilités? Ainsi, il pourrait être délicat de rendre une prescription conditionnelle à un test. Des mesures claires devront être établies pour encadrer ces situations dites de « off-labeling » où le médecin devra prescrire sans le test. Cela, tant au niveau de la pratique professionnelle que de celui de l'assurance,

privée ou publique, qui couvrira la médication. Également, dans un contexte international d'accès à des soins de santé, il faudra envisager la possibilité que des pays en voie de développement ne puisse pas absorber les coûts du test et de la médication qui s'y rattache.

D'autre part, advenant l'imposition de tests PGx, il faudra décider des tests qui seront préalables à une médication. Pour cela, il faudra décider de leur potentiel d'amélioration de la santé au niveau des traitements et des moyens de prévention disponibles ainsi qu'au niveau de l'importance que les individus leur accorderont dans leur hygiène de vie. Il faudra également déterminer les critères de sélections et de validité qui seront utilisés pour y arriver. Les instances dirigeantes de la santé publique et de la distribution des soins devront se charger de cette tâche avant même d'introduire les tests PGx en milieu clinique. Non seulement faudra-t-il déterminer quels tests rendre obligatoire mais, également, pour qui et dans quelles situations. Les circonstances de leur utilisation pourront poser problème dans les cas où un traitement classique existe déjà ou bien pour lesquels le temps entre la prescription et le traitement compte. En effet, lors de situation urgente, le médecin sera porté à choisir une médication connue, même si elle comporte un risque plus élevé que la médication PGx. Le seul fait d'avoir à attendre les résultats du test PGx avant de traiter le patient expliquerait ce choix (Freund, 2004). De même, l'imposition du test PGx prend une teneur particulière dans le cas des enfants. En effet, cela pourrait avoir des impacts sérieux sur leur vie en termes de susceptibilité à la maladie et de réponse au médicament.

Le fait de recevoir le meilleur médicament ou encore, de pouvoir prévenir le développement d'une maladie ou d'un comportement pourrait intéresser certains individus. Déjà, des compagnies ont commencé à exploiter cette inclination comme en témoignent l'existence de compagnies et de sites Internet offrant des tests de ce genre (Gollust, 2002 - 2003; William-Jones, 2003). Ces tests ne sont pas encore soumis à des normes de qualité. Toutefois, si ce marché prend de la valeur il deviendra nécessaire d'encadrer de telles pratiques. Compte tenu de la complexité de l'interprétation des tests PGx, certains proposent d'en réserver l'accès aux professionnels qui les prescriront. Du coup, cela assurera l'encadrement de cette pratique (Nuffield Council of Bioethics, 2003). Cependant, la commercialisation de tests PGx permettrait à ceux qui craignent la possible stigmatisation (ou discrimination) rattachée à l'information PGx d'en profiter. En effet, cela exclurait la possibilité que les résultats apparaissent à leur dossier médical. Cependant, l'absence d'un conseil génétique adéquat permettant de saisir la signification des résultats engendrerait des risques psychologiques chez les consommateurs. Par conséquent, ils

pourraient contribuer à la surcharge des services génétiques et donc, à une augmentation des coûts de la santé publique. Alors, la vente libre pourrait être envisageable seulement dans les cas où l'interprétation des résultats du test sera simple et ne comportera pas de risques trop élevés. Un système d'approbation devra être mis sur pied pour assurer ces exigences.

2.4.3.3 Pratiques du médecin et du pharmacien

La transition de la PGx, du milieu de la recherche vers celui de la clinique, exigera une augmentation des standards de soins pour les professionnels qui seront impliqués en partant du moment de la prescription du médicament jusqu'à sa distribution (Rothstein, 2001). Les médecins et les pharmaciens seront particulièrement interpellés.

Le médecin devra agir en tant qu'intermédiaire entre l'industrie pharmaceutique et la population. Il en découlera des responsabilités nouvelles pour les professionnels de la santé. Elles seront directement en lien avec leur capacité à gérer le risque et le probable, à informer leurs patients, à connaître les tests et la médication PGx puis, à les intégrer, à en comprendre les résultats et à les offrir à leurs patients au moment opportun. Ils seront responsables de la bonne utilisation qu'ils en feront au même titre qu'ils sont actuellement en devoir de prodiguer le meilleur traitement à leurs patients et de minimiser les risques. Cette avenue pourrait également contribuer à l'engagement du professionnel à recontacter ses patients lorsque de nouveaux développements PGx pourraient leur offrir de meilleures possibilités de traitement par exemple. Actuellement, il n'existe pas de consensus pour en faire un devoir éthique, déontologique ou légal (Fitzpatrick, 1999; Sharpe 1999).

Ces nouvelles compétences accompagneront le médecin dans des situations délicates où il devra balancer le ratio bénéfices/risques propre à chaque produit PGx dans la situation particulière de chaque patient. Cela, tout en considérant l'aspect économique associé au test et à la médication qui s'y rattache. Également, les tests PGx offriront au médecin l'opportunité de se baser sur leur résultats afin de déterminer quel patient traiter (Adam, 2000). Cet aspect prend un intérêt particulier dans un système de santé aux ressources limitées. En contrepartie, cela expose le professionnel à une décision clinique dont l'argumentaire sera de nature probabiliste et non pas diagnostique. Aussi, la validité des tests, la qualité et la clarté des instructions pour l'interprétation de leurs résultats ainsi que la sécurité des produits que le médecin prescrira prendront une importance particulière pour lui, en regard de son imputabilité et de son professionnalisme. De fait, si la valeur

prédictive du test est suffisamment élevée, offrir le test pourrait devenir une obligation pour les professionnels. Pour éviter des poursuites légales, ils devront adhérer à la pratique du génotypage et du test PGx avant de prescrire un médicament qui comporte des risques de cytotoxicité pour certains sous-groupes de la population (Wolf, 2000).

Pour ce qui est du pharmacien, son rôle s'actualisera au moment de l'achat de la prescription. Il devra être suffisamment informé pour renseigner les individus sur les contre-indications des médicaments PGx, les implications de la prise de ces médicaments ainsi que les différences qui existent entre les anciennes et les nouvelles médications. Également, sa responsabilité s'étendra à la vérification de la prescription du test et de la médication pour le patient. Possiblement, elle pourrait aller jusqu'à prescrire certains médicaments et/ou tests (National Health Service (NHS) of Great Britain, 2000). Certaines associations de pharmaciens voient dans l'avènement de la PGx une occasion de redéfinir la relation entre le pharmacien et son patient (Moffat, 2001). La nature confidentielle associée à l'information PGx entraînera une plus grande responsabilité des pharmaciens cela, d'autant plus que les pharmacies sont souvent organisées en chaînes dotées de registres communs.

Finalement, le développement de ces compétences chez le médecin et le pharmacien prendra une teneur particulière advenant le scénario de la commercialisation des tests PGx

2.4.3.4 Disponibilité des médicaments

Des considérations financières teintent cet aspect de la PGx. La disponibilité des médicaments implique la capacité des industries à financer le développement de médicaments pour le traitement de maladies qui affecte un petit nombre de personnes. Pour cette raison, ces maladies ont été qualifiées d'« orphelines ». Ainsi, certains groupes d'individus pourraient ne pas être considérés comme un marché suffisamment rentable, en nombre ou en complexité démesurée de leur état de santé. Les développements de la science devant être accessibles à tous, cela ouvre la voie à des injustices pouvant aller jusqu'à la discrimination thérapeutique (Rothstein, 2001). Dans le contexte traditionnel du développement du médicament, des programmes gouvernementaux d'aide ont déjà été mis sur pied afin d'aider les entreprises pharmaceutiques qui se consacrent à ces maladies

rare¹⁵. Une extension à l'attention des produits PGx serait à considérer. Compte tenu de l'existence de multiples médicaments traitant les maladies populaires, certains croient qu'ils seront préférés aux nouveaux proposés par la PGx. Alors la technologie PGx trouverait une vocation particulière dans ces cas où peu de médicaments sont disponibles actuellement (Shah, 2004).

L'accès aux médicaments PGx sera aussi source d'enjeux importants. Il faut savoir que ces produits, ainsi que les tests qui s'y rattachent, seront dispendieux, du moins, au début de leur insertion sur le marché (Persidis, 1998). Dépendamment du système qui est en vigueur dans le pays, public ou privé, ce seront le gouvernement et/ou les compagnies d'assurances qui y contribueront par leur système de couverture. La sélection des médicaments couverts dépendra, entre autres, du standard de soins qui se rattachera à un groupe plutôt qu'à la perspective individuelle du patient. Également, elle dépendra du statut accordé à chaque médication. Si elle est qualifiée d'expérimentale ou de non-nécessaire, il est fort probable qu'elle ne sera pas couverte par ces institutions. Il en sera de même pour les tests qui s'y rattachent. Pourrait-il y avoir des formules couvrant le médicament et non pas le test ? Compte tenu de tout cela, les iniquités sociales préexistants risquent d'être exacerbée par cette technologie.

Ces deux aspects conduisent à la question de l'équité dans la distribution des soins de santé. Certains y voient une possibilité de diminuer les disparités sociales qui existent actuellement (Collins, 2003), d'autres, un moyen de les exacerber (Rothstein, 2001). Dans un autre ordre d'idées, certains jugent que les composantes génétiques de la maladie et de la santé auront très peu d'impact sur ces disparités sinon celui de détourner l'attention de leurs véritables causes (Sankar, 2004). En effet, la PGx se concentre sur le profil génétique de chaque individu et, plus elle se développe, plus elle tend à englober chacune des sphères de la santé. En mettant trop d'emphasis sur la recherche de composantes génétiques de la santé et de la maladie, il y a des risques d'entretenir un « déterminisme génétique » au sein de la population. Cela pourrait contribuer à une perception biaisée du règlement des disparités sociales, alors réduite au profil génotypique des personnes. Du coup, cela pourrait contribuer à la négligence de facteurs dont la contribution à la santé et la maladie a déjà été prouvée et d'autres dont les impacts n'ont pas encore été étudiés (Holtzman, 2000; Sankar,

¹⁵ Parlement européen et Conseil des ministres. Régulation (EC) n°141/2000 sur les produits médicinaux orphelins. Accès sur le site officiel de l'Office of orphan drug act au <http://www.fda.gov/orphan/>; Food and Drug Administration . The Orphan Drug Act. Accès le 25 juin 2004, <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm>;

2004). En effet, des facteurs comme le statut socio-économique, la discrimination raciale ou ethnique ainsi que les conditions de vie et de travail sont des déterminants majeurs de l'état de santé des individus (Evans, 1996; Geiger, 2003). Cela pourrait contribuer au développement de situations où un pauvre statut socio-économique est associé à la nature biologique et génétique inférieure des individus qui en font partie.

CHAPITRE 3 : LA RESPONSABILITÉ

3.1 LA RESPONSABILITÉ ET LA PHARMACOGÉNOMIQUE

Ce projet s'articule autour des nouveaux questionnements éthiques soulevés par la PGx. Le rapide développement de la science, le caractère individuel, familial et universel du génome humain ainsi que la nature prédictive des informations devenues accessibles grâce à la PGx questionnent le sens que devra prendre la responsabilité au cœur de cette nouvelle réalité. Le philosophe allemand Hans Jonas (1903-1993) reprend cette observation en regard des développements technoscientifiques dont le mouvement de la génétique fait partie: « ...un chapitre nouveau a commencé qui adresse des requêtes entièrement nouvelles à l'éthique et la met devant de nouvelles tâches dont aucune éthique du passé n'avait eu à s'occuper... »¹⁶.

D'une part, la littérature traitant des questionnements éthiques engendrés par la PGx discute peu des moyens envisagés pour y réfléchir. Jusqu'à maintenant, la démarche méthodologique du principlisme a souvent été employée pour se pencher sur les problèmes éthiques liés ou non à des circonstances impliquant le concept de responsabilité. Afin d'orienter la réflexion éthique, cette approche se base sur les principes de respect de l'autonomie, de bienfaisance, de non-malfaisance (ne pas nuire) et de justice puis, elle s'attarde à en balancer l'importance relative lorsqu'ils entrent en conflit (Beauchamp, 2001). Compte tenu de la pluralité des systèmes moraux dans les sociétés contemporaines, ces principes n'ont pas fait l'objet d'une justification théorique; ils sont plutôt considérés comme des principes généraux auxquels toute personne moralement préoccupée devrait adhérer. Ils servent ainsi de justification et de référence éthique (Durant, 1999). Selon ce mode de raisonnement, l'autonomie est un concept clé qui permet d'envisager la relation s'établissant entre le professionnel et son patient selon un angle contractuel (Messer, 2004). Bref, cette approche principliste offre des pistes pertinentes au processus de réflexion sans toutefois pouvoir y contribuer suffisamment. En effet, la tendance individualiste de cette approche s'oppose au contexte interpersonnel, familial et communautaire qu'engendre la génétique et la génomique. Les tensions existant entre les différents principes se distendent d'une façon particulière devant cette complexité (Cleret de Langavant, 2001, Hunter,

¹⁶ Jonas, H. (1991). De la gnose au principe responsabilité. *Esprit, Nouvelles responsabilités*, 8.

2001). Il faut donc envisager d'autres avenues afin de nourrir les débats que suscite l'avènement de l'information génétique et PGx dans la société contemporaine.

D'autre part, la notion de responsabilité est fortement associée à l'édifice moral; selon Lévy-Bruhl (1885), elle constitue l'une de ses bases. Son existence implique également d'autres principes comme ceux de la liberté, de la volonté, de la justice, de l'engagement et du devoir. La responsabilité n'étant pas un fait, mais une idée, son sens et sa définition ont évolué avec le temps, en étroite relation avec les mouvements historiques et idéologiques des sociétés du monde.

Les deux prochaines sections aborderont le thème de la responsabilité en s'inspirant largement des notes de cours de Hubert Doucet¹⁷, bioéthicien et professeur à l'Université de Montréal. Puis, cette notion sera située à l'intérieur des questionnements suscités par la PGx.

3.2 LES ORIGINES DE LA RESPONSABILITÉ

La notion de responsabilité existe depuis les fondements du droit romain où la réparation était exigée suite à un préjudice. Ce dernier naissait de la rupture de l'équilibre établi dans la juste répartition des biens entre les familles et la réparation consistait à le réduire. Ainsi, le système était sans égard à la faute; la sanction morale en regard d'un acte posé n'existait pas. Depuis le terme latin « responderere », qui signifie se tenir garant, le concept a évolué vers les premières mentions qui en sont faites dans la langue française, au treizième siècle après Jésus-Christ. Elles sont liées à l'adjectif « responsable » qui relève de l'acte de répondre. Entre temps, dans sa quête des fondements de l'agir humain, Augustin (354-430) reconnaît l'être humain comme être pleinement responsable pouvant consentir ou refuser selon l'arbitre de sa volonté.

Plus tard, David Hume (1711-1776) se penche également sur le bon et le mauvais en accordant une valeur à l'acte selon le plaisir ou le déplaisir. Il base la loi sur un système de récompenses et de punitions. Parallèlement, la définition du concept de responsabilité s'est affinée et le terme « responsabilité » a vu le jour en 1787 sous la plume d'Alexander Hamilton pour le journal *The Federalist*. Dans les mêmes années, Emmanuel Kant (1724-1804) définit l'être humain comme un être libre par la responsabilité qu'il a de ses actes

¹⁷ Doucet, H. (2003). Notes pour le cours THL-6510 : *Le thème de la responsabilité dans l'éthique contemporaine*, Université de Montréal, Session d'hiver; Doucet, H. (2002). Soins de santé et responsabilité de quelques enjeux contemporains. Texte de cours en éthique pour les résidents en médecine. Université de Montréal, 1-15.

passés et des conséquences qui en découlent. C'est ainsi que la notion d'imputabilité en regard d'une action est introduite. Elle existe alors aux niveaux moral et juridique. Pour John Stuart Mill (1806-1876), cette imputabilité, indissociable de la responsabilité d'un acte, est liée à la punition. Alors, pour agir de façon moralement responsable, il fallait avoir l'idée de la punition.

Tout au long de son histoire, la responsabilité a davantage été associée à l'aspect rétroactif de l'agir humain et des ses conséquences. Cette perception transparait au cœur même des différentes responsabilités juridiques, civiles et déontologiques qui ont cours dans la société contemporaine. Outre cela, il est possible d'observer l'émergence d'un nouveau type de responsabilité dans les sociétés actuelles: la responsabilité morale prospective. Cette dernière continue de modeler le concept de responsabilité et l'ouvre à de plus larges horizons. C'est dans un objectif de circonscription, et non pas de négligence, que cette étude se concentrera sur la responsabilité morale et éthique plutôt que sur les responsabilités associées aux systèmes juridique et professionnel.

3.3 LA RESPONSABILITÉ CONTEMPORAINE

L'époque contemporaine apporte avec elle une réalité nouvelle que l'être humain n'a jamais rencontrée auparavant. La rapide croissance des technologies et du savoir lui a permis non seulement de contrôler son environnement et son propre organisme mais, également, de pouvoir les modifier. Des exemples partant de Hiroshima jusqu'au clonage possible de l'être humain, en passant par les organismes génétiquement modifiés et la détérioration de l'environnement, témoignent de ce pouvoir. Ces développements remettent en question la relation que l'être humain a envers ses semblables et la nature qui l'entoure. C'est que, là où l'impact de la technologie classique avait une finalité, le progrès scientifique moderne apporte un prolongement et une continuité dans le temps à la technique, ce qui génère un potentiel destructeur pour l'humanité et l'environnement qui les porte. Cette prise de conscience et l'angoisse qu'elle suscite apportent avec elles, d'une part, une responsabilité de maintenir ce capital essentiel à la survie de l'espèce humaine. Cela implique qu'il y aura des choix à faire et, incidemment, des renoncements dont l'élaboration de cette responsabilité devra tenir compte lorsqu'elle voudra interpréter le bien-être global du genre humain. D'autre part, elle rappelle l'écart existant entre l'esprit humain et le milieu qui l'entoure, élément que la science a pour but d'expliquer. Ainsi, la nouvelle responsabilité sera appelée à considérer deux types de connaissances: les causes

physiques et les fins humaines. Le premier concerne l'opportunité que la science offre d'explorer le plus de conséquences futures possibles que pourraient engendrer les actes humains des suites d'un enchaînement de cause à effet particulier. Le second se rattache davantage à la pensée par l'élaboration d'une image de l'être humain qui l'engage moralement et qui est pressentie comme étant confiée à la garde de tous et chacun dans la continuité de l'histoire (Doucet, 2003). C'est donc à la naissance d'une responsabilité à caractère prospectif qu'assiste l'époque contemporaine. Ainsi, un individu doit répondre d'un acte présent et de ses conséquences futures qui mettent en cause d'autres êtres humains. Cette dernière s'impose à la mesure de l'ampleur des conséquences envisageables qu'il est possible de lui attribuer.

Quatre figures de proue ont contribué à son émergence. Les visions, parfois convergentes parfois divergentes, de Max Weber (1864-1920), Hans Jonas (1903-1993), Emmanuel Lévinas (1905-1995) et Paul Ricoeur (1913-) ont nourri la représentation contemporaine de ce qu'est la responsabilité.

Marx Weber est l'un des fondateurs de la sociologie moderne qui a consacré sa carrière à des champs aussi diversifiés que la sociologie, la politique, le journalisme, l'économie et le droit. Il discute d'un monde où la rationalisation et l'intellectualisation croissantes ont contribué au désenchantement du monde; et où la désagrégation progressive du christianisme suscite l'émergence d'une pluralité de valeurs, ce qui crée un certain désarroi au sein des sociétés occidentales habituées aux normes d'un système monothéiste. Au cœur de tout cela, cette même capacité intellectuelle confère à l'être humain un savoir qui lui donne un grand pouvoir d'action et, inévitablement, une possibilité accrue de détruire. De ce portrait, il distingue deux possibilités pour en arriver à vivre avec cette réalité contemporaine : l'éthique de la conviction et celle de la responsabilité. La première vise la poursuite inconditionnelle d'une fin qui, quoique que très versée dans le dévouement, peut occasionner un manque de contact avec la réalité possible et, parfois, conduire vers une intolérance, voire un fanatisme, qui pourrait être dangereuse. La seconde éthique proposée se penche sur l'agir humain en axant sur les moyens disponibles, les conséquences et les résultats possibles d'une telle entreprise, de façon à être le plus efficace et le plus rationnel possible dans une situation donnée (Freund, Encyclopédie universaliste). Il s'agit d'évaluer la portée des actes à poser dans la quête d'un résultat final, tout noble soit il, afin de déterminer s'il doit être poursuivi. L'approche de la responsabilité proposée par Weber est d'ailleurs très appropriée pour le secteur politique. Ainsi, le politicien

responsable pourrait être amené à sacrifier ses convictions au profit d'une finalité aux conséquences plus favorables pour le bien de tous. Ces deux éthiques peuvent sembler disparates mais Weber les réunit au cœur d'une action pleine pour laquelle la responsabilité du sujet est mise au service d'une conviction (Freund, Encyclopédie universaliste).

Pour sa part, le philosophe Hans Jonas élabore un concept responsabilité qu'il centre au cœur de l'éthique, contrairement à l'éthique classique qui lui préfère d'abord l'amour et le respect. Considérée comme un outil de médiation éthique, sa vision de la responsabilité prend racine entre les notions de liberté humaine et de la teneur en valeur de l'être (Doucet, 2003). Il discute d'une responsabilité qui émerge de la vulnérabilité et de la fragilité du genre humain, de son existence et de la nature mise en cause par les développements biotechnologiques actuels : «...éthique d'aujourd'hui qui se soucie de l'avenir et entend le protéger pour nos descendants des conséquences de notre action présente »¹⁸. Il s'agit là d'une forme de responsabilité tournée vers les générations futures qui doit être assumée collectivement et qui doit prendre en compte la continuité historique de l'être humain. Basée sur le devenir des choses, elle est proportionnelle à l'expansion que pourraient prendre les conséquences d'actes posés dans le moment présent. C'est d'ailleurs de cette éthique qu'émerge le principe de précaution qui est aujourd'hui reconnu à travers le monde. Ce principe d'action dans l'incertitude se concrétise au moment où existent des doutes sur l'existence d'un dommage sérieux ou irréversible pour le vulnérable, que ce soit la société, l'humanité ou l'environnement. Alors, il n'est pas sage d'attendre la pleine démonstration du dommage avant d'intervenir. Ces réflexions ont porté Jonas à poser les assises d'une éthique du futur qui se concrétise aujourd'hui dans un souci pour demain et qui, en ce sens, vise l'exploration de ce qui convient pour l'être humain ainsi que de ce qu'il ne doit pas être. La dualité et l'écart qui existe entre les mondes du matériel, du naturel, et de la conscience, de l'esprit humain, fait partie de ce processus. Elle présuppose que l'agent responsable a un pouvoir d'action et ce dernier est fortement associé au savoir dans les sociétés modernes. Cette situation sous-entend une inégalité entre les sujets responsables et vulnérables qui conduit vers une obligation non-réciproque de l'un envers l'autre. Ainsi, Jonas tente de renverser le pouvoir en devoir et en responsabilité.

Emmanuel Lévinas, également philosophe, propose une forme de responsabilité davantage tournée vers l'autre dans la mesure où il centre sa pensée de l'éthique sur

¹⁸ Jonas, H. (1998). *Pour une éthique du futur*. Paris : Rivage poche, 69.

l'expérience primordiale de la responsabilité pour autrui. Dès lors, l'attention est portée sur l'initiative de l'autre, ce visage qui interpelle et qui demande et d'où naît l'injonction éthique : « Dès lors qu'autrui me regarde, j'en suis responsable, sans même avoir à prendre de responsabilité à son égard; sa responsabilité m'incombe »¹⁹. Il s'agit là d'une élection non encore assumée à laquelle il faut obéir, avant même de prendre conscience de cet ordre. Dans cette optique, la liberté n'est pas pensée comme étant associée à l'autonomie de l'individu. Elle est plutôt envisagée comme étant conditionnelle à la responsabilité puisque le seul regard de l'autre la commande, avant même d'avoir pu être choisie. Selon Lévinas, c'est cette hétéronomie qui, au lieu d'être une forme d'asservissement, est à la base de la dignité du sujet. Ainsi, autrui est au centre des préoccupations éthiques puisque c'est son visage qui questionne le droit d'être du sujet et qui, pour ainsi dire, le fait naître en tant que sujet. C'est sous les traits de cette extériorité que la notion d'infini est introduite à l'idée de responsabilité immédiate envers autrui. De plus, cette responsabilité ne peut pas être transférée à personne d'autre; elle fait du sujet l'otage de cet autre qui l'interpelle. Cette réflexion souligne un contexte d'asymétrie incontournable qui se rattache à la naissance de cette relation éthique. Cette façon humaniste d'aborder la responsabilité tranche dans le contexte contemporain où l'attention est centrée sur l'individu libéral. En fait, cette vision par laquelle l'autre devient plus « intime à moi que moi-même » apporte un nouvel éclairage à la notion de subjectivité en la décrivant comme accueil de l'autre ce qui a des répercussions sur les notions du langage et de la raison (Greish, Encyclopédie universaliste).

Pour ce qui est de Paul Ricoeur, sa vision de la responsabilité fera l'objet du prochain chapitre. Brièvement, il faut savoir que la pensée de Ricoeur est animée par le désir de comprendre ce qu'est l'agir humain. Il construit sa réflexion éthique sur une base triangulaire comprenant les sujets : *Je*, *Tu* et *Il*. Il s'interroge sur la responsabilité de *Je* alors qu'il entre en relation avec *Tu* dans un contexte organisationnel et institutionnel particulier personnifié par le *Il*. Il situe cette responsabilité à deux niveaux, moral et éthique. Ainsi, la responsabilité, d'une part, se rattache à la norme, la morale et la loi et, d'autre part, elle est imposée par l'autre vulnérable. Dans le même ordre d'idée, il envisage une forme nouvelle de responsabilité qui tient compte de la vulnérabilité des générations humaines futures et de leur habitat terrestre : «...plus délibérément prospective, en fonction

¹⁹ Lévinas, E. (1982). *Éthique et infini*. Paris : Fayard, 102.

de laquelle l'idée de prévention des nuisances à venir s'ajouterait à celle de réparation des dommages déjà commis »²⁰.

Finalement, la responsabilité contemporaine s'inspire davantage d'une logique tournée vers l'autre et vers le futur. D'abord, elle concerne les conséquences de l'agir humain qui affectent un être ou, une communauté ou, une génération. Ensuite, elle reconnaît la vulnérabilité de cet être, communauté, génération qui a alors une exigence envers l'individu responsable. Elle est proportionnelle à la puissance de l'individu responsable ainsi qu'à l'extension de ses effets dans le futur (Doucet, 2003). La nature périssable de l'être humain, alliée avec l'incertitude de la portée des conséquences d'un choix, suggère une dimension de mesure, de retenue et, parfois même, d'abstention de l'action envisagée. Finalement, on pourra dire que l'essence de la responsabilité, autrefois centrée sur des notions de réparation et de punition, s'est ouverte à la prévoyance et la prudence (Delfosse, 1997). Il s'agit d'une morale de la responsabilité qui n'est plus consécutive à un acte mais qui en est plutôt à la source (Métayer, 1997).

3.4-DE LA RESPONSABILITÉ À LA RESPONSABILISATION

Une fois les notions de responsabilité bien situées dans le contexte historique, il est possible d'en cerner les limites. D'une part, la notion classique de la responsabilité associée à l'imputabilité expose les individus à vouloir retenir certaines actions afin de se dérober à la responsabilité, se soustraire carrément à la responsabilité d'un acte commis ou encore, se retrancher derrière l'irresponsabilité de l'inconscient (Desbons, 2004). Ajouté à cela, survient le contexte institutionnel doublé de la socialisation du risque qui a dilué la responsabilité individuelle dans celle de la collectivité. Le résultat est que chacun s'en remet à la société et la conscience d'une certaine responsabilité en regard des conséquences d'un acte s'en retrouve dissoute. D'autre part, la nature prospective de la responsabilité, héritage contemporain, confronte l'agent humain à deux situations opposées : soit il ignore les conséquences futures, soit il prend en charge toutes les conséquences possibles de son action et, conséquemment, se trouve incapable d'en assumer la charge entière. Entre ces extrêmes de la prise ou de l'évitement entier des responsabilités, il doit exister une autre voie.

²⁰ Ricoeur, P.(1995). *Le concept responsabilité*. Tiré de « Le juste ». Paris : Éditions ESPRIT, 65.

C'est en ce sens que des auteurs tels Desbons et Ruby (2004) ont voulu envisager la responsabilité d'un autre point de vue, en l'ouvrant à l'altérité d'autrui : « ...une autre interprétation de la question de la responsabilité qui porterait moins à valoriser la responsabilité que des processus de responsabilisation permanents de chacun à l'égard du rapport intrinsèque à l'autre »²¹. Cette idée de responsabilisation en tant que processus de réflexion « par et avec les autres »²² recouvre les notions d'imputabilité et d'apprentissage dans un contexte de solidarité humaine. De cette manière, la responsabilité est abordée, non pas en regard de ce qui attribué à l'individu, mais plutôt sous l'angle d'une responsabilisation réfléchie sous le signe de l'individualité, d'un travail sur soi en regard de son rapport à autrui. Il s'agit donc de partir du concept d'une responsabilité individuelle acquise et, par un exercice de responsabilisation, de l'amener à se constituer dans la médiation avec autrui, vers une forme de responsabilité partagée. De cette manière, il devient possible de jeter des ponts entre les sphères individuelle et le collective. L'échange collectif qui s'en suit est le fruit d'une obligation que l'individu se donne à lui-même visant la discussion, la construction d'un savoir en commun et l'action telle que voulue par la société; cela, sans imposition ou contrôle venant de l'extérieur. Puisqu'il n'existe pas de vérité absolue et intemporelle, cet exercice lié au vivre-ensemble d'une collectivité doit sans cesse se renouveler afin de tendre vers un monde juste. C'est ici que le qualificatif de « processus » de responsabilisation prend tout son sens (Desbons, 2004).

Cette perspective, qui est de plus en plus considérée par les chercheurs, est également pertinente au contexte de cette étude qui veut se pencher sur les enjeux éthiques suscités par l'avènement d'une nouvelle discipline, la PGx. En effet, son insertion au sein de la société contemporaine ainsi que dans la pratique de la médecine aura des impacts tels, que des choix de société seront à faire : tous et chacun seront interpellés par ces modifications. Comme il a été discuté précédemment, la richesse des nouveaux pouvoirs que la connaissance de la PGx confèrera à ses détenteurs apportera son lot de nouvelles responsabilités. Ces dernières devront être partagées parmi les différents acteurs de la société et le processus de responsabilisation offre la possibilité d'envisager cette tâche dans une optique collective. Il s'agit là d'une manière intéressante d'aborder les responsabilités qui émergeront de la réalité PGx. Le fait d'envisager des possibilités qui ne sont pas encore concrétisées abonde dans le sens des principes de la prudence et de la précaution, tels

²¹ Desbons, D., Ruby, C. (2004). *La responsabilité*. Paris : Éditions Quintette, 38.

²² Desbons, D., Ruby, C. (2004). *La responsabilité*. Paris : Éditions Quintette, 39.

qu'introduits par Jonas. C'est dans cette optique double de participation à la discussion collective et de précaution que sera abordée la question des responsabilités de chacun au cœur de la relation du médecin avec son patient, du chercheur avec son sujet de recherche, de l'individu avec la santé et des compagnies pharmaceutiques avec la société et l'humanité. Pour y arriver, ce projet de recherche s'inspirera de la pensée de Paul Ricoeur sur la responsabilité. Il en sera question au prochain chapitre.

CHAPITRE 4 : LE CADRE D'ANALYSE

4.1 INTRODUCTION À LA PERSPECTIVE RICOEURIENNE

Afin d'explorer l'essence de la responsabilité contemporaine, ce projet d'étude s'inspirera de l'œuvre de Paul Ricoeur. Tel que vu au chapitre précédent, avec Max Weber, Emmanuel Lévinas et Hans Jonas, ce philosophe a grandement contribué à réfléchir sur une des dimensions de la responsabilité qui est davantage associée à l'éthique.

Pourquoi le choix s'est-il arrêté sur Paul Ricoeur? Parce que, premièrement, le regard que porte Ricoeur sur la responsabilité s'applique davantage au moment et aux pratiques actuels, contrairement à Jonas, par exemple, qui discute d'une forme de responsabilité davantage tournée vers les générations futures. Cet élément est important dans le contexte naissant de la génétique et, plus particulièrement, de la PGx auquel la société est confrontée maintenant. Deuxièmement, l'esprit dialectique de Ricoeur tente d'articuler des pensées et des visions qui peuvent paraître opposées au premier regard. Cette forme de pensée est pertinente au contexte que fait naître la génétique dans la pratique médicale. Par exemple, le professionnel a une responsabilité déontologique que la nature particulière du génome humain et des risques qui s'y rattachent confronte à une responsabilité plus humaniste associée à la rencontre clinique. Troisièmement, compte tenu du caractère incertain et des risques qui sont associés aux biotechnologies, les prises de décisions qui s'y rattachent sont délicates. Se pencher sur des problèmes relevant de la bioéthique, tels le possible devoir de recontacter un patient ou encore l'obtention d'un consentement libre et éclairé, exige la participation d'experts de différentes disciplines ce qui complexifie l'exercice du jugement. Ricoeur propose un jugement prudentiel, ou une sagesse pratique, qui pourrait être intéressant dans ce contexte qu'il considère comme générateur d'un « ...changement de la portée de l'agir humain »²³. Tous ces éléments transparaissent dans la vision de la responsabilité de ce philosophe et la rendent appropriée pour alimenter la réflexion éthique contemporaine au sujet de la génétique et, plus particulièrement, de la PGx. Les deux prochaines sections sur sa vie et sa pensée philosophique permettront de le mettre en relief.

²³ Ricoeur, P. (1991). « Postface ». Dans, Lenoir, F., resp. *Le temps de la responsabilité*. Paris : Fayard, 252.

4.2 SA VIE

Afin de mieux saisir l'évolution de la pensée de Paul Ricoeur, un survol sera fait de sa vie, de sa carrière et de ses œuvres. Cet exercice permettra de s'imprégner de l'esprit du philosophe et de mieux comprendre sa vision de la responsabilité afin d'alimenter de façon adéquate la réflexion éthique engendrée par l'avènement de la PGx.

4.2.1 ENFANCE ET JEUNESSE

Paul Ricoeur est né à Valence le 27 février 1913. Lui et sa sœur aînée se retrouvent orphelins dès leur jeune âge. Ils vont vivre avec leurs grands-parents puis, avec une tante célibataire. Enfant bagarreur mais qui aime beaucoup lire, il verra son intérêt pour la philosophie poindre dès le lycée. Ses études universitaires iront dans le sens de cet intérêt académique. Ce dernier sera également stimulé par les rencontres de philosophie organisées par Gabriel Marcel, son amitié avec lui ainsi que celle avec Emmanuel Mounier, fondateur de la revue *Esprit*. D'ailleurs, après la guerre et plus tard dans sa vie, cette publication deviendra son «...lieu collectif d'identité intellectuelle...»²⁴. Il profite également de ces années pour s'engager dans un mouvement de christianisme social où il fait la connaissance de André Philip, un homme de carrière politique exceptionnelle. Ces années furent entrecoupées de plusieurs décès dont ceux de ses grands-parents et de sa sœur. Un moment heureux survient cependant en 1935, année où il se marie avec Yvonne Lejas. Survient alors la guerre et il est mobilisé par son pays. Il est fait prisonnier en Allemagne et sa captivité durera cinq années, jusqu'en 1945. Ces années ont été profitables pour le philosophe puisqu'elles lui ont permis de lire Karl Jaspers, d'écrire un livre sur lui avec la collaboration de Mikel Dufrenne, *Karl Jaspers et la philosophie de l'existence*, et de commencer à traduire un livre de Husserl, *Ideen I*, tous deux philosophes allemands. C'est de là que naît son penchant pour la phénoménologie allemande. Aux suites de sa libération, il occupe un poste de professeur durant trois ans dans la petite ville du Chambon. Tranquillement, il se remet de son incarcération et il en profite pour terminer la traduction de Husserl. Il découvre également les auteurs Hegel, Kierkegaard et Weil. C'est à eux qu'il doit la présence d'une exigence politique et d'un sens de l'État dans ses propres travaux.

²⁴ Dosse, F. (2001). *Paul Ricœur Le sens d'une vie*. Paris : La Découverte, 57.

4.2.2 CARRIÈRE

De 1948 à 1981, Paul Ricoeur est successivement professeur aux universités de Strasbourg, Sorbonne, Paris X-Nanterre et Chicago. Il est également nommé directeur de la *Revue de métaphysique et de morale* ainsi que président de l'Institut International de Philosophie. Tout au long de sa carrière, il a produit plusieurs livres et de nombreux autres écrits et conférences qui ont évolué avec sa propre réflexion philosophique. Malgré une diversité évidente, ses œuvres témoignent de l'une de ses grandes préoccupations : l'unification de pensées, d'idées ou de logiques qui peuvent paraître conflictuelles à première vue. Selon François Dosse (1997), elle est à la base de son geste philosophique.

Intéressé par l'agir humain, Paul Ricoeur porte ses réflexions sur la culpabilité, et le mal moral. Cela lui inspire, en 1949, la création de l'ouvrage *Le volontaire et l'involontaire* puis, il défend sa thèse *Philosophie de la volonté* en 1950. Par la suite, sa pensée s'intéressera davantage à l'historicité puis, au symbole et au récit, à la fonction poétique. C'est de ces réflexions, doublées d'une approche phénoménologique à laquelle Ricoeur a greffé celle de l'herméneutique, que naissent, en 1960, *L'homme faillible* et, en 1963, *La symbolique du mal*. Ce changement méthodologique marque d'ailleurs un point tournant dans l'évolution de sa pensée. Entre autres, il est le fruit de son exploration du structuralisme et de l'œuvre freudienne à laquelle son intérêt pour la dualité de l'inconscient/conscient l'avait conduit. Dans sa démarche philosophique, il accorde beaucoup d'importance à l'ouverture vers d'autres champs d'études : « Je reconnais d'abord que la philosophie ne survivra qu'au prix d'un dialogue étroit avec les sciences humaines; la période du splendide isolement est terminée »²⁵. En 1965, il publie ses travaux sur Freud dans l'essai *De l'interprétation. Essai sur Freud*. Cette publication entraîna une polémique alors que l'auteur avait faussement été accusé de plagiat. Il en subit une marginalisation parmi la communauté intellectuelle française qui dura jusque dans les années 1980.

Dans les années 1970, son intérêt pour l'herméneutique du symbole passe à celui du texte. C'est dans cet état d'esprit, doublé des influences de la pensée réflexive française, de la philosophie allemande et de la philosophie analytique anglo-saxonne, qu'il produit : *La métaphore vive* (1975), *Temps et récits (I-II-III)* (1980-83), *Soi-même comme un autre* (1990). Par ces œuvres, il articule les approches analytique et herméneutique de l'action

²⁵ Ricoeur, P. (1971). « *Le philosophe* ». *Bilan de la France : 1945-1970*. Colloque de l'Association de la presse étrangère. Paris : Plon, 57.

d'une façon telle que, tranquillement, le texte passe à l'action. La publication de 1990 est considérée comme sa pièce maîtresse par laquelle l'auteur revisite son parcours réflexif à la lumière des acquis qu'il y a progressivement fait. Olivier Mongin (1994) le commente en ces termes : « Ce livre est le massif à partir duquel il devient possible de comprendre la signification des nombreuses voies détournées empruntées auparavant »²⁶. Toute sa vie, Ricoeur manifeste un intérêt, et parfois s'engage, pour des sphères autres que la philosophie telles que les institutions politiques, universitaires et juridiques. En 1995, cela le conduira à la rédaction d'un autre ouvrage : *Le juste*. Encore aujourd'hui, il demeure impliqué dans différents champs d'activité.

En résumé, ce philosophe français est, aujourd'hui, universellement reconnu comme l'un des grands penseurs de notre époque. La richesse et la diversité de sa carrière ont fourni un apport considérable à la philosophie contemporaine tout autant qu'à l'humanité dans ses structures sociales, politiques, juridiques, scientifiques, théologiques et universitaires.

4.3 LE CENTRE DE SA RÉFLEXION

Le thème qui intéresse cette étude est celui de la responsabilité. Il est abordé à plusieurs reprises dans l'œuvre de Ricoeur. En effet, il a écrit des textes discutant précisément de ce concept : « Le concept de responsabilité. Essai d'analyse sémantique », dans *Le Juste* (1995), « Postface », dans *Le temps de la responsabilité* (1991). Toutefois, il faut savoir que la responsabilité ne constitue pas l'élément fondateur de sa pensée, contrairement à des auteurs comme Jonas ou Lévinas. Cet élément se situe davantage dans l'élucidation des fondements de la philosophie morale et de ses conditions de possibilité (Doucet, 2003).

C'est pourquoi une brève esquisse de la pensée de Paul Ricoeur sera exposée. Elle est d'ailleurs essentielle à la bonne compréhension du sens qu'il donne à la responsabilité au sein de son œuvre puisqu'elle constitue un ensemble qui a fait l'objet de *Soi-même comme un autre* (1990).

²⁶ Mongin, O. (1994). *Paul Ricoeur*. Paris: Éditions du Seuil, 164.

4.3.1 D'UNE PETITE ÉTHIQUE

D'abord, il faut rappeler que, tout au long de son parcours philosophique, la pensée de Ricoeur est animée par le désir de comprendre ce qu'est l'agir humain : « On peut dire que l'ensemble de ces études a pour unité thématique *l'agir humain*, et que la notion d'action acquiert, au fil des études, une extension et une concrétion sans cesse croissantes »²⁷. Pour ce faire, il construit sa réflexion sur une base triangulaire comprenant les sujets : *Je*, *Tu* et *Il*. Il s'interroge sur la responsabilité de *Je* alors qu'il entre en relation avec *Tu* dans un contexte organisationnel et institutionnel particulier personnifié par le *Il*. Le sujet *Je* est un sujet libre qui atteste de sa liberté par sa capacité d'agir, capacité qui apporte avec elle la tristesse de l'inaccompli, de l'écart entre le désir et sa concrétisation. Le sujet *Tu* est un alter ego du *Je* et il le requiert pour qu'advienne sa liberté qui est semblable à la sienne. À ce moment, la liberté du *Je* peut entrer en conflit avec celle du *Tu*. Le sujet *Il* est le théâtre de la relation où il agit en tant que référant commun dans la médiation de l'opposition des libertés des sujets *Je* et *Tu*. Ainsi, l'éthique naît de la relation entre le *Je* et *Tu* en ouvrant le sujet à l'existence d'une pluralité et d'une altérité. C'est au moment où le *Je*, animé de l'intention éthique d'une vie bonne, est interpellé par l'autre, cet autre pour qui les mêmes souhaits de vie heureuse font le souci du *Je*, que la démarche éthique prend forme, au cœur même de la dialectique du soi et de l'autre que soi. La morale, quant à elle, se présente sous les traits du *Il* en tant que soutien et moyen de tendre vers une visée éthique. Pour ce faire, elle se déploie sous l'exigence de la norme et sous le respect du principe d'universalité. Cet objet de déontologie est le fruit d'un processus initié dans la visée d'une vie bonne du *Je* alors qu'il entre en relation avec *Tu* qui demande. Cette relation trilogique se définit globalement comme étant un souhait de vivre bien, avec et pour les autres, dans des institutions justes (Ricoeur, 1990). Partant de l'estime de soi, la sollicitude du sujet pour l'autre se manifeste dans l'amitié qui, elle-même, instaure une relation empreinte de mutualité et de réciprocité ouvrant la voie à la notion plus institutionnelle de justice. Ainsi, Paul Ricoeur utilise ce modèle triangulaire pour expliquer la distinction qu'il fait entre l'éthique et la morale; élément essentiel à la compréhension de sa vision de la responsabilité.

Selon Ricoeur, la responsabilité peut avoir deux composantes, l'une morale et l'autre éthique. La première est relative à la responsabilité professionnelle, aux devoirs et

²⁷ Ricoeur, P. (1990). *Soi-même comme un autre*. Paris : Éditions du Seuil, 31.

obligations qui se rattachent à ladite profession. Ce type de responsabilité rétroactive est déjà bien connu. Il comprend la notion d'imputabilité, notion que Ricoeur a associée à la morale. La deuxième composante se dessine à l'issue d'un glissement de la première, qui s'attarde aux effets d'une action sur autrui et qui est de nature morale, vers une responsabilité qui a l'autre pour objet et qui est de nature éthique. Par conséquent, cette responsabilité s'établit entre l'individu responsable et celui qui subit l'action. De cette manière, Ricoeur lie la responsabilité au fragile et au vulnérable (Ricoeur, 1995). Au premier regard, ces deux composantes, éthique et morale, semblent être en opposition mais, Ricoeur y voit plutôt une possibilité d'enrichissement mutuel : « ...l'impératif «nouveau» de responsabilité formulé par Hans Jonas ne se substitue pas à l'idée classique de responsabilité au sens d'imputation mais, en la précisant et en l'enrichissant, la porte à la rencontre des mutations de l'agir humain à l'âge de la technologie »²⁸.

La nature de cette responsabilité s'étale des actes passés qui, sans qu'il en soit l'auteur, affectent l'agent qui les assume comme siens; à ceux qui surviendront dans le futur, à titre de conséquences inhérentes aux actes posés dans le moment présent et risquant d'excéder le projet initial. La responsabilité de l'agir présent se trouve donc à la jonction du rétrospectif et du prospectif, sous le couvert d'une permanence dans le temps : « Se tenir responsable maintenant, ..., accepter d'être tenu pour le même aujourd'hui que celui qui a fait hier et qui fera demain »²⁹.

Par la facette prospective de la responsabilité, l'auteur étend la notion de vulnérabilité au futur de l'être humain et de son environnement. Cela lui confère alors une portée illimitée dans le temps; aussi loin que l'extension de la portée des pouvoirs humains pourra avoir (Doucet, 2003). Ricoeur exprime cette réalité sous la forme d'une trilogie : « pouvoirs-nuisances-responsabilité »³⁰. Cette qualité prospective ne manque pas d'intérêt pour la société technoscientifique actuelle. Mais cette nouvelle perspective n'est pas sans apporter son lot de difficultés. En effet, cette responsabilité illimitée dans le temps rencontre les problèmes de l'identification du responsable, alors qu'elle se dissipe dans un enchaînement de personnes et d'institutions propres à la société contemporaine; ainsi que de l'immense portée attribuée à l'acte et, à sa suite, de l'idée de réparation, alors que se révèle un manque de réciprocité entre les agents de l'acte potentiellement nuisible et ceux

²⁸ Ricoeur, P. (1991). « Postface ». Dans, Lenoir, F., resp. *Le temps de la responsabilité*. Paris : Fayard, 250 - 270; repris dans Ricoeur, P. *Lectures I Autour du politique.*, Paris : Éditions du Seuil, 263.

²⁹ Ricoeur, P. (1990). *Soi-même comme un autre*. Paris : Éditions du Seuil, 342.

³⁰ Ricoeur, P. (1995). *Le Juste*, Paris : Esprit, 64

qui le subiront. Ricoeur tente d'y répondre en considérant d'abord « indivisément les personnes singulières et les systèmes dans le fonctionnement desquels des actions individuelles interviennent... »³¹. Puis, en introduisant une dimension intergénérationnelle dans l'assomption de la portée de l'agir humain de façon à répondre à l'impératif tel qu'introduit par Jonas qui dicte à l'agent d'agir d'une manière telle qu'il y ait encore des humains après lui. La notion de durée étant évacuée, Ricoeur y voit là un empêchement à considérer la réciprocité et la proximité dans la responsabilité. À la base de ces remarques, il propose une substitution de l'idée classique de la responsabilité basée sur sa qualité rétrospective par une autre à laquelle viendrait se greffer une valeur prospective impliquant la prévention des nuisances (Ricoeur, 1995). Cette notion de prévention conduit au conflit inhérent à l'écart qui existe entre la nature intentionnelle d'une action et les effets qu'elle aura, qui ne sont pas voulus. C'est dans l'objectif de départager cette dualité que l'arbitrage de la sagesse entre en scène.

4.3.2 VERS UNE SAGESSE PRATIQUE

Dans plusieurs de ses publications, dont *Soi-même comme un autre* (1990) et *Le Juste* (1995), Paul Ricoeur aborde la notion de prudence, ou sagesse, qui permet d'entrevoir, parmi les conséquences possibles d'une action, lesquelles peuvent susciter la responsabilité chez l'individu responsable. Cette médiation trouvera son juste milieu entre la responsabilité des effets envisagés et contrôlables de l'action et la responsabilité illimitée de leur portée dans le temps et l'espace. Pour y arriver, l'auteur souligne l'importance du jugement : « ...qui constitue le plaidoyer le plus fort en faveur du maintien de l'idée d'imputabilité, soumise aux assauts de celles de solidarité et de risque »³². Ce jugement prudentiel se trouve ainsi à chevaucher la visée de la vie bonne, d'une part, et la règle qui s'impose, d'autre part. Or, cette situation est propice à l'affluence d'une diversité de perceptions et d'appartenances éthiques propres à la pluralité du monde moderne. Cette multiplicité rend pratiquement impossible l'élaboration d'une procédure ou d'une règle morale unique ou unifiée. En ce sens, Ricoeur s'applique à la médiation de ces apparentes contradictions de façon à n'abandonner ni l'une ni l'autre. Sa vision de la sagesse pratique permet de médiatiser les tensions générées par la particularité irréductible de l'existence humaine alors qu'elle se confronte à l'universalité propre aux normes.

³¹ Ricoeur, P. (1995). *Le Juste*, Paris : Esprit, 65.

³² Ricoeur, P. (1995). *Le Juste*, Paris : Esprit, 69 - 70.

Dans le contexte médical, qui intéresse particulièrement cette étude, Paul Ricoeur pose le jugement sur trois niveaux : prudentiel, déontologique et réflexif (Ricoeur, 1996). Le premier niveau concerne la singularité de la rencontre où s'établit un « pacte de soins basé sur la confiance »³³ qui ouvre la voie à une égalisation de l'asymétrie qui existe entre le médecin et son patient. Ici, le jugement est davantage le fruit de l'enseignement et de la pratique; il est intuitif. Cependant, le philosophe pose certains préceptes de base à ce pacte : le caractère singulier du patient, l'indivisibilité de la personne et l'estime de soi. La fragilité inhérente à ce lien de confiance porte vers le niveau déontologique du jugement. Cette transition permet une universalisation des préceptes du premier niveau tout en les rattachant au corpus élargi de l'éthique médicale. Ainsi, ils s'élèveront au statut de contrat et d'obligations de part et d'autre de la relation thérapeutique. Également, la fonction déontologique du jugement assure un arbitrage des conflits qui émanent de la double mission que s'est donnée la médecine. D'une part, ce sont les soins et la recherche et, d'autre part, leur répartition entre la relation singulière et le système de santé publique. Ces difficultés conduisent au niveau réflexif du jugement qui a affaire « ...à la légitimation de la déontologie elle-même en tant que codification de normes »³⁴. Cela ne va pas sans impliquer une multiplicité d'idées morales et de convictions sociales qui n'ont d'autre choix que d'ouvrir sur des conflits. Ces non-dits pourront être, par exemple, la définition de la santé, notion qui participe à la construction des conceptions de la mort, la vie, la naissance et la souffrance. Chacun de ces niveaux est impliqué dans l'acte de juger en milieu clinique.

Finalement, Ricoeur unit son modèle triangulaire au jugement en mettant en relation l'éthique naissant des rapports à soi, l'autre et l'institution avec la présence de l'éthique, la morale et la sagesse pratique dans chacune de ces sphères. Suite à cet aperçu de la pensée de Ricoeur, il est possible d'entrevoir son application au contexte de la génétique et, plus précisément, celui de la PGx. C'est ce que le prochain chapitre permettra d'approfondir.

³³ Ricoeur, P. (1996). Les trois niveaux du jugement médical. *Esprit*, 12, 23.

³⁴ Ricoeur, P. (1996). Les trois niveaux du jugement médical. *Esprit*, 12, 30.

MÉTHODOLOGIE

Suite à la mise en contexte qui vient d'être faite, il est maintenant possible de soumettre la question qui anime ce projet de recherche : En quoi les travaux de Paul Ricoeur au sujet de la responsabilité peuvent-ils enrichir la réflexion sur les enjeux éthiques engendrés par l'avènement de la PGx?

Cette question s'inscrit dans une démarche descriptive et comparative qui insiste sur l'exploration et la découverte d'une relation entre deux concepts. Il s'agit de la responsabilité morale et éthique telle que décrite par Paul Ricoeur, d'une part, et les interrogations éthiques nouvellement suscitées par l'avènement de la PGx, d'autre part.

Cette démarche de type théorique comparative, s'est déroulée en deux étapes quasi simultanées. La première s'est consacrée à la lecture et à l'analyse des travaux de Ricoeur touchant à la responsabilité. La seconde, inspirée par la perspective ricoeurienne, s'est attaquée à l'analyse des questionnements éthiques soulevés par la PGx.

La collecte de données s'est effectuée au moyen de documents écrits couvrant une grande sélection d'articles scientifiques et éthiques qui traitent des thèmes de l'information génétique, de la pharmacogénétique et de la PGx. La récolte rigoureuse de ce matériel écrit a été faite de façon à comprendre et à cibler les différents questionnements soulevés par l'avènement de la PGx. Les bases de données *Medline*, *Philosopher's index* et *Sociological Abstract* ont été consultées à cette fin, des années 1990 jusqu'à aujourd'hui. Cet espace de temps a été choisi afin de suivre la progression de la vague de la génétique et de la génomique qui a débuté dans la foulée du projet sur le génome humain, vers la fin des années 1980.

Le cadre de référence de cette étude repose sur une sélection de textes et de livres de Paul Ricoeur : *Soi-même comme un autre* (1988), *Le Juste* (1995), « Les trois niveaux de jugement médical » (1998), « La responsabilité et la fragilité de la vie. Éthique et philosophie de la biologie chez Hans Jonas » (1992), « Postface » (1991). Également, des ouvrages d'auteurs qui ont analysé les écrits du philosophe et/ou de sa vie ont été consultés : Abel (1996), Dosse (2001), Doucet (2003), Gauthier (2001), Mongin (1994). La lecture des écrits de, et sur, Ricoeur et sa vie a permis de s'imprégner de sa philosophie et ainsi, de saisir et interpréter le sens qu'il a voulu donner à sa vision de la responsabilité.

La partie analytique de ce projet a fait l'objet d'un exercice inductif d'approfondissement de la réflexion qui a été alimenté d'une dimension comparative. L'amorce du processus analytique s'est effectuée grâce aux différents éléments qui sont

ressortis lors de la recension des écrits traitant de la génétique et de la PGx. Elle s'est poursuivie par une première lecture des textes sur la pensée de Ricoeur et de sa vie. D'une part, cela a permis de bien saisir l'évolution du contexte d'élaboration de ces écrits ainsi que de la réflexion de l'auteur. D'autre part, cela a conduit à la compréhension du sens et de la signification des concepts et des termes qu'il emploie. Puis, une relecture des textes de Ricoeur a été faite à la lumière de ces nouveaux acquis. L'idée était de confronter les questions éthiques que la recension des écrits avait permis de cibler à la vision ricoeurienne de la responsabilité. Puis, d'y découvrir des liens tout en relevant les similitudes et les différences qui s'en dégagent. Ce sont ces découvertes qui ont orienté le processus de la recherche vers une lecture plus approfondie et qui l'ont enrichie. Cela, dans le but ultime de déterminer si cette vision philosophique de la responsabilité pouvait contribuer à la réflexion éthique suscitée par l'avènement de la PGx. Ainsi, le processus analytique s'est déroulé tout au long de l'exploration de la pensée de Ricoeur. Finalement, les éléments qui se sont avérés les plus propices à la réflexion éthique sur les conflits qui intéressent cette étude ont été développés.

La méthode de la comparaison constante et la recherche d'enracinement à la réalité ont été empruntées à l'induction analytique et à la théorisation ancrée. Cette approche dynamique rappelle le cercle herméneutique dont Paul Ricoeur s'inspire dans l'élaboration de sa pensée. Également, le fait de s'imprégner du « phénomène » Ricoeur et d'interpréter sa vision de la responsabilité en vue d'enrichir la réflexion sur les enjeux éthiques associés à la PGx s'apparente à une certaine forme de phénoménologie (dite herméneutique) qui rejoint l'esprit de la théorisation ancrée et, également, celle de Paul Ricoeur lui-même.

Ce processus souple et flexible permettra de mieux ancrer les notions philosophiques à la réalité concrète de la recherche et de la clinique dans le contexte de la PGx. Par ailleurs, cette comparaison d'éléments sera propice à une analyse plus approfondie des questionnements apportés par la PGx. Également, la diversité des questions qui ont été abordées au cours de la mise en contexte permettra une compréhension et une analyse plus nuancée et complète de ce que les travaux de Ricoeur pourraient apporter à la société contemporaine. Dans le même ordre d'idée, l'analyse s'intéresse aux différents rôles et responsabilités des nombreux acteurs qui seront impliqués dans l'avènement de la PGx : médecins, patients, chercheurs, sujets participant à la recherche, industrie pharmaceutique, société.

Avant de terminer cette section méthodologique, il faut souligner que l'analyse de la pensée d'autres philosophes aurait permis d'approfondir et d'enrichir davantage la réflexion qui a fait l'objet de cette étude. La taille de cet exercice aurait toutefois exigé un travail dépassant le cadre de la maîtrise. Par conséquent, il s'agit d'un pas dans une démarche qui pourra s'avérer utile pour affronter la réalité naissante de la génétique et de la génomique.

DEUXIÈME PARTIE :
DISCUSSION

CHAPITRE 5 : DISCUSSION

Cette section du mémoire se consacrera à l'analyse des implications éthiques de la PGx et des responsabilités qui s'y rattachent tels qu'ils ont été cernés lors des chapitres un, deux et trois. L'œuvre philosophique de Paul Ricoeur qui a été abordée au chapitre quatre nourrira cette réflexion. Pour faciliter l'exercice, la problématique sera analysée sous quatre grands thèmes: la relation thérapeutique entre le médecin et son patient, la relation en recherche expérimentale entre le chercheur et son sujet, l'individu en regard de sa santé et l'industrie pharmaceutique en regard de la société.

5.1 RELATION THÉRAPEUTIQUE ENTRE LE MÉDECIN ET SON PATIENT

Avant d'aborder les différents aspects de cette réalité clinique, l'essence de ce colloque singulier sera déterminée. Il s'agit d'une relation se tissant entre le médecin qui soigne et son patient qui le lui demande. En agissant ainsi, le patient se découvre dans toute la vulnérabilité que génèrent la souffrance, l'angoisse et la maladie qu'il ne peut pas lui-même traiter. Cet état de vulnérabilité est, en contrepartie du savoir du médecin, l'un des éléments contribuant à l'inégalité de cette rencontre. Cela renforce le pouvoir et l'impact du médecin sur la vie de son patient (Osuch, 2004). Pour ajuster ce déséquilibre, Ricoeur, dans sa description des trois niveaux du jugement médical (1996), propose de rendre ces conditions initiales de la relation thérapeutique plus égales. Pour ce faire, il suggère l'élaboration d'un pacte de soins (section 4.3.2). Selon lui, ce pacte, qui est basé sur la confiance, se traduit par des démarches de part et d'autre de la relation. Le patient doit poser une plainte, qui se transforme en demande d'aide au médecin, et promettre d'observer le traitement admis. Le médecin doit, quant à lui, s'assurer de remplir les : « ...stades successifs de l'admission dans sa clientèle, de la formulation du diagnostic, enfin du prononcé de la prescription »³⁵.

Pour le professionnel, son devoir est d'informer son patient, de le soigner, de s'assurer de son bien-être et de la confidentialité de leur rencontre. Comme il en a été largement discuté lors de la première partie, l'avènement de la PGx complexifiera ces tâches par sa nature interindividuelle ainsi que par son caractère probable. Pour les médecins, cette nouvelle réalité aiguëra la nécessité de développer des aptitudes à la communication et au jugement. Le développement de telles capacités implique les champs

³⁵ Ricoeur, P. (1996). Les trois niveaux du jugement médical. *Esprit*, 12, 23.

de l'éthique et de la déontologie. Dans ces circonstances, il devient intéressant de se pencher sur la manière dont la visée éthique de la responsabilité teintera la gestion du risque et la gestion du bien commun dans le contexte médical.

5.1.1 GESTION DU RISQUE

La gestion du risque est un thème très présent dans les multiples ramifications de la responsabilité du professionnel puisqu'elle fait partie de sa décision clinique. Dans le contexte de la clinique PGx, cette réalité s'imposera avec davantage de force. Qu'il s'agisse de prescrire un test PGx, pour usage préventif ou curatif, ou encore, d'informer et d'accompagner son patient dans la démarche PGx, le médecin y sera confronté. Quel crédit devra-t-il accorder à l'information qu'il recevra et quel sens devra-t-il lui donner? Chaque décision sera le fruit d'un jugement médical singulier qui interpellera son sens de la responsabilité. Non pas seulement au sens déontologique mais, également, à un niveau plus profond, au sens éthique. En ce qui concerne le patient, lui aussi sera appelé à gérer la notion d'incertitude apportée par l'information PGx. Dans ces conditions de gestion de l'incertitude, la pensée de Paul Ricoeur est inspirante. Elle s'intéresse à la nature éthique et morale du jugement et ce, tant au niveau de l'individu lui-même, de sa relation interpersonnelle que des institutions au sein desquelles un tel jugement s'exerce. C'est sous cet angle ricoeurien que seront abordées trois situations où cette gestion surviendra: le consentement, le jugement clinique et le recontact des patients.

5.1.1.1 Consentement

Dans le contexte de la PGx clinique, le consentement concernera le patient dans la mesure où il aura à décider, premièrement, s'il se soumet au test PGx et, deuxièmement, s'il accepte que son échantillon d'ADN soit mis en banque, advenant le cas où une telle pratique est jugée pertinente. Comme il en a été question au chapitre deux, il s'agit d'un débat qui sévit actuellement mais qui ne fera pas l'objet de cette réflexion.

Le consentement est le moyen utilisé pour assurer le respect de l'autonomie de la personne et de son droit à l'autodétermination. La société contemporaine a donné une place de choix à l'autonomie du sujet, que cela soit pour le patient, le sujet de recherche ou le consommateur. Cette consécration de l'individualité trouve sa source à la jonction de l'histoire et de la naissance de la bioéthique. De là, plusieurs auteurs se sont intéressés au sujet de l'autonomie qu'ils ont pensée comme une volonté individuelle autonome. À titre

d'exemple, dans une oeuvre qui a marqué la bioéthique, *Principles of biomedical principles* (2001), Childress et Beauchamps la définissent comme suit: « L'autonomie est une forme de liberté d'action personnelle dans laquelle l'individu détermine le cours de ses actions conformément à un plan choisi »³⁶. Cependant, l'application de cette notion est remise en question par le contexte médical, la vulnérabilité et la singularité du patient ainsi que par la complexité de l'information PGx et du processus décisionnel. De fait, il y a une préoccupation croissante au sujet de sa validité et de sa mise en pratique (Meyers, 2004). Ainsi, « l'autonomie de l'autonomie »³⁷ elle-même est remise en question. Quelle que soit la définition donnée à ce concept, il est lié à celui de la responsabilité (Draper, 2002). Selon Emmanuel Lévinas, la responsabilité précède la liberté. Ainsi, il l'envisage comme étant conditionnelle à la responsabilité puisque le seul regard de l'autre la commande, avant même d'avoir pu être choisie. L'accent n'est plus mis sur l'autonomie de la personne mais plutôt sur sa dépendance et sa fragilité, sur une responsabilité protectrice. Ainsi, la reconnaissance de cette réalité humaine fournit un second argument pour envisager autrement le consentement du patient; pour qu'il soit revu d'une manière où son autonomie sera davantage respectée. À notre ère technoscientifique, de nouvelles avenues doivent être envisagées pour assurer un consentement respectable des individus.

En ce sens, certains ont suggéré des approches qui reconnaissent la nature sociale et complexe de l'information génétique et génomique. Ce faisant, la notion d'autonomie passe de l'indépendance à l'interdépendance sociale et, du coup, une forme d'autonomie relationnelle peut être introduite. Cette vision différente de l'autonomie classiquement décrite par le principlisme prend en considération que le processus décisionnel d'un individu est influencé par des relations sociales complexes (MacLoed, 2000). Cette perspective interindividuelle contribue à la complexité d'obtenir un consentement libre et éclairé de la part d'un individu. La manière avec laquelle Ricoeur aborde l'altérité dans sa définition du sujet abonde en ce sens. Il considère l'autonomie comme étant soumise à des influences internes au sujet de l'action telles que la liberté, le sentiment et le mal ainsi qu'à des influences externes qui se présentent sous les traits de l'altérité. En effet, le sujet *Je* est un agent qui entre en relation avec l'autre et, plus globalement, avec autrui. Par conséquent, il n'agit jamais complètement seul. Cette autonomie, rend le sujet responsable de son

³⁶ Beauchamp, T. L., Childress, J. F. (1979) *Principles of biomedical ethics*. New York : Oxford University Press, 56.

³⁷ Ricoeur, P. (1990). *Soi-même comme un autre*. Paris : Éditions du Seuil, 251.

jugement, même s'il y a l'autre. En partant de cette notion interindividuelle de l'autonomie, il est possible d'envisager une forme de responsabilité qui en tienne compte. Burgess (2001) ajoute le concept de responsabilité relationnelle à celui de l'autonomie dans le sens où ces relations, issues d'un contexte familial et social précis, façonneront la compréhension et la représentation que se fera un individu de ses responsabilités familiales ou sociales. Selon lui, cette perception des responsabilités a un impact dans le processus décisionnel d'un individu.

L'idée d'une prise de décision partagée semble intéressante afin de combler les lacunes associées au consentement tel qu'il est actuellement considéré. Elle assurerait le respect de l'autonomie des patients tout en permettant au médecin de les guider devant la complexité de la PGx. Ceci est important, premièrement, parce que cette complexité prendra une place grandissante au sein de la pratique médicale et, deuxièmement, puisqu'elle sera au cœur de choix difficiles où siègent le risque et le probable. En admettant un partage de la décision, il y aura un partage des responsabilités. Ricoeur abonde en ce sens en admettant, comme Jonas, une réciprocité fondamentale des responsabilités à l'intérieur d'une relation.

Pour le médecin, la tâche est délicate dans un contexte social qui repousse toute forme de paternalisme. Comment et sur quoi devra-t-il informer son patient alors que pèse sur lui le poids de l'incertitude scientifique et l'auréole de sa crédibilité professionnelle ? L'individu doit être informé le plus adéquatement possible de la nature du test ainsi que des risques, bénéfices et conséquences encourus par ce choix avant d'y consentir. Ce sera au médecin d'accomplir cette tâche qui aura un impact direct sur la décision finale que prendra l'individu. Non seulement devra-t-il éduquer ses patients mais, également, il devra décider de la nature de l'information qu'il leur donnera. Il est reconnu que le processus décisionnel est un exercice qu'une multitude de facteurs sociaux, éducationnels, factuels, familiaux et relationnels peuvent influencer, en plus du niveau d'accessibilité et de compréhension de l'information qui est fournie à l'individu. En ce sens, chaque situation aura une issue différente nécessitant une quantité et une formulation particulières de l'information. Cela contribue inévitablement à l'émergence d'une responsabilité du médecin envers son patient qui compte sur lui et qui lui fait confiance.

Cette confiance permet d'introduire la notion de confidentialité avec celle du consentement. En effet, lorsque le patient décidera de se soumettre à des tests PGx, le médecin, pour sa part, s'engagera à ne pas divulguer les résultats de ces tests à des tiers non

autorisés. Cette démarche est importante pour la protection de la vie privée de chaque personne. Dans le cas de l'information PGx, elle permettra d'éviter les risques de discrimination et de stigmatisation par d'autres professionnels du domaine de la santé, des compagnies d'assurance et des employeurs. Selon Ricoeur (1996), cet accord origine de la relation médecin-patient où s'enracine le pacte de soins, tel que défini lors de l'introduction du thème médecin-patient. Puis, sous l'exigence d'universalité, ce pacte de confiance passe au statut de contrat médical et il devient applicable pour tous les médecins envers tous les patients. Cette qualification apporte une responsabilité, d'abord éthique, en vertu du lien de confiance, puis, morale, en vertu du secret médical.

Cependant, ce contrat se base sur une responsabilité partagée entre les deux parties. Et il faut considérer que le patient puisse percevoir sa capacité comme « être-responsable » d'une manière différente de celle qui a été envisagée par le médecin ou bien, qu'il ne la perçoive pas du tout. Or, dans cette nouvelle approche de la relation thérapeutique qui est suggérée par Ricoeur, il est sous-entendu que le patient comprend cette responsabilité qui lui incombe. Face à cela, les professionnels gagnent à être attentifs à la réalité de l'individu de façon à encourager le processus de responsabilisation chez leur patient. Pour y arriver, il pourrait être intéressant d'explorer la richesse de la narrativité. Cette approche semble pertinente pour le patient et le professionnel alors qu'elle se fonde sur le récit du premier et sur les compétences du second visant à reconnaître, absorber, interpréter, et être touché par une histoire personnelle (Charon, 2004). Ce contexte narratif permettrait au médecin de mieux saisir les valeurs de son patient, ses croyances, le sens qu'il donne à sa souffrance ainsi que les responsabilités sociales et relationnelles qui ont de l'importance pour lui.

Ricoeur s'est intéressé à cette forme d'approche dans ses travaux, entre autres, dans son livre *Soi-même comme un autre*. Il élabore une théorie de la narrativité explorant la richesse du récit qui pourrait être pertinente dans le contexte médical où le patient raconte sa situation de vie au médecin. Le geste de raconter est central à cette narration et c'est ce qui permettrait au médecin de découvrir qui est son patient : « Raconter, c'est dire qui a fait quoi, pourquoi et comment, en étalant dans le temps la connexion entre ces points de vue »³⁸. De par son caractère temporel étendu, le récit permet d'avoir une vue d'ensemble que le professionnel n'aurait jamais le temps de saisir pour chacun de ses patients. Il permet également au narrateur de relater ses propres expériences, ses choix, de livrer ses

³⁸ Ricoeur, P. (1990). *Soi-même comme un autre*. Paris : Éditions du Seuil, 174.

approbations et ses désapprobations. Le récit n'est jamais neutre : « ...le récit, jamais éthiquement neutre, s'avère être le premier laboratoire du jugement moral »³⁹. Dans le contexte de la PGx, cette connaissance est importante lorsqu'il est considéré que les choix du patient pourront avoir des répercussions sur la perception qu'il a de sa vie. Un autre élément d'importance vient se greffer à l'acte de narrer pour le patient. Cela exige de lui qu'il considère les éléments de sa vie de façon à en faire un récit. Or, Ricoeur souligne que c'est justement cela qui apporte la nuance éthique chez le sujet, qui lui permet de se constituer : « Il faut que la vie soit rassemblée pour qu'elle puisse se placer sous la visée de la vraie vie »⁴⁰. De cette manière, des assises solides pourraient être fournies pour qu'un processus de responsabilisation du patient puisse prendre place. Le professionnel pourra travailler avec ces notions pour adapter son mode de divulgation de l'information et des possibilités thérapeutiques qu'il juge pertinents de proposer à son patient. Bref, il pourra guider la décision de son patient et aborder la PGx dans le contexte bien particulier de la réalité qu'il lui aura narré. Cela permettra au patient de s'attester dans ce choix, de se tenir comptable de ce qu'il entreprend.

Malgré cela, des situations conflictuelles subsisteront en raison des circonstances où le professionnel sera confronté à un patient qui n'est pas en mesure de prendre une décision libre et éclairée. Que faire en tant médecin devant un comportement qui pourrait avoir des impacts lourds sur la vie de son patient? Le jugement propre à chaque cas restera le meilleur outil.

5.1.1.2 Jugement clinique

Les résultats des tests PGx auront différents impacts selon la nature des informations qu'ils livreront, tout autant que leur fidélité ainsi que leur validité clinique et scientifique. Cette somme de chiffres et de statistiques ne sera pas décisive mais, la décision qui sera prise à la suite de leur consultation le sera. Par exemple, dans un contexte de limitation des ressources économiques, les résultats du test PGx pourraient permettre au médecin de déterminer lequel de ses patients aurait la priorité de traitement. Cela serait possible dans la mesure où le premier patient est annoncé comme meilleur répondant que le second pour la même thérapie. Cette situation est problématique. D'une part, il y a des chances que le premier réagisse quand même bien à la thérapie, d'autre part, cet outil pourrait contribuer à

³⁹ Ricoeur, P. (1990). *Soi-même comme un autre*. Paris : Éditions du Seuil, 167.

⁴⁰ Ricoeur, P. (1990). *Soi-même comme un autre*. Paris : Éditions du Seuil, 190.

un sentiment d'allègement de la responsabilité perçue par le médecin puisque la décision s'appuierait sur une certaine forme de preuve. Cette responsabilité se retrouverait alors dérivée vers l'industrie pharmaceutique ainsi que les instances de réglementation des produits PGx. La dilution de responsabilité pose un problème dans l'accomplissement de l'acte présent. Est-ce qu'effectivement, le médecin doit partager cette responsabilité avec l'industrie pharmaceutique? Et si oui, jusqu'où? Cette question de répartition des responsabilités prendra un second visage pour le médecin alors qu'il devra composer avec les nombreux paliers des services génétiques et avec la multidisciplinarité qui fait partie des soins offerts aux patients.

Le cas du jugement clinique se rattache à différentes formes de responsabilités qui pourront se croiser ou même se confronter lors de l'application de la PGx à la clinique. D'une part, il y a des responsabilités au niveau légal alors que des normes déontologiques et de lois existent afin d'encadrer la pratique médicale. Il s'agit ici d'une forme de responsabilité grandement associée à l'imputabilité, c'est à dire, à l'idée de réparation des dommages causés par l'auteur de l'action passée qui a causé préjudice. Cette réalité apporte avec elle la possibilité que les patients ont d'entamer des poursuites judiciaires pour mauvaise décision professionnelle par exemple. D'autre part, la singularité de la relation thérapeutique apporte un niveau éthique à la responsabilité. Le médecin y sera confronté dans l'élaboration de son jugement médical en tant que professionnel et en tant qu'être humain. Outre la dualité des responsabilités avec lesquelles devra jongler le médecin, survient un lot d'incertitudes, de probabilités et de risques qui se rattachent à la PGx et qui marqueront ces responsabilités. C'est en réponse à ce domaine des probables qu'une place importante doit être occupée par l'idée de précaution dans la gestion des risques et dans l'élaboration du jugement médical. Cela peut-il influencer le sens et la nature de la responsabilité morale pressentie par ces professionnels?

Pour ce qui est de la responsabilité du médecin, la vision de Ricoeur pourrait être éclairante. C'est dans *Soi-même comme un autre* qu'il décrit la triade qui pourrait être pertinente à la présente réflexion. Il la caractérise par les pôles *Je, Tu, Il* où préside la visée d'une vie bonne avec et pour les autres dans des institutions justes. Elle pourrait alimenter cette question de responsabilité dans son constant aller retour entre morale et éthique entre les différents acteurs prenant part à la société. De surcroît, il l'applique à la pratique de la médecine dans son article au sujet des trois niveaux du jugement médical. De la délibération au sein du colloque singulier, le jugement passe au niveau déontologique de

l'éthique médicale pour se légitimer à un niveau réflexif qui se rattache à la visée éthique de la démarche. Il propose l'usage d'une sagesse pratique dans la détermination du juste milieu entre ce qui est déontologiquement recommandé par l'éthique médicale et ce que le professionnel rencontre lui-même comme visée éthique dans la singularité de la rencontre thérapeutique. Par exemple, une situation conflictuelle pourrait survenir alors que le patient détient un droit à la vérité. Devant la complexité, l'incertitude et les impacts de l'information PGx qui guidera le choix des traitements possibles, lesquels le médecin devrait-il lui proposer? L'usage de la sagesse pratique pourrait permettre de répondre à cette question. De cet exercice de jugement moral en situation ayant pour but la prise d'une décision juste, le médecin aura contribué à la part de responsabilité qui lui revient suite au pacte de soin initial. En effet, son acte prudentiel s'inscrit dans une visée bonne pour et avec l'autre dans l'institution de la profession médicale.

Cet élément apporte un premier niveau de réponse en confirmant la responsabilité du médecin dans l'élaboration de son propre jugement : il ne peut pas s'en défaire. S'ajoute à cela, le contexte même de la rencontre thérapeutique dans la mesure où le patient, en tant qu'être souffrant, vient au médecin avec l'espérance qu'il puisse l'aider à combattre la maladie, à retrouver son estime de soi, sa capacité à se réaliser pleinement. Sous l'emprise d'un élan de sympathie, le médecin est d'abord éthiquement assigné à responsabilité par la seule demande de l'autre. Puis, selon les conditions du contrat médical, il est légalement soumis à l'obligation de soigner son patient tel qu'il est prescrit dans les codes de l'éthique médicale. Alors, une grande responsabilité revient au professionnel et l'avènement de tests PGx ne changera rien à la base de la relation thérapeutique qui repose d'abord sur un rapport à l'autre : « Vous pouvez multiplier les intermédiaires, mais vous n'effacerez pas la polarité initiale qui sépare celui qui juge de celui qui est jugé, que ce soit dans le judiciaire, ou dans le médical »⁴¹.

Pour ce qui est de l'industrie pharmaceutique, elles-mêmes auront des responsabilités dont il sera question dans le quatrième thème de ce chapitre. Il est clair que les responsabilités ne peuvent pas s'accumuler quantitativement mais, elles peuvent se diviser en différentes sphères parmi lesquelles chacun doit les assumer. C'est d'ailleurs ce à quoi

⁴¹ Ricoeur, P. (1998). *La justice, vertu et institution*. Tiré de, Barash, A. J., Delbraccio, M. (1998). «La sagesse pratique. Autour de l'œuvre de Paul Ricoeur». Amiens : Centre national de documentation pédagogique et Centre régional de documentation pédagogique de l'académie d'Amiens, 19.

s'applique ce chapitre dans le choix des quatre thématiques qui seront touchées par le contexte particulier de la PGx.

Pour ce qui est du nombre croissant de professionnels qui sont impliqués dans les soins des patients, il est vrai que leur présence ne facilite pas la distribution des responsabilités et qu'elle participe même à leur dissolution. Cependant, leur présence est importante dans la prise de décision alors que c'est :

Le processus qui conduit à la naissance de la décision a plusieurs voix. On n'est jamais tout à fait seul à décider, bien qu'il y ait une sorte de moment, terrible pour le médecin (...) mais c'est l'extrême d'un processus qui est appelé à plusieurs.⁴²

Alors, quoique la responsabilité finale de la prise de décision retombe sur les épaules du médecin traitant, chacun des soignants est investi d'une certaine part de responsabilité éthique, ne serait-ce qu'au nom de la sollicitude envers autrui souffrant. Également, on pourra ajouter que c'est en tant que membre participant à une discussion où se déroule un processus d'argumentation qui mènera à la prise de décision que chacun y est appelé. Cet exercice de langage constitue : « ...autant de pratiques communicationnelles où les humains apprennent ce que signifie vouloir vivre en commun... »⁴³. Et c'est dans une visée de vie bonne naissant de l'estime de soi, qui s'étend jusqu'au vivre-ensemble, que se dévoile la capacité de chacun de se juger agent de sa propre action et donc, responsable.

Le dernier élément qui sera abordé sous le thème du jugement clinique est celui des responsabilités partagées au sein du pacte de soin. De part et d'autre, il y a engagement sous le sceau d'une promesse partagée. Tout en conférant un statut moral à ce pacte, c'est ce partage qui tend à équilibrer la dissymétrie initiale de la rencontre alors que le médecin détient le pouvoir-faire qui aboutira à des soins. Ce rétablissement fait place à l'autonomie de l'individu qui, en tant qu'être de raison, est impliqués dans les décisions concernant ses traitements. Cette nouvelle façon d'entrevoir le jugement clinique respecte à la fois la capacité du patient à s'autodéterminer et le professionnalisme du médecin tout en partageant la responsabilité finale entre les deux partenaires de ce pacte contre la maladie. Également, ce partage contribue à la formation du jugement clinique par l'échange des convictions de chacune des parties. Cela revêtira une importance particulière alors que les

⁴² Ricoeur, P. (1998). *La justice, vertu et institution*. Tiré de, Barash, A. J., Delbraccio, M. (1998). «La sagesse pratique. Autour de l'œuvre de Paul Ricoeur». Amiens : Centre national de documentation pédagogique et Centre régional de documentation pédagogique de l'académie d'Amiens, 28.

⁴³ Ricoeur, P. (1990). *Soi-même comme un autre*. Paris : Éditions du Seuil, 334.

choix thérapeutiques pourront être guidés par des tests PGx. Alors, il est possible d'envisager la rencontre thérapeutique sans se rendre jusqu'à l'écueil du paternalisme, notion que la société contemporaine tend à vouloir bannir de la pratique médicale. Ce partage des responsabilités sera important pour la prise de décision en PGx clinique alors que s'amalgameront complexité, incertitudes, probabilité et choix de vie.

5.1.1.3 Recontact

L'effervescence de la recherche PGx soulèvera de nouvelles interrogations quant à l'information que le professionnel devra, ou non, transmettre à ses patients, passés ou présents, au sujet de nouvelles découvertes ou de nouveaux tests qui pourraient être bénéfiques pour eux. Cette situation pourrait se présenter lorsqu'un nouveau test diagnostic est découvert ou, plus performant ou encore, lorsque de nouvelles informations pourraient modifier l'état d'un pronostic antérieurement prononcé. Selon les quelques études menées à ce jour, il est généralement admis par le milieu médical qu'il est éthiquement souhaitable de recontacter ses patients. Toutefois, il n'existe pas de consensus pour en faire un devoir éthique, déontologique ou légal (Fitzpatrick, 1999; Sharpe 1999). Dans le contexte médical actuel, le débat concerne la faisabilité d'une telle approche et ses répercussions : seront-elles suffisamment bénéfiques à chaque patient pour instituer un nouveau devoir, une nouvelle responsabilité?

La nature éthique de la responsabilité intéressant cette étude, les caractères légal et déontologique ne seront pas approfondis. Ils ne seront qu'effleurés au moment de passage du pouvoir au devoir; entre le moment où le médecin détiendra le pouvoir d'une nouvelle connaissance et celui où une obligation de la divulguer se posera. La jonction entre les deux se situe au moment même où, devant l'accumulation des certitudes, de la pertinence et de la validité des informations nouvelles, le médecin devrait appeler son patient. Selon Ricoeur, l'éthique précède la morale. C'est d'elle que sera dérivée cette même morale, de façon à en assurer l'effectuation.

L'analyse de la promesse telle qu'élaborée par Paul Ricoeur offre une alternative intéressante afin d'envisager la question du recontact. Comme il a déjà été mentionné, le pacte de soins qui s'établit entre le médecin et son patient se base sur l'engagement de chacun à participer à sa réalisation et donc, sur l'institution d'une promesse mutuellement échangée. Or « Promettre est une chose. Être obligé de tenir ses promesses en est une

autre »⁴⁴. Comment expliquer cette transition entre le pouvoir et le devoir? D'abord, c'est la capacité de chacun à hiérarchiser ses préférences dans le but de l'accomplissement d'une vie bonne et d'agir en ce sens qui permet de pouvoir promettre à un autre que soi. Puis, le criblage de la norme, rattachée à l'exigence d'universalité, hisse cette estime de soi au statut d'une liberté auto-législative. Ce niveau normatif conduit vers un formalisme qui peut occasionner des conflits entre le respect dû à l'humanité et la sollicitude envers chacun. En ce qui concerne la promesse, l'usage du jugement permettra d'explorer cette dualité. D'abord, il y a l'impact de la parole donnée sur celui qui doit se maintenir, persévérer dans le temps, pour y arriver et qui, de cette façon, se conforme à son identité propre. Ensuite, il y a l'autre, celui à qui la promesse a été faite. Il a confiance en sa réalisation et par conséquent, en l'agent de la promesse. Finalement, il y a l'institution du langage à laquelle il faut pouvoir se fier. Alors, la promesse ne se déploie plus seulement sous l'idée d'universalité à respecter mais, également, sous celle de la singularité de la personne à qui l'agent promet. C'est la structure dialogique de la promesse, ouvrant sur l'autre, qui fonde sur le plan moral le principe de fidélité obligeant à tenir ses promesses (Greisch, 1998).

Pour ce qui est du contexte médical, le médecin promet à son patient au moment où il accepte de le soigner. Cette promesse se rattache à une obligation morale dictée par les normes de l'éthique médicale : Le médecin doit soigner son patient et ne pas l'abandonner. Cette obligation pourrait-elle s'étendre jusqu'au recontact advenant le cas où le médecin apprendrait de nouvelles informations pouvant être bénéfiques pour son patient? Compte tenu de ce qui vient d'être élaboré au sujet de cet acte d'engagement, le recontact devrait faire partie de l'extension de cette promesse. Pour le médecin, dans son estime de lui-même; pour le patient, en réponse à sa vulnérabilité; ainsi que pour l'institution de la profession médicale, en s'insérant dans une société ayant des visées de vie bonne et juste. Ricoeur résume bien cet engagement de la promesse : « ...la tenue de la promesse (...) paraît bien constituer un défi au temps, un déni du changement : quand même mon désir changerait, quand même je changerais d'opinion, d'inclination, « je maintiendrai » »⁴⁵. Mais jusqu'où doit-elle aller en temps et en substance?

Comme premier niveau de réponse, on pourra dire que, selon Ricoeur, lui-même inspiré de Jonas, la responsabilité tend à s'étendre dans le temps et l'espace cela, à la

⁴⁴ Ricoeur, P. (1990). *Soi-même comme un autre*. Paris : Éditions du Seuil, 309.

⁴⁵ Ricoeur, P. (1990). *Soi-même comme un autre*. Paris : Éditions du Seuil, 149.

mesure de l'étendue des pouvoirs qu'offre le contexte technologique actuel. Certes, ces deux philosophes discutent d'une responsabilité allant vers les générations futures de l'humanité mais, de proche en proche, les mêmes conditions de protection du fragile et du vulnérable ne peuvent-elles pas s'appliquer au recontact? Le parallèle est intéressant puisque ce devoir de recontact pourrait se prolonger dans un temps indéterminé et qu'il concerne des personnes que l'ignorance, l'incertitude et la maladie ont rendues vulnérables. D'un autre côté, pour le médecin, l'apport de nouvelles connaissances PGx pourra constituer un pouvoir qui, toujours selon Ricoeur et Jonas, se rattachera à une responsabilité proportionnelle aux répercussions que pourraient avoir ces dites connaissances. Dans le cas du recontact, ces connaissances pourraient prendre la forme de meilleurs soins, de nouveaux soins plus adaptés ou encore, de nouveaux tests PGx plus performants qui auraient un impact sur la qualité de vie physique et psychologique du patient. Compte tenu de la nature interindividuelle et intergénérationnelle de toute information génétique, l'aspect filial qui fait partie du concept de responsabilité prospective pourra constituer un autre point d'intérêt.

Le second niveau de réponse concerne le patient. Maintenant que la responsabilité du médecin est clairement établie en regard du recontact, il serait intéressant de s'attarder au rôle que le patient a à y jouer. Comme le souligne Paul Ricoeur dans sa publication sur les trois niveaux de jugement médical, le pacte implique deux personnes : « La fiabilité de l'accord devra encore être mise à l'épreuve de part et d'autre par l'engagement du médecin à « suivre » son patient, et celui du patient à se « conduire » comme l'agent de son propre traitement. »⁴⁶. Le patient est lui aussi tenu pour responsable dans le suivi de son état. Dans le contexte du recontact, cette condition introduit une forme nouvelle de responsabilité pour le patient. Alors, si le médecin doit recontacter son patient, ce dernier devra, en retour, le contacter pour s'informer des nouveautés susceptibles d'être bénéfiques pour lui et lui rapporter tous changements de location ou d'état de santé. Ces modalités pourraient faire l'objet d'une section particulière du consentement préalable au test PGx par exemple. De son côté, le médecin devra veiller à ce que son patient comprenne bien ces nouvelles responsabilités qui lui incombent et qui sont directement liées à sa propre santé (La responsabilité de l'individu envers sa santé sera discutée à la section 5.3). Également, il

⁴⁶ Ricoeur, P. (1996). Les trois niveaux du jugement médical. *Esprit*, 12, 23.

devra se tenir informé des nouveaux développements PGx afin de pouvoir réévaluer le cas de son patient au moment venu.

Pour ce qui est de savoir à quel moment et dans quelles circonstances ce recontact devrait s'opérer, la particularité de chaque cas (milieu socioéconomique, validité du test PGx, nature de la maladie et de ses répercussions) appellera à l'usage d'une sagesse pratique, telle que proposée par Paul Ricoeur. C'est à dire, un jugement moral en situation qui aura permis d'établir le juste milieu entre le principe de précaution, qui s'appliquerait ici à l'acceptabilité des incertitudes rattachées aux nouvelles connaissances, et les bénéfices qui en découleront pour le patient dans la singularité de son existence.

5.1.2 GESTION DU BIEN COMMUN

Le contexte socio-économique actuel a contribué à l'émergence d'un nouveau rôle chez les professionnels de la santé, celui de gestionnaires, qui s'est agrémenté d'une nouvelle forme d'imputabilité : Le médecin doit rendre des comptes aux instances qui gèrent ce système de santé. Il est donc investi du rôle de gestionnaire des biens à distribuer en santé. Cet état des choses vient se greffer aux questionnements rencontrés par le corps médical dans sa pratique alors qu'il doit considérer sa responsabilité envers son patient et, également, envers la société, le gouvernement et ses collègues. Inévitablement, cet accroissement de responsabilités correspond à une demande d'éthique plus élevée. C'est d'ailleurs ce à quoi s'est prêtée la Commission québécoise sur l'exercice de la médecine dans son dernier rapport intitulé « *Nouveaux défis professionnels pour le médecin des années 2000* ». Les différentes compétences, habiletés et tâches que les médecins sont appelés à développer y sont explicitées. La place qui est faite à l'aspect social et communautaire de la pratique médicale témoigne du défi de vivre en société.

Le thème d'institutions justes, cher à Paul Ricoeur, voit ici son moment d'application alors que chacun est appelé à un « vivre-ensemble » sous l'égide du désir d'une vie bonne permettant à chacun de s'épanouir en tant qu'être humain. Cependant, c'est ce même aspect de collectivité qui favorise la jonction d'un rôle de fiduciaire à celui de soins. Cela comporte des risques de dérive du sens premier de la médecine qui se veut tournée vers l'autre souffrant. Ainsi, la pratique du médecin ne concerne plus seulement la relation médecin-patient, elle s'élargit à chacune des sphères avec lesquelles il doit composer. De la relation singulière qu'il partageait avec son patient, il a dû élargir ses horizons à la

communauté et au bien public. Inévitablement, cela fragilise et complexifie le pacte de soins.

À plus petite échelle, cet esprit communautaire rejoint la cellule familiale. En effet, l'information PGx comporte une nature individuelle et familiale qui confrontera le médecin à des questions délicates. Il devra soupeser le bien d'un groupe et le bien de son patient. Cela constitue un enjeu de taille alors que le contrat médical lie le médecin au secret professionnel et que le souci et le respect d'autrui pourrait suggérer de le briser. Le développement d'une technologie de pointe comme celle de la PGx tendra davantage ce conflit entre collectivité et singularité, entre équité et compassion.

L'aspect socio-économique de la pratique de la médecine conditionnera les répercussions de la PGx au moment de son insertion en milieu clinique alors que le professionnel sera appelé à intégrer de nouveaux tests et produits PGx à sa pratique. Ces nouveautés pharmaceutiques auront le prix élevé qui revient à toute innovation technologique. Cette situation souligne le paradoxe d'une médecine qui ne doit pas être considérée comme un commerce mais qui fait partie d'une société soumise aux lois du marché. Comment le médecin pourra-t-il allier ses responsabilités envers son patient et celles qu'il a envers une société limitée dans l'allocation de ses ressources? Inévitablement, il devra intégrer ces considérations à son jugement médical. Une tension pourra naître au moment où la procédure professionnelle imposée au médecin entrera en contradiction avec les besoins réels du patient. L'accessibilité limitée à des tests PGx couverts par le système public pourrait en être un exemple.

Devant ces situations conflictuelles, Ricoeur appose son esprit conciliateur. Il propose un jugement moral en situation pour tenter d'aboutir à la meilleure décision propre à la singularité de chaque cas. Pour y arriver, une dose d'imagination est jugée nécessaire par le philosophe afin d'envisager de nouvelles possibilités : « La sagesse pratique consiste à inventer les conduites qui satisferont le plus à l'exception que demande la sollicitude en trahissant le moins possible la règle »⁴⁷. En s'appliquant avec rigueur à cet exercice, le médecin pourra se porter garant de la décision qu'il aura prise comme étant bonne, juste et conforme à l'obligation qui lui revient en tant que professionnel et citoyen. De cette façon il participera au bien commun dans la mesure où la visée de justice tend vers le bonheur commun d'une cité.

⁴⁷ Ricoeur, P. (1990). *Soi-même comme un autre*. Paris : Éditions du Seuil, 312

5.2 RELATION EN RECHERCHE EXPÉRIMENTALE ENTRE LE CHERCHEUR ET SON SUJET

La question de la responsabilité se pose avec acuité devant les développements technoscientifiques, comme ceux de la PGx, et les conséquences immédiates et futures qui en découleront. Les chercheurs ne sont plus les seuls joueurs dans cette quête; les investisseurs, l'industrie pharmaceutique et les sujets de recherche sont aussi impliqués. Ce long débat a été marqué par des cas tristement célèbres comme celui de Albert Einstein dont la formule de l'énergie atomique a été utilisée dans l'élaboration de la bombe nucléaire. Le scientifique est celui qui effectue de façon concrète, en collaboration avec ses sujets de recherche, cet avancement de connaissances qui marqueront l'histoire de l'humanité. Tel qu'expliqué lors de l'introduction, la PGx suscitera et encouragera une profonde transformation de la pratique de la médecine et même, de la perception du sens que prendra la maladie et la santé dans nos sociétés. Cela constituera un legs significatif de nos sociétés modernes. Poser ces éléments soulève la question de la responsabilité avec une acuité particulière. D'une façon directe pour les chercheurs et indirecte pour leurs sujets, investisseurs, de l'industrie, des instances dirigeantes et de la société qui accepte ces démarches. Est-il justifié qu'une responsabilité incombe aux chercheurs et dans quelle mesure doit-elle se poser?

Avec les réalités PGx auxquelles sera confronté le milieu de la recherche scientifique, il ne faut pas oublier la tension inhérente à toute recherche utilisant des être humains comme sujet d'expérimentation : l'être humain n'est pas une chose mais son corps fait partie du monde des choses matérielles. Cette dualité ne date pas d'hier. C'est d'ailleurs d'elle que la bioéthique tire une partie de ses origines. Avec le règne des informations génétique et génomique, elle se présente d'une manière différente. Elle est passée de risques de dommages physiques concrets liés à l'expérimentation à ceux de dommages psychosociaux découlant de l'information que peut fournir le matériel génétique. Cette transition peut-elle avoir un impact sur la responsabilité qui se rattache à ces pratiques? Cette question, ainsi que les précédentes, sera discutée autour des thèmes de la gestion du risque et des banques de données.

Avant d'aborder le thème de la relation entre chercheur et sujet participant à la recherche, les responsabilités de chacun seront brièvement discutées en regard de la recherche et de l'information qu'elle génère.

Concrètement, c'est le chercheur qui pose les gestes créateurs. C'est donc lui qui a le dernier mot sur ce qui sera fait. Inévitablement, en tant qu'être libre et raisonnable, il sera confronté à des choix qui pourraient laisser leurs traces dans l'histoire de l'humanité. L'équipe de scientifiques qui a permis la mise au point de la brebis Dolly en est un bon exemple. Dans le cas de la PGx, le chercheur sera placé devant l'opportunité de travailler avec ces nouvelles connaissances, ou bien de contribuer à leur développement. Il devra décider s'il veut s'engager dans cette quête, avec les implications que cela représente. Quoiqu'il ne s'agisse pas d'une responsabilité strictement réservée à la PGx, elle demeure préoccupante puisqu'il est prévu qu'elle prendra une place importante dans le secteur pharmaceutique. Se poser la question avant que la PGx soit implantée dans la pratique médicale pourrait avoir un impact sur son développement qui, actuellement, est encore à l'état embryonnaire.

La part du sujet de recherche se concrétise par une participation au projet de recherche qui est essentielle aux avancements de la science. Si le chercheur peut choisir ce à quoi il vouera ses efforts, le sujet de recherche, pourra décider de sa contribution à la quête du savoir PGx. Il est vrai que la notion de consentement peut être problématique et cet aspect sera abordé à la section suivante. Ici, l'attention se portera sur le choix des individus de participer à des projets PGx. Poser l'importance de ce choix peut-il conduire vers une responsabilité citoyenne à l'égard de l'aventure de la science et, plus précisément, de celle de la PGx? À la mesure des pouvoirs que le citoyen détient envers cette quête scientifique, il est possible d'envisager cette responsabilité, d'autant plus que chacun bénéficiera des retombées de la recherche. C'est en tant qu'être libre évoluant au sein d'institutions justes que le sujet pourra se sentir interpellé par cet engagement. Cependant, c'est ce même respect qui, exercé dans un contexte démocratique, admet la pluralité et la liberté. Il ne tend pas à poser cette responsabilité comme obligatoire mais, plutôt comme objet constitutif d'un processus de responsabilisation dont il sera question lors de la conclusion.

Finalement, l'information générée par la recherche est aussi associée à des responsabilités. L'importance de sa divulgation dans le choix et la mise en pratique de la PGx et de l'information génétique a été soulignée à maintes reprises. Elle devra être accessible aux professionnels, aux instances dirigeantes, aux patients et au public. Plusieurs agents sont impliqués dans cette divulgation : la classe politique, le système de la santé et ses experts, les médias. Non seulement cette information sera divulguée par plusieurs mais,

également, il faudra en assurer la qualité, l'impartialité et l'accessibilité. Compte tenu de l'importance de cette tâche et des impacts que l'information aura sur chacun, les responsabilités présentes et futures qui s'y rattachent sont grandes. La question est de savoir qui prendra quelle part de cette responsabilité et comment pourra-t-elle se distribuer parmi tous les acteurs qui en sont chargés. Cette interrogation renvoie à la multitude d'intermédiaires impliqués dans la démarche de l'information qui conduit, inévitablement, vers une dissolution des responsabilités. Il est possible de s'inspirer de Ricoeur alors qu'il suggère d'ajouter la notion de prudence au concept de responsabilité classiquement rattaché aux effets d'un acte et à leur réparation. Cela pourrait encourager un « esprit de vigilance »⁴⁸ chez les agents qui sont impliqués dans le processus de l'information. Ce thème sera abordé de manière plus approfondie à la section traitant des banques de données (section 5.2.2).

La tendance technoscientifique de la société actuelle et l'importante place qu'y tient le savoir demande une plus grande participation des scientifiques au transfert de l'information. Il est reconnu que les informations fournies par la presse au sujet de la génétique et de la génomique ne correspondent pas nécessairement à la réalité vécue par le milieu de la recherche. En tant qu'experts, les chercheurs pourraient contribuer à ce qu'une meilleure communication avec les médias s'établisse. Cette étape est essentielle pour assurer la qualité de l'information qui sera transmise et qui servira aux prises de décisions politiques et sociales. En effet, force est de constater qu'il existe un écart entre le corps politique et les citoyens et que ce sont les experts qui le remplissent (Ricoeur, 1991). Compte tenu de la complexité croissante de la réalité contemporaine, il faut s'en remettre à leur jugement. Conséquemment, c'est à eux que revient une grande part du pouvoir de décision puisque la discussion publique se base sur leurs conceptions (Dosse, 1997). Cette dernière remarque soulève deux points d'intérêt. Le premier met en relief l'importance des responsabilités qui reviennent aux experts (scientifiques, industrie). Le second, conduit vers l'émergence possible d'un devoir du citoyen de s'informer et de s'assurer de la qualité des informations qui lui sont fournies. Cela devient important pour le citoyen lorsque vient le moment de prendre part à l'exercice démocratique. Il s'agit d'une responsabilité, propre à chacun, qui permet le maintien solide des structures par lesquelles se concrétise le désir de vivre-ensemble.

⁴⁸ Ricoeur, P. (1995). *Le Juste*, Paris : Esprit, 65.

À présent, comment se positionnent les responsabilités à l'intérieur de la relation entre chercheur et sujet de recherche? L'étude de la gestion du risque et des banques de données permettra de mieux cerner cette question et de tenter d'y répondre.

5.2.1-GESTION DU RISQUE

Ce thème a déjà commencé à être exploré sous l'angle de la relation médecin-patient (section 5.1.). L'objet de cette section est de poursuivre la réflexion en l'ouvrant au domaine de la recherche expérimentale. La gestion du risque y revêt des aspects semblables à ceux rencontrés en milieu clinique mais elle sera exacerbée par la précarité et les développements incessants de la recherche. Cette notion de probabilité a une importance capitale car elle est porteuse, à la fois, d'espoir et de risques. Par conséquent, elle peut être très dommageable, d'autant plus que ces données peuvent changer au rythme des découvertes et prendre des significations nouvelles pour les chercheurs et leurs sujets de recherche.

D'emblée, la notion de risques introduit le concept de précaution. C'est d'ailleurs ce que Jonas a fait en incluant « la crainte du pire » à l'étude des conséquences possibles d'un acte pour les générations futures de l'humanité. Selon Bourg et Shlegel (2001), il s'agit d'un principe d'action qui incite à prévenir un danger sans attendre d'avoir levé les incertitudes scientifiques se rattachant aux dommages potentiels graves d'une action. En ce sens, il s'inscrit sous l'un des quatre grands principes du principlisme, celui de la non-malfaisance. Deux conditions sont nécessaires à la mise en œuvre de ce principe : la gravité présumée du risque et l'incertitude scientifique qui affecte l'appréhension du risque. L'objet de cette approche prudente est le souci de sécurité et de préservation. Cependant, comme il n'existe pas de consensus sur les fondations scientifiques et les implications d'un tel principe, les effets découlant de son application sont de l'ordre du probable (Tickner, 2003). C'est ce qui pousse certains auteurs à craindre que cet engouement pour la précaution nuise à l'avancement et à l'application des nouvelles technologies (Holm, 1999). À l'opposé, d'autres sont préoccupés par l'élan d'efficacité que les moyens technoscientifiques offrent à la société contemporaine alors qu'il tend à ne plus y avoir d'autres limites que celles de la technologie elle-même. C'est pour cette raison que plusieurs lancent « ...un appel pressant à l'exercice de la mesure, de la retenue, voire de

l'abstention d'agir »⁴⁹. Ainsi une nouvelle forme de responsabilité se dresserait face à l'agir humain : l'imposition de limites et de tempérance à l'action.

5.2.1.1 Consentement

Le consentement en recherche partage plusieurs similitudes avec le consentement obtenu en milieu clinique (section 5.1.1.1) mais il comporte aussi des différences. En effet, il est à caractère pratiquement double puisque, d'une part, il est requis pour participer au projet et que, d'autre part, il sera exigé pour le test qui fera partie des phases de l'étude PGx. Or, si le sujet veut participer, il devra se soumettre au test. Ce faisant, il s'exposera, non seulement aux risques qui se rattachent à la démarche expérimentale mais, également, à ceux qu'engendre le génotypage. Cette dualité souligne le sérieux des implications de ce consentement. Dans sa démarche d'information, le chercheur devra la considérer ainsi que les différents affects qui peuvent influencer la prise de décision du sujet. Par sa nature, la réalité expérimentale jongle avec des possibilités et des issues incertaines, tant au niveau des risques pour le patient que des bénéfices. Selon Ricoeur, comment pourrait s'expliquer la responsabilité inhérente au consentement?

Il faut savoir que Ricoeur n'a pas directement écrit au sujet de l'éthique de la recherche alors qu'il s'est souvent prononcé au sujet de l'éthique médicale. Cependant, en partant des bases de la relation thérapeutique, il pourrait être intéressant de les extrapoler à celles de la relation qui s'établit entre le chercheur et son sujet de recherche. Et, de là, étudier la possibilité d'y apposer un exercice réflexif similaire à celui qui a été fait pour le consentement en milieu clinique (section 1.1.1.).

Précédemment, il a été établi que la relation thérapeutique se tissait autour d'un pacte de soins entre le médecin et son patient. La compassion, la sollicitude, la confiance et l'estime de soi forment le socle de cet engagement pour les deux partenaires qui s'allient contre l'ennemi qu'est la maladie. Ricoeur spécifie que des préceptes se greffent à cette pratique de l'art médical, ou sagesse pratique, comme pour tout autre art pratiqué cas par cas (Ricoeur, 1996). Selon lui, il y en a trois. Le premier est la reconnaissance de la singularité de chaque cas et du caractère unique du patient. Le second souligne le caractère indivisible de la personne qui représente un tout et non pas seulement un organe malade; qui est un être humain doté d'une composante physique, psychologique et sociale. Le

⁴⁹ Ricoeur, P. (1991). « Postface ». Dans, Lenoir, F., resp. *Le temps de la responsabilité*. Paris : Fayard, 250 - 270; repris dans Ricoeur, P. *Lectures 1 Autour du politique*, Paris : Éditions du Seuil, 259.

dernier concerne l'estime de soi qui ne se dirige pas seulement vers soi mais, qui va du « même à l'autre ».

En ce qui concerne la relation du chercheur avec son sujet, elle s'établit autour d'un contrat. Ce dernier prend la formule du consentement oral et écrit par lequel le chercheur s'engage à informer le sujet de tous les risques, inconvénients et avantages qui se rattachent à sa participation, alors que le sujet confirme qu'il comprend les conditions de cette participation et qu'il les accepte. Du coup, cette formule souligne le caractère indivisible du sujet en le hissant au rang de collaborateur et de partenaire du chercheur dans la quête du savoir médical. De cette manière, le consentement assure au sujet de pas être seulement considéré comme un moyen mais, également, comme une fin. Ceci rencontre le second impératif d'Emmanuel Kant : « Agis de telle sorte que tu traites l'humanité aussi bien dans ta personne que dans la personne de tout autre toujours en même temps comme une fin, et jamais simplement comme un moyen »⁵⁰. La mention de cet impératif trouve une correspondance avec les deux autres préceptes énoncés par Ricoeur. Le premier précepte reconnaissant la singularité de chacun est source de similarité entre les milieux clinique et expérimental de la médecine puisqu'il suppose un respect pour les personnes et donc, une reconnaissance de leur particularité et de leur sécurité. Le précepte discutant de l'estime de soi y correspond également puisqu'une fois passée au crible de l'exigence d'universalité, cette estime devient respect de soi et d'autrui. Ce respect de l'humanité chez l'autre rencontre sa dignité et cela est capital pour le sujet de recherche qui se prête à l'expérimentation. De fil en aiguille, ces remarques conduisent au caractère légal que revêt ce contrat. Un devoir de confidentialité et de vérité due au sujet émane de cet accord entre le chercheur et son sujet. Il est possible d'associer ces devoirs à ceux du contrat médical.

Ensuite, le rapport qui vient d'être fait au cas particulier de chaque personne permet de souligner un autre élément majeur de similitude entre les relations entretenues en milieu clinique et en milieu de recherche. Comme il a déjà été dit, le savoir est une forme de pouvoir importante. Non seulement le scientifique est-il doté d'une crédibilité peu commune mais, également, il détient des connaissances que le sujet de recherche n'a pas ou qui ne lui sont pas vraiment accessibles. De plus, il s'avère que la participation à des projets de recherche est souvent le dernier espoir pour les gens qui y participent et la PGx est un champ particulièrement rempli de promesses. Les sujets peuvent donc être doublement

⁵⁰ Kant, E. (1985). *Fondement de la métaphysique des mœurs*. Tiré de : *Œuvres philosophiques*, t. II. Paris : Gallimard

vulnérables cela, sans compter la quasi-obligation de se soumettre au test PGx pour participer à l'étude, la valeur que le sujet accorde à la compensation fournie pour l'exercice expérimental ainsi que tous les facteurs pouvant affecter une prise de décision (section 5.1.1.1.). C'est donc la vulnérabilité et, dans plusieurs cas, la souffrance que portent les sujets de recherche qui assigne le chercheur à responsabilité à leur égard. Or, il s'agit du même modèle que celui observé dans la relation soignante.

C'est à la lumière de ces similitudes qu'il sera possible d'extrapoler l'exercice réflexif élaboré dans le cadre de la relation thérapeutique à celui de la recherche. La responsabilité éthique et morale du chercheur envers son sujet existe. Dans le processus du consentement, elle se déploie sous les engagements de confidentialité et de vérité de la part du chercheur et de la compagnie qui l'engage, le cas échéant. Du côté du sujet, elle se concrétise par son sa compréhension et son approbation du projet auquel il participe. Voilà pour la première interrogation ouvrant cette section sur le consentement.

Maintenant, la seconde question : Dans l'optique d'un déplacement des risques encourus par les sujets de recherche, la nature prospective et psychologique qu'ils prennent peut-elle déboucher sur une modification de la responsabilité qui vient d'être posée? À la lumière de la réflexion de Paul Ricoeur sur l'identité de la personne comme « être agissant et souffrant », cette modification ne devrait pas avoir lieu. Sa dialectique de l'identité se partage entre ce qui caractérise une personne, le profil génétique par exemple, et la parole donnée, qui constitue un maintien dans le temps. Le consentement, dans sa prise en considération des risques futurs touche à ces deux composantes de l'identité. En effet, il y a engagement de la part du sujet à prendre des risques qui pourraient avoir un impact sur sa santé physique et psychologique. Selon la dialectique qui les anime⁵¹, il n'est pas possible de dissocier l'importance de l'une et de l'autre des composantes de l'identité. De plus, dès que le principe d'indivisibilité de la personne est posé, il ne peut plus être question de séparer le corps de la personne. Le parallèle qui vient d'être fait entre la relation clinique et expérimentale va dans le même sens puisque l'individu doit être considéré comme être complet et singulier dans le contrat médical et dans celui du consentement.

⁵¹ Pour plus de détails, voir : Ricoeur, P. (1990). *Soi-même comme un autre*. Paris : Éditions du Seuil, 141 – 150.

5.2.1.2 Recontact

Le cas du recontact des sujets participant à la recherche est comparable à celui qui a été discuté dans le cadre de la relation thérapeutique. Cependant, la nature et la qualité des résultats qui seraient à recommuniquer à chaque sujet contribuent à accroître l'incertitude associée à l'information PGx. La question se posera avec vigueur lorsqu'il s'agira de déterminer quelle information le chercheur sera en devoir de rendre et laquelle ne sera pas suffisamment valide.

Compte tenu de l'analyse qui vient d'être faite à la section précédente, il est possible d'assumer que, oui, le recontact pourra se poser comme une obligation dans certaines situations. Cette restriction se dessine alors que persistent certaines singularités au niveau des buts premiers des entreprises clinique et expérimentale. En effet, la première a pour objectif de soigner le malade alors que la deuxième s'intéresse à l'amélioration des soins et au développement des connaissances médicales. C'est pourquoi le sujet collaborant aux expérimentations ne peut pas s'attendre à un recontact inconditionnel.

Quand ce recontact pourrait-il se justifier? Le chercheur est dans l'obligation d'assurer la sécurité de son sujet. Cependant, ce contrat qui l'associe à son sujet n'exige pas de lui de le soigner pour des atteintes autres que celles engendrées par l'expérimentation elle-même. D'une part, en assouplissant cette exigence, il est possible d'envisager que de nouvelles informations PGx puissent avoir des impacts directs sur la santé des gens et que cela pourrait constituer une forme indirecte d'atteintes rattachées à la participation à la recherche. D'autre part, le cœur même de la relation humaine, animé du désir de vie bonne, appelle à une sollicitude, une bienveillance spontanée, envers celui qui, comme soi-même, tend vers la santé. Cela, dans la mesure où, tel qu'énoncé par Ricoeur, « La santé est la modalité propre du vivre bien dans les limites que la souffrance assigne à la réflexion morale »⁵². Certains auteurs suggèrent que des soins auxiliaires à la recherche soient dispensés aux populations des pays en voie de développement (Belsky, 2004; Richardson, 2004). En extrapolant leur proposition basée sur la confiance des sujets envers les chercheurs, le recontact pourrait également se placer sous cette catégorie de soins.

À la lumière de ces remarques et dans des circonstances jugées adéquates en terme de validité, de pertinence et de fiabilité, de bénéfices et d'avantages pour le sujet, le recontact

⁵² Ricoeur, P. (1996). Les trois niveaux du jugement médical. *Esprit*, 12, 32.

deviendrait moralement souhaitable. Selon la pensée ricoeurienne, ce jugement ne saura être autrement qu'en situation et donc, il devra faire l'objet d'une sagesse prudentielle.

5.2.2 BANQUES DE DONNÉES

Avec l'avènement de la PGx survient la notion de banque de données. Il s'agira d'un système contenant une multitude de données provenant de sujets participants à la recherche; ou encore de patients qui se seront soumis à des tests PGx par le biais des recommandations de leurs médecins. Tous, ils auront accepté de confier ce qui les caractérise le plus dans leur biologie et qui constitue l'élément le plus intime de leur identité : leur matériel génétique. En juste retour, ce geste mérite une réponse qui pourra prendre les traits de la promesse et de l'obligation à la confidentialité, au respect et à la vérité. Non seulement cette responsabilité est déposée entre les mains des chercheurs, médecins et/ou détenteurs de banques pour le moment actuel mais encore, pour le futur. Cette prospection s'explique par la nature intergénérationnelle et collective de l'information génomique. En effet, les générations apparentées aux donneurs pourraient être affectées par ces informations, d'autant plus que la science évolue constamment et que le matériel génétique pourrait fournir davantage d'information qu'il ne le fait aujourd'hui. Alors qu'une responsabilité naît de la création de ces banques, l'identification de l'agent responsable manque. En effet, le chercheur et le médecin remettront les échantillons des individus aux banques qui elles-mêmes seront gérées par des instances privées, comme les entreprises pharmaceutiques, et/ou publiques. Cette chaîne de répondant n'est pas sans rappeler la dissolution des responsabilités discutée précédemment. De fait, ce phénomène semble faire partie de la constitution même des sociétés modernes (Doucet, 2003). Jusqu'où devra s'étendre cette responsabilité, maintenant et ultérieurement, et qui devra la prendre exactement?

La pensée de Ricoeur est une source enrichissante à ce sujet. À plusieurs reprises, il se penche sur ce phénomène de dilution des responsabilités et sur l'impact de l'agir humain sur les générations futures. En ce sens, il rejoint la pensée de Hans Jonas en plusieurs points qui seront ici abordés afin d'éclairer la réflexion.

Avant de se lancer dans cet exercice, il faut d'abord rappeler que selon ces deux philosophes, la responsabilité prend une forme prospective dans la mesure où la vulnérabilité future de l'être humain est prise en considération. Elle s'étend dans le temps et l'espace à la mesure de la portée des effets de l'agir. C'est lorsque que ces dits effets ont un potentiel dommageable pour d'autres être humains que cette responsabilité prend toute son

importance. Ricoeur l'explique par la trilogie qu'il nomme « pouvoirs-nuisance-responsabilité »⁵³. Dans le cas des banques de données, une forme de nuisance aux membres de la famille et/ou à leurs générations futures est possible. C'est ici que se rejoignent les problèmes associés à ces banques et le raisonnement philosophique de Ricoeur. C'est grâce à ce rapprochement qu'il est possible de poser une responsabilité, mais à qui?

La difficulté à cerner l'auteur des dommages possibles se dresse devant la complexité des systèmes qui gère la cité : « Ce sont des myriades de micro-décisions singulières, mêlées à un nombre indéfini d'intervention prenant sens au niveau des systèmes institués ... »⁵⁴. Dans le cas présent, la banque de donnée prend les traits d'un système complexe avec lequel plusieurs acteurs interagiront.

Pour arriver à répondre à cette question, Ricoeur propose une vision nouvelle de la responsabilité selon laquelle la notion de prévention viendrait se greffer à celle, plus traditionnelle, de réparation des dommages commis. Cette idée de précaution rejoint ce qui a été discuté dans la section précédente au sujet de la gestion du risque et, du coup, vient solidifier les bases d'une telle proposition. Selon Ricoeur et Jonas, c'est celui-là même qui est en possession du pouvoir potentiellement nuisible qui est tenu pour responsable. Dans le cas des banques, il s'agira donc, indivisément, des chercheurs et/ou médecins, de leur sujet de recherche, de l'industrie pharmaceutique ainsi que les systèmes de gestion de la banque en regard du matériel, des informations qui s'y rattachent et de leur sécurité. Et, selon Ricoeur, c'est au cœur de chacune des ces sphères, individuelles ou corporatives, que pourra s'exercer la vertu de prudence qui se rattache à la responsabilité prospective et qui, en quelque sorte, va responsabiliser chacun des acteurs impliqués. Dans l'optique de prudence, la sécurité des informations et du matériel biologique devra être le centre d'une attention particulièrement soutenue et transparente.

Une fois le *qui* déterminé, il reste à savoir jusqu'où cette responsabilité doit s'étendre. En se rapportant aux effets possiblement nuisibles de l'information PGx, il est difficile de faire la part entre ceux qui seront voulus et ceux qui ne le seront pas. En effet, ces effets reposent sur le probable d'un temps indéterminé. Inspiré des travaux de Hegel, Ricoeur souligne « ...que l'action humaine n'est possible que sous la condition d'un arbitrage concret entre la vision courte d'une responsabilité limitée aux effets prévisibles et

⁵³ Ricoeur, P. (1995). *Le Juste*, Paris : Esprit, 64.

⁵⁴ Ricoeur, P. (1995). *Le Juste*, Paris : Esprit, 64.

maîtrisables d'une action et la vision longue d'une responsabilité illimitée»⁵⁵. Cette approche permet de considérer la responsabilité d'une façon telle qu'elle pourra être assumée tout en évitant qu'elle devienne illimitée. En même temps, elle ouvre la porte à une notion plus vaste de la prudence, celle de la sagesse pratique qui préside à l'arbitrage concret des rayonnements longs et courts de la responsabilité. C'est donc à elle que revient la tâche de « ...reconnaître parmi les conséquences innombrables de l'action celles dont nous pouvons légitimement être tenus pour responsables, au nom de la morale de la mesure »⁵⁶.

5.3 L'INDIVIDU EN REGARD DE SA SANTÉ

La notion de responsabilité individuelle face à la santé existe depuis longtemps dans les sociétés nord-américaines. Les campagnes de santé publique comme celles s'attaquant au tabagisme ou à la sédentarité en témoignent. Cette nouvelle préoccupation publique éveille la conscience de certains alors que ce n'est pas le cas pour d'autres.

L'un des buts de la PGx est de fournir une médication davantage ciblée, sécuritaire et adaptée à chaque personne. Il est clair que cela contribuerait au bien individuel en regard des soins médicaux et de la santé. Outre cela, les tests PGx pourraient fournir des informations sur certaines prédispositions à différentes maladies telles que le cancer ou l'hypertension. L'accès à ces connaissances permettrait un meilleur contrôle de l'état de santé de chacun dans la mesure où il pourra modifier ses habitudes de vie en conséquence. Or, il a été rapporté que malgré ce savoir sur sa propre santé, l'individu est peu enclin à adopter et/ou conserver un changement de style de vie. L'exemple fréquent du patient cardiaque qui ne se conforme pas à sa diète en témoigne. Également, ce savoir pourrait contribuer à générer un sentiment de fatalité chez les gens (Marteau, 1999 et 2001). Alors, la question se pose à savoir si l'individu, que l'information PGx rend capable d'agir sur sa santé, a une responsabilité envers sa santé et son corps. D'un autre côté, la collectivité assure un certain niveau de soins de santé à ses membres, y aurait-il également des comptes à lui rendre? Cette interrogation relative à la communauté confronte une idée de liberté individuelle illimitée qui est fortement ancrée dans les sociétés industrialisées. Les deux prochaines sections en discuteront.

⁵⁵ Ricoeur, P. (1995). *Le Juste*, Paris : Esprit, 68.

⁵⁶ Ricoeur, P. (1995). *Le Juste*, Paris : Esprit, 69.

D'abord, il faut préciser la force de l'enjeu que représente la santé et qui, entre autres, se manifeste à l'intérieur de la rencontre clinique. Comme Ricoeur le mentionne, il s'agit d'un échange au sein d'une relation dissymétrique où le patient demande l'aide du professionnel et c'est ce qui lui assigne l'obligation de répondre à son attente de soins. Cette attente doit effectivement être celle de soins et non pas celle de la santé, une attente qui ne pourra jamais être assurée par le médecin ni par aucune médication. Malheureusement, cette situation n'est pas claire pour plusieurs personnes évoluant dans le contexte social actuel qui est bâti sur le concept d'un État providentiel. De plus, la conception que chacun se fait de la santé est personnelle et répond à un système de valeur et de croyances propres. Cette réalité débouche sur un pluralisme de convictions qui fait partie intégrante d'une société démocratique. Au cœur des sociétés contemporaines valorisant la liberté individuelle, la perception de ce qu'est la santé et de ce qu'elle représente peut prendre une importance grandissante. Elle aura des répercussions sur le sentiment de responsabilité des individus envers leur santé et envers la santé de leur communauté.

5.3.1-BIEN INDIVIDUEL

Advenant la réalisation des promesses de la PGx, l'accessibilité à des soins plus adéquats et personnalisés deviendra possible pour la population. Cela constituera un bien individuel dont chacun voudra bénéficier. Comme il vient d'être mentionné, la santé n'est pas un droit mais l'accès à des soins l'est. Ultimement, l'information PGx fournira à l'individu le pouvoir de modifier ses habitudes de vie pour éviter de développer une maladie multifactorielle et, par conséquent, elle pourrait favoriser sa santé. La communauté pourra veiller à la distribution de ces informations mais, la partie concrète de cette quête de la santé appartiendra à chacun, dans l'intimité de sa propre vie. Le choix de se conformer à un style de vie particulier pouvant favoriser la santé est individuel et librement adopté par un maintien de soi rigoureux, au-delà des turbulences de la vie quotidienne et des penchants au plaisir et à l'agréable. C'est ce qui le rend si difficile à respecter. Il faut souligner que le bon état de la santé d'un individu aura des impacts sur son bien-être ainsi que sur celui de son entourage familial et social. La notion de collectivité fera l'objet de la prochaine section.

Le désir de santé et de bien-être se mue en obligation envers soi-même et les autres alors qu'il entre dans la dimension éthique du bien-vivre. Cette visée éthique tire sa source

de l'estime de soi, la même que Ricoeur élève à un respect de soi au niveau moral alors qu'il tente de répondre à l'exigence d'universalité. Cette estime de soi naît de la capacité à se reconnaître comme agent de l'action capable d'établir ses préférences et d'agir en sorte qu'elles se concrétisent. Dans sa visée de la vie bonne, cette estime se réalise par le biais d'un « ...travail incessant d'interprétation de l'action et de soi-même que se poursuit la recherche d'adéquation entre ce qui nous paraît le meilleur pour l'ensemble de notre vie et les choix préférentiels qui gouvernent nos pratiques »⁵⁷. C'est cette même estime qui permet à l'individu de vouloir maintenir ses choix dans le temps. C'est ici que naît la promesse faite à soi-même qui s'ouvre à la responsabilité de la tenir. Selon Ricoeur, ce maintien de soi, cette fidélité, constitue une partie de l'identité personnelle, dite « ipséité »⁵⁸ qui se construit en rapport étroit avec l'altérité. Le rapport à l'autre est donc nécessaire à l'établissement de l'identité. Or, cette dernière n'est pas seulement le fruit de l'intersubjectivité mais, également, celle de l'altérité passive que représentent le corps propre et la conscience. L'importance du corps physique est indéniable. Il se situe au centre même de l'altérité en tant que « conscience de l'être dans le monde ». Cette remarque fournit un élément de réponse quant à la responsabilité qu'un individu doit avoir envers son propre corps, envers lui-même. Pour ce qui est de l'obligation de santé envers les autres, elle pourrait se traduire par l'implication de l'altérité dans la construction de l'identité de l'individu, par la sollicitude envers cet autre que soi-même ainsi que par souci pour la santé publique. La prochaine section s'attardera à cet aspect tourné vers autrui.

D'un autre côté, en cherchant ainsi les sources de la maladie au cœur de l'individu et non plus dans son milieu, tant social que physique, la PGx ne risque-t-elle pas de déplacer le mouvement d'estime de soi que l'individu a envers lui-même? Et en cela, d'affecter le sentiment que l'individu a de sa responsabilité? Cette interrogation souligne l'importance que prendra la divulgation de l'information PGx pour le patient et/ou le sujet participant à la recherche. Le moment du retour de l'information est une étape qui aura des répercussions importantes sur la manière avec laquelle l'individu acceptera l'information et avec laquelle il l'intégrera à sa vie. En effet, la réponse à toutes informations sur des risques potentiels, ici associés à la PGx, est déterminée par les conceptions personnelles, d'une part, et la

⁵⁷ Ricoeur, P. (1990). *Soi-même comme un autre*. Paris : Éditions du Seuil, 210.

⁵⁸ Pour plus de détails, voir : Faessler, M. (1994). *Attestation et élection*. Tiré de, Aeschlimann, J.-C. (1994). « Éthique et responsabilité. Paul Ricoeur ». Suisse : Éditions de la Baconnière, 134 – 140 ; Ricoeur, P. (1990). *Soi-même comme un autre*. Paris : Éditions du Seuil, 141 – 150.

façon dont l'information est présentée, d'autre part (Shaw, 1999). Ce souci doit habiter l'annonceur par notion de respect pour la dignité de cet autre que lui-même.

5.3.2-BIEN COMMUN

La question de responsabilité individuelle envers sa propre santé trouve écho dans les échelons plus élevés de la collectivité. Le système de santé publique est un choix de société qui a été pensé sur la base de principes tels que l'équité et la solidarité. Les coûts associés à la distribution de soins étant en étroite relation avec les habitudes de vie des individus, il est possible d'envisager l'existence d'une responsabilité du citoyen envers le bien commun. Cette remarque prend une teneur particulière au sein de sociétés accoutumées à un État providence qui est lui-même confronté à une limitation des ressources. La tension naissant du désir de liberté individuelle et de bien collectif est palpable à ce stade. La science médicale, dont la PGx fera partie, est un savoir dont chacun devraient pouvoir profiter. Les bénéfices pouvant découler de ce savoir, pour l'individu et la communauté, devraient-ils justifier une obligation sociale à prendre la santé en charge? Et si c'est le cas, jusqu'où cette responsabilité devrait-elle s'étendre dans la sphère du privé? Un juste milieu devra être déterminé afin d'assurer un équilibre entre ces deux éléments qui, quoique paraissant inconciliables, sont essentiels l'un pour l'autre.

La santé des populations peut être envisagée comme un bien commun vers lequel chacun doit tendre et la PGx constituerait un outil pour y arriver. Une meilleure santé n'aura pas seulement des impacts au niveau médical mais elle rayonnera sur chacune des sphères qui constituent une société. Ainsi, la PGx verra sa portée s'élargir à des niveaux supérieurs ce qui gonflera son pouvoir d'action et donc, les obligations qui se rattacheront à sa pratique.

5.3.2.1 L'aspect familial

L'information contenue dans le matériel génétique est dotée d'un caractère individuel, intergénérationnel et universel. En ce qui concerne sa divulgation, le dilemme se situe entre le respect du droit à la vie privée du patient et la bienfaisance de contacter la famille. Il s'agit d'un thème récurrent dans la pratique de la médecine génétique. Pour tenter d'y pallier, un modèle de mutualité entre le patient et le professionnel tend à se répandre (Knoppers, 2002). Il se base sur un échange afin d'encourager le devoir moral du patient à informer sa famille. L'application clinique de la PGx accentuera ce dilemme. En général, le

problème est abordé selon la perspective du médecin, mais qu'en est-il de la responsabilité du patient? Comment la pensée de Ricoeur pourrait-elle venir éclairer cette interrogation?

D'abord, il faut souligner que le questionnement soulevé par la notion de famille se concentre surtout sur la question de la propriété de l'ADN et l'information qui s'y rattache. Or, des tentatives de séparation des possessions entre individus débouchent souvent sur un tort à autrui. Selon Ricoeur, c'est parce qu'il y a mal que l'éthique doit être entrer dans les rangs de la norme. Cela explique le passage de la sollicitude envers autrui à la règle de justice.

Ensuite, il faut savoir que Ricoeur ne fait pas vraiment la distinction entre le lien familial et celui qui s'établit entre deux personnes. Cependant, il aborde largement la question aristotélicienne de l'amitié dans *Soi même comme un autre*. Le rapport le plus proche qu'il est possible de faire entre la famille et sa philosophie est celui du frère à l'ami. Si la famille est considérée comme un ensemble d'individus qui possède des caractères communs qui sont physiques, génétiques, relatifs à des habitudes de vie ou des traits de caractère, et qui sont pourvus d'un système de valeurs et de croyances propres. Et que l'amitié, telle que pensée par Aristote (et Ricoeur), est une relation mutuelle où « chacun aime l'autre en tant que ce qu'il est »⁵⁹ et où l'égalité est telle qu'un partage de l'intimité de la vie est envisageable. Alors, il est possible d'entrevoir une similitude suffisante pour introduire la notion d'égalité et de réciprocité qui pourront appuyer une responsabilité éthique. Cela répond également à la question de la possession de l'ADN qui n'a pas encore été tranchée par l'institution judiciaire. À ce souci de l'autre, il est également possible d'ajouter un élément d'assignation à responsabilité du sujet détenant l'information par un être devenu vulnérable dans la mesure où son ignorance pourrait lui être dommageable.

5.3.2.2 L'aspect social

La PGx aura des répercussions sociales particulières qui méritent de considérer la thématique sociale et les responsabilités qui pourraient s'y rattacher, tant pour l'individu que pour la société. De fait, certains auteurs vont jusqu'à ouvrir la propriété de l'information thérapeutique et génétique à la sphère publique; transformant ainsi la prédisposition génétique individuelle en marqueur d'une information publique (Moldrup,

⁵⁹ Aristote. *Éthique à Nicomaque*. VIII, 3, 1156 a 17.

2002). De ce fait, l'information se définirait comme un bénéfice public à partager et non plus comme une propriété individuelle (Zimmerli, 1990).

L'aspect social confronte directement la liberté individuelle. Cette tension prend de l'ampleur alors que qu'elle tend à devenir illimitée. La balance entre le collectif et l'individuel fait l'objet d'un constant questionnement pour une société et l'avènement de la PGx devra s'y greffer. L'aspect social est un sujet abordé dans l'œuvre philosophique de Paul Ricoeur. Son assertion à propos du désir éthique comme visée de vie bonne avec et pour autrui en témoigne. Selon lui, l'institution prend les traits de la structure nécessaire au vouloir vivre-ensemble qui correspond également à l'extension du vouloir vivre-bien rencontré dans les relations interpersonnelles. Il devient alors possible de poser que « C'est comme citoyen que nous devenons humains. Le souhait de vivre dans des institutions justes ne signifie pas autre chose »⁶⁰. Ainsi, l'individu est en relation avec l'institution d'une façon très particulière : « ...on ait affaire à la fois à des institutions durables, responsables des individus vulnérables qui lui sont confiés, et à des sujets capables, responsables des institutions précaires dont ils héritent, qu'ils façonnent, et où ils se trouvent appelés à cohabiter »⁶¹. Cette citation de Olivier Abel résumant la pensée de Ricoeur permet de mieux cerner les responsabilités qui reviennent à chacun des partenaires de la cité.

Du côté de l'institution, elle devra établir les bases qui permettront l'ancrage de la PGx à la pratique de la médecine. Pour ce faire, il lui faudra passer par la gestion de la probabilité qui sera le lot du développement de la voie préventive de la médecine et qui prendra de l'ampleur avec l'avènement de la PGx. Cependant, cet avènement qui ne manque pas d'intérêt n'est pas encore réalisé. Advenant le cas où l'information PGx serait jugée suffisamment utile à la société pour justifier les risques de contribuer à son implantation, il faudra en assumer les coûts onéreux. Les limitations dont il a amplement été question précédemment (section 2.3) dressent la table pour un conflit de taille : Cela vaut-il la peine d'investir et si oui, jusqu'où et à qui revient cette responsabilité? Il faudra évaluer s'il est pertinent d'investir dans le secteur incertain de la PGx. En effet, cet argent pourrait aussi être investi dans des stratégies qui ont déjà démontré qu'elles avaient un impact sur le développement de la maladie. Par exemple, des facteurs environnementaux et socioéconomiques ont été rapportés comme ayant une forte influence sur le développement de maladies multifactorielles. Également, il faudra se demander s'il vaut mieux préserver

⁶⁰ Ricoeur, P. (1995). *Le Juste*. Paris : Esprit, 17.

⁶¹ Abel, O. (1996). *Paul Ricoeur La promesse et la règle*, Paris : Michalon, 58.

une distribution de soins de santé de base qui profiteront à plus d'individus ou, investir dans des approches de pointe comme la PGx et desservir une tranche plus mince de la population. Les notions de prudence et de justice se dégagent de ces questionnements. Le jugement en situation passant du niveau éthique puis traversant le crible de la norme avant d'être soupesé par l'arbitraire de la sagesse pratique permettra de se pencher sur cette problématique sociale.

Du côté du citoyen, sa participation à l'établissement de la PGx pourra être un élément de discussion. Il a été souligné que l'avancement de ces connaissances nécessitera la création de banques de données sur des populations le plus large possible. Si la PGx est considérée suffisamment importante pour justifier des investissements de la part des institutions, il est attendu que la population supporte les choix de ses institutions démocratiquement établies. C'est en tant que coopérateurs du système social que les individus pourraient être appelés à participer au projet de la PGx. Il s'agira d'une contribution individuelle à la constitution de meilleurs soins de santé pour les générations actuelles et futures. Cette considération des besoins futurs de l'humanité ouvre les horizons d'une forme prospective de la responsabilité dont il a déjà été question dans les sections précédentes. En ce sens, il pourrait être envisagé de demander l'appui de la population afin de développer une cartographie de leurs variations génétiques et de développer des tests qui seront davantage adaptés à leurs conditions. C'est dans cet esprit que des projets comme celui du *Cartagène*, au Québec, se développent⁶². C'est ainsi que le but collectif de la santé et du traitement de la maladie pourrait être envisagé comme un accomplissement commun.

Le dernier mot de cette thématique sociale revient au politique. Compte tenu de l'étendue qu'il pourrait couvrir, il ne fera toutefois pas l'objet d'une réflexion approfondie. Au niveau institutionnel, le corps politique est celui qui relie toutes les sphères de la société et cela comprend celles qui ont été abordées dans cette étude. Selon Ricoeur : « ...le politique apparaît comme le milieu par excellence d'accomplissement des potentialités humaines »⁶³. C'est dans son pouvoir de gestion des conflits et de décision que le politique permettra de concrétiser une distribution juste et équitable des divers biens sociaux ainsi qu'un épanouissement de chaque membre de la collectivité.

⁶² Génome Québec et RMGA (2004). *Projet Cartagène*. Accès le 20 juin 2004, <http://www.cartagene.qc.ca/fr/>.

⁶³ Ricoeur, P. (1995). *Le Juste*. Paris : Esprit, 37.

5.4 L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE EN REGARD DE LA SOCIÉTÉ

L'industrie pharmaceutique travaille au développement des connaissances PGx dans le but de produire des tests PGx et de nouvelles molécules thérapeutiques. Évidemment, elle désire voir le fruit de ses efforts appliqué à la clinique et aux soins de santé. En ce sens, elle veut apporter des solutions innovatrices à la pratique médicale qui seront acceptée et adoptée par les professionnels et les patients. Ces prouesses exigent une connaissance et une maîtrise du savoir scientifique et technique toujours plus poussées. C'est d'ailleurs cette aptitude de contrôle et de domination du monde physique qui a favorisé le développement d'une crainte de ce tout ce qui y échappe : « L'époque est au risque zéro, à la protection totale des vies et de la santé, à l'exigence de prudence préventive... »⁶⁴. Cette tendance comporte deux facettes qui auront des répercussions sur la recherche en PGx. D'abord, les promesses d'une médication plus sécuritaire et personnalisée conviennent parfaitement à cette réalité et constitue un terrain riche à exploiter pour l'industrie. En contrepartie, et pour les même raisons, les exigences sociales de sécurité et de qualité seront élevées, tant au niveau des recherches encourues que des produits mis sur le marché. Sans susciter de nouvelles responsabilités des entreprises, les produits PGx alimenteront ce débat d'une certaine complexité. L'article rédigé par des avocats représentant de compagnies pharmaceutiques et biotechnologiques, Jack E. Urquhart et coll. (2004), discute de cette question en supportant le fait qu'au stade expérimental actuel de la pharmacogénétique et de la PGx, il est encore trop tôt pour instaurer un devoir légal d'utiliser ces tests dans le développement de médicaments. Cela donne un aperçu de ce qui sera, une fois que les développements des ces disciplines auront profité.

Comment est-il possible d'envisager ces responsabilités légales et morales selon l'éthique ricoeurienne? Cette question n'est pas sans intérêt puisqu'il propose une visée éthique dans le désir de vie bonne, non seulement pour soi et l'autre mais, également, pour des institutions justes : « Le vivre-bien ne se limite pas aux relations interpersonnelles, mais s'étend à la vie des institutions »⁶⁵. Or, l'industrie pharmaceutique est une institution qui fait partie des sociétés contemporaines. C'est en tant que citoyennes du monde présent et futur qu'elles feront l'objet de la prochaine réflexion.

⁶⁴ Lipovetsky, G. (2002). *Métamorphoses de la culture libérale : Éthique, médias, entreprise*. Montréal : Liber, 67.

⁶⁵ Ricoeur, P. (1990). *Soi-même comme un autre*. Paris : Éditions du Seuil, 227.

5.4.1 CITOYENNES D'AUJOURD'HUI

L'industrie pharmaceutique est constituée d'entreprises privées qui inscrivent leurs activités dans un système économique capitaliste. C'est pour cette raison qu'elles sont gérées par une éthique des affaires. Cette éthique se base fondamentalement sur la liberté des individus et la propriété individuelle. Elle encadre de façon formelle la liberté des échanges et des contrats entre personnes (Métayer, 1997). Ainsi, ce sont les intérêts personnels qui priment dans les limites accordées par le respect des droits d'autrui. Or, cette même industrie fait partie d'une société qui l'appuie au moyen de financements et d'une approbation démocratique. Les entreprises capitalistes, surtout lorsqu'elles sont à caractère multinational, ont un grand pouvoir au sein des sociétés contemporaines. Et cela débouche sur un rapport inégal avec les consommateurs qui sont vulnérables face à ce pouvoir et à ce savoir qu'ils n'ont pas. Dans le cas du secteur compétitif de la pharmaceutique, les produits qui sont sur le marché n'ont pas la même utilité que la majorité des biens consommables auxquels la population a accès; ce sont des médicaments qui permettent de traiter, de contrôler ou d'éviter la maladie et ses symptômes. L'avènement de la PGx accentuera cette réalité en permettant la production et la vente de médicaments et de tests plus efficaces qui offriront aux gens l'opportunité de mieux contrôler et/ou traiter leur condition de santé. Le choix des produits PGx pour lesquels l'entreprise voudra poursuivre ses recherches aura un impact sur les traitements disponibles pour les patients. Dans le même élan, ces choix orienteront le procédé de sélection des sujets participant aux recherches. Les exemples de « maladies orphelines » et de « patients orphelins » témoignent des possibles dérives de ce pouvoir de gestion qui revient aux entrepreneurs de l'industrie pharmaceutique (chapitre 2, p.43). Également, l'existence de variations génétiques particulières entre les races et les ethnies pourra désavantager celles qui sont minoritaires en tant que marché plus restreint pour les compagnies. Par cette différence, ces minorités pourraient être considérées comme non-éligibles aux essais cliniques homogénéisés ou encore, être associés à un médicament, du point de vue social et/ou commercial. Ces éventualités soulignent l'étendue des impacts des décisions que prendra l'industrie sur la population ainsi que sur la stigmatisation et la discrimination qui se rattachent au processus de sélection des sujets. Inévitablement, des responsabilités reviennent à l'industrie pharmaceutique.

Selon le concept de responsabilité proposé par Paul Ricoeur, il existe deux formes de responsabilité : l'une morale et l'autre éthique. Dans ce cas-ci, le niveau moral se rattache au degré d'imputabilité de l'industrie pour les conséquences des actes qu'elle pose.

Émanant de sa puissance économique et de son savoir, le pouvoir de l'industrie implique une grande capacité d'action et donc, une possibilité de nuisance. Pour cette raison, elle devra se porter garante des molécules qu'elle élabore, des recherches qu'elle entreprend avec des sujets humains, ainsi que des produits PGx qu'elle mettra sur le marché. Au niveau éthique, la responsabilité provient d'un appel formulé, d'une part, par la vulnérabilité des individus qui dépendent des médicaments que l'industrie produira. Ce sont ces produits qui permettront aux patients de recouvrer la santé et, ce faisant, leur estime personnelle et leur dignité d' « êtres-capables ». D'autre part, cet appel émane de la constitution même de la société telle que décrite par Ricoeur. C'est-à-dire, un milieu où chacun est partenaire et contribue au maintien d'institutions justes. L'entité que représente l'industrie fait partie d'un ensemble de systèmes que structure l'institution du vivre-ensemble.

Ce rôle pourrait s'ouvrir à la réalité internationale dès lors que les progrès de la science sont considérés comme un bien auquel tous ont droit et que l'industrie pharmaceutique a un contrôle sur les prix de ses produits. Est-il envisageable d'exiger des comptes à rendre de la part de cette industrie? D'emblée, cette question introduit la notion de justice. Selon Ricoeur cette dernière trouve sa source dans le contenu éthique du sens de la justice qui, lui-même, répond à un désir de vie bonne. Il poursuit en posant que l'égalité, propre au juste, devient équité en se distribuant dans le contexte de l'institution du vivre-ensemble. Cela devient possible grâce à l'arbitraire de la sagesse pratique appliquée aux conflits suscités par la confrontation de règles de justice. Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, il pourrait s'agir de règles qui encadrent l'entreprise s'opposant à celles qui régissent le respect de la personne humaine. Le juste milieu doit donc s'établir entre les différents coopérateurs de la communauté humaine. Concrètement, il faudra accomplir cette prouesse par le biais d'une distribution équitable des biens. Ces biens ne sont pas seulement des valeurs marchandes mais, également, des biens tels que les soins de santé et l'emploi par exemple. Alors, c'est dans un souci de l'autre tout autant que de chacun des êtres humains et des institutions qu'une coopération doit être possible. Le propos de Dosse au sujet de la philosophie de Paul Ricoeur résume bien les hauts lieux de cet échange: « Il enracine ainsi ce vœu de la vie bonne comme ce qui devrait être la source d'inspiration même du vivre-ensemble, déplaçant le désir privé de bonheur en capacité à un

accomplissement collectif dans l'échange d'un donner-recevoir»⁶⁶. Bref, il est envisageable de demander la participation de l'industrie pharmaceutique à la santé de la population mondiale. C'est d'ailleurs dans cette optique que cette aide a été sollicitée pour lutter contre la pandémie qu'est le SIDA.

Dans toute relation personnelle ou institutionnelle, il y a deux parties et chacune a sa part de responsabilité dans l'échange qui en découle. L'industrie pharmaceutique doit survivre aux lois du marché afin de continuer à produire ces médicaments dont la société a besoin et sur lesquels elle compte. Non seulement elles doivent s'assurer de demeurer compétitive mais, également, elles doivent veiller à leur perpétuation. Comme le souligne Ricoeur, l'institution est la forme par laquelle l'humanité subsiste dans le temps. Or, malgré une stabilité apparente, une entreprise reste fragile dans un contexte capitaliste extrêmement compétitif. Cette fragilité appelle à la protection afin de pouvoir assurer la survie de cette institution qui constitue un membre actif de la société. Ricoeur (1991) traduit cette responsabilité éthique en ces mots :

La définition de la responsabilité par la protection du périssable confié à notre garde inspirée par Jonas, ne s'applique pas seulement à la biosphère, mais de proche en proche au cercle plus restreint de l'économie mondiale et du développement, et finalement à l'entreprise qui apparaît elle-même comme chose fragile à protéger et à faire croître...⁶⁷

Cette protection du fragile répond à l'idée de « mission confiée » telle qu'introduite par Jonas. C'est l'ensemble de la cité qui doit assumer cette tâche par le biais, entre autres, de règles, de normes et de soutiens élaborés et choisis par la collectivité. En contrepartie, l'entreprise devra veiller à faire preuve de transparence afin d'alimenter le lien de confiance essentiel au maintien du support de la société. Ce partage des responsabilités entre les institutions publiques et privées s'étend jusqu'à la question du développement de la PGx et des investissements qui seront nécessaires pour y contribuer. Compte tenu de ce qui a été discuté à la section précédente sur la gestion des fonds publics, comment se distribueront ces responsabilités face à l'avancement du savoir technoscientifique et la santé des individus formant une société?

⁶⁶ Dosse, F. (2001). *Paul Ricœur Le sens d'une vie*, Paris : La Découverte, 700.

⁶⁷ Ricoeur, P. (1991). « Postface ». Dans, Lenoir, F., resp. *Le temps de la responsabilité*. Paris : Fayard, 250 - 270; repris dans Ricoeur, P. *Lectures 1 Autour du politique.*, Paris : Éditions du Seuil, 263.

5.4.2 CITOYENNES DE DEMAIN

La responsabilité prospective a déjà été abordée dans l'optique du chercheur et de ses choix de projets (section 5.2). Elle se pose également à l'industrie pharmaceutique puisqu'elle contribuera grandement au développement de la PGx et, ultimement, à son application en milieu clinique. Qu'elle le veuille ou non, ses choix et ses actions dans le secteur de la recherche PGx laisseront une trace indélébile au cœur des sociétés humaines et de leurs générations futures. Par conséquent, pour cette industrie, il ne s'agit plus seulement d'être responsable des effets de ses recherches mais, également, des personnes. Cette responsabilité que Ricoeur a décrite, inspiré des travaux de Jonas, a déjà fait l'objet de réflexions dans les cas précis des banques de données (section 5.2.2).

5.5 CONCLUSION

L'avènement de la PGx cristallisera de nombreux enjeux préexistant dans les sphères clinique, expérimentale, industrielle et collective. L'ampleur de sa portée constitue un appel à réfléchir sur ces problèmes éthiques où le thème de la responsabilité occupe une position centrale. Des choix sont à faire et tous ont le devoir d'y participer en tant qu'êtres libres, rationnels et dignes de respect. Le prochain chapitre ajoutera le point final à cette étude en proposant le modèle de la responsabilisation.

CONCLUSION

L'essor considérable qu'ont pris les sciences génétique et génomique a permis le développement d'un nouveau champ d'étude, la PGx. Son insertion dans les milieux de la recherche et de la clinique est encore à l'état embryonnaire mais elle est porteuse de promesses pour un avenir rapproché. Son apport au développement des connaissances se répercutera dans toutes les sphères de la société. Ce faisant, cette implantation suscitera de nombreux dilemmes éthiques pour le patient, le médecin, le chercheur, le sujet de recherche, l'industrie pharmaceutique et la société. Après en avoir dégagé le sens profond, il a été possible de constater que le thème de la responsabilité est au cœur de ces débats. La vision du philosophe Paul Ricoeur a permis de porter un regard nouveau sur cette responsabilité. C'est au terme d'une étude approfondie qu'il a été possible de comprendre pourquoi et comment elle est appelée à être partagée parmi les membres d'une collectivité.

L'exercice réflexif qui a forgé ce travail sur la responsabilité et la PGx a souvent mené vers la notion, chère à Ricoeur, de sagesse en situation. En effet, l'avènement de la PGx génèrera ou accentuera des tensions au point d'intersection de normes et de cas singuliers; de respect pour l'humanité et de respect pour la personne. Des décisions singulières devront pourtant être prises et, pour y arriver, il faudra juger de ce qui respectera le mieux les conditions d'universalité et de particularité propres à chaque situation d'incertitude. Or cet exercice de jugement est étroitement lié au sens de la responsabilité alors que c'est par l'accomplissement d'une vie bonne que l'individu peut s'estimer comptable de ses actes.

Dans les conditions où l'avènement de la PGx et le jugement moral qui devra s'y rattacher impliquent le thème de la responsabilité, le développement d'une conscience responsable devient important. En effet, la perception de la responsabilité est essentielle à la mise en place de différents éléments qui ont été dégagés lors de la discussion. Par exemple, ce fût le cas pour l'instauration d'un pacte de soins, d'un consentement, d'un jugement clinique, d'un recontact des patients et des sujets de recherche, d'une prise en charge de la santé individuelle et collective, d'une implication de l'industrie pharmaceutique en tant que membre de la société ainsi que d'une participation des citoyens au projet de la PGx. C'est par l'entremise de cette responsabilité que les choix découlant de la PGx pourront être débattus d'une manière juste, pour aujourd'hui et demain.

C'est dans cette optique de conscientisation à la responsabilité que le processus de responsabilisation revêt un intérêt particulier. Cette démarche aborde la responsabilité, non pas en regard de ce qui est attribué à l'individu mais, plutôt sous l'angle d'une responsabilisation réfléchie sous le signe de l'individualité, d'un travail sur soi en regard de son rapport à autrui. Il s'agit de passer d'un apprentissage de la notion préconçue de la responsabilité vers une autre qui serait réellement intériorisée. L'objectif est de réactualiser le sens de la responsabilité au cours d'un processus se déroulant dans l'espace public. De cette manière, chacun pourrait prendre conscience de son imputabilité dans un contexte interindividuel. Ricoeur partage cette idée d'altérité: « La capacité de se désigner soi-même comme l'auteur de ses propres actions s'inscrit en effet dans un contexte d'interaction où l'autre figure comme mon antagoniste ou mon adjuvant, dans des relations oscillant entre le conflit et l'interaction. »⁶⁸.

Selon lui, la notion de pluralité est importante lors de la prise de décision, moment terminal de la sagesse pratique. Au niveau institutionnel, il pose également cette multiplicité sous les traits de la conviction et du débat public : « C'est à travers le débat public, le colloque amical, les convictions partagées, que le jugement moral en situation se forme. »⁶⁹. Ainsi, le débat public est appelé à prendre place au cœur d'une société où chacun est en processus de responsabilisation afin de décider du règlement des conflits inhérents à la vie commune. Pour arriver à poser un jugement, Ricoeur suggère d'engager cette délibération sous l'égide de l'éthique de l'argumentation. Cette éthique a le mérite de pouvoir tenir compte du contexte et des conflits qu'il suscite tout en gardant à l'esprit l'exigence d'universalisation pour se pencher sur les conditions qui favoriseront la mise en pratique concrète de cette exigence. Cet espace de discussion est primordial pour que se rencontrent, se nourrissent et se confrontent les convictions propres à la pluralité des sociétés contemporaines. Toute la richesse de ces échanges assurera la finesse et la représentativité des décisions concernant la PGx.

Ce modèle de responsabilisation et de participation sociale est inspirant mais il demande énormément de travail de la part de ses initiateurs. Cette tâche ne doit pas décourager par sa lourdeur mais plutôt inciter à un commencement. L'avènement possible de la PGx fournira un excellent prétexte pour amorcer cette responsabilisation dès aujourd'hui. D'une part, il y a le fait de commencer maintenant à réfléchir aux

⁶⁸ Ricoeur, P. (1995). *Le Juste*. Paris : Esprit, 35.

⁶⁹ Ricoeur, P. (1990). *Soi-même comme un autre*. Paris : Éditions du Seuil, 337.

conséquences de l'insertion possible de la PGx dans la pratique médicale. Cela constitue le point de départ d'une attitude responsable en vertu du principe de la précaution. D'autre part, ce même exercice de réflexion permet déjà d'envisager la divulgation d'une information pertinente à la population. Elle sera nécessaire aux modes d'encouragement et d'exercice qui stimuleront le processus de responsabilisation et qui permettront à un échange démocratique de s'épanouir.

C'est à la fin de ce parcours qu'il est possible de confirmer l'hypothèse qui a été l'initiatrice de ce projet : La vision ricoeurienne de la responsabilité a beaucoup à apporter à la réflexion éthique se rattachant à l'avènement de la PGx. Sa pensée conciliatrice et innovatrice a permis de jeter un regard neuf sur ce qui semblait bien connu. Son approche a permis d'entrevoir de nouvelles perspectives en déplaçant l'angle d'observation des conflits associés à l'avènement de la PGx. Ce déplacement se réalise par une ouverture à l'autre en tant qu'être libre et digne d'estime. Il permet de décentrer la problématique de la PGx de l'individu pour la tourner vers l'autre et l'institution. Cela est important dans le contexte individualiste de la société contemporaine qui est maintenant aux prises avec le caractère intergénérationnel et public de la génétique et de la génomique.

La confirmation de l'apport bénéfique de la philosophie de Paul Ricoeur à la réflexion éthique suscitée par la PGx confère une utilité à cette étude. D'abord, le travail de recherche a permis de mettre cet apport en évidence. Il aura permis de créer un lien entre la théorie de la responsabilité et la réalité concrète de la pratique médicale par le biais de la PGx. Puis, il a participé au développement des connaissances se rattachant à l'éthique de la PGx et, plus globalement, à celle de la génétique. En effet, plusieurs des questions qui ont été abordés dans ces pages sont également applicables à la génétique. Également, ces réflexions contribueront de façon enrichissante au développement des connaissances de la nouvelle branche du savoir humain qu'est la bioéthique. L'essence de la responsabilité appelant à l'éthique et le contexte technoscientifique de la PGx suscitant la réflexion éthique sont tous deux des domaines d'intérêt pour la bioéthique. Ultiment, ce sont les professionnels, les patients et la population entière qui pourront bénéficier de ces développements de la réflexion éthique puisqu'ils permettront de mieux cerner la nature de la responsabilité dans le contexte actuel de la génétique. Cette observation devient pertinente alors que la génétique est appelée à prendre une place croissante au sein de la pratique médicale québécoise (RMGA, 2004).

RÉFÉRENCES

- AAAS-Center for Science, Technology and Congress AAAS. *Policy Brief: Stem Cell Research*. Accès le 1 novembre 2004, <http://www.aaas.org/spp/cstc/briefs/stemcells/index.shtml>.
- Abbott, A. (2003). With your genes? Take one of these, three times a day. *Nature*, 425, 760 – 762.
- Abel, O. (1996). *Paul Ricœur La promesse et la règle*, Paris : Michalon.
- Adam, G. I. (2001). The development of pharmacogenomic models to predict drug response. *Current Opinion on Drug Discovery Development*, 3, 296 – 300.
- Adam, G. I., Reneland, R., Andersson, M., Risinger, C., Nilsson, M., Lewander, T. (2000). Pharmacogenomics to predict drug response. *Pharmacogenomics*, 1(1), 5 – 14.
- Aeschlimann, J-C. (1994). *Éthique et responsabilité. Paul Ricoeur*. Suisse : Éditions de la Baconnière.
- Almqvist, E., Adam, S., Bloch, M., Fuller, A., Welch, P., Eisenberg, D., Whelan, D., Macgregor, D., Meschino, W., Hayden, M. R. (1997). Risk reversals in predictive testing for Huntington disease. *American Journal of Human Genetics*, 61(4), 945 - 952.
- Anderson, D. C., Gomez-Mancilla, B., Spear, B. B., Barnes, D. M., Cheeseman, K., Shaw, P. M., Friedman, J., McCarthy, A., Brazell, C., Ray, S. C., McHale, D., Hashimoto, L., Sandbrink, R., Watson, M. L., Salerno, R. A., Cohen, N., Lister, C. E. (2002). Pharmacogenetics Working Group, Element of informed consent for pharmacogenetic research. *Journal of Pharmacogenomics*, 2, 284 – 292.
- Baker, D., Sali, A. (2001). Protein structure prediction and structural genomics. *Science*, 294, 93 – 96.
- Barash, A. J., Delbraccio, M. (1998). *La sagesse pratique. Autour de l'œuvre de Paul Ricoeur*. Amiens : Centre national de documentation pédagogique et Centre régional de documentation pédagogique de l'académie d'Amiens.
- Beauchamp, T. L., Childress, J. F. (1979) *Principles of biomedical ethics*. New York : Oxford University Press.

- Becquemont, L. (2003). Clinical relevance of pharmacogenetics. *Drug Metabolism Review*, 35(4), 277 - 285.
- Belsky, L., Richardson, H. S. (2004). Medical researchers' ancillary clinical care responsibilities. *British Medical Journal*, 328, 1494 – 1496.
- Bernier, L. (2003). *Le développement de la pharmacogénomique - Quelques questions éthiques et légales*. Tiré de Hervé, C., Knoppers, B. M., Molinari, P. A (2003). « Les pratiques de recherche biomédicales visitées par la bioéthique ». Paris : Éditions Dalloz, 94 – 103.
- Bernier, L. (2001). *Les règles éthico-juridiques régissant la pharmacogénomique: Vers une réforme?* Mémoire de maîtrise : Université de Montréal.
- Bolt, L. L. E., van Delden, J. J. M., Kalis, A., Derijks, H. J., Leufkens, H. G. M. (2002). *Tailor-made pharmacotherapy: Future developments and ethical challenges in the field of pharmacogenomics*. Utrecht: CBG, p. 12.
- Bottles, K. (2001). A revolution in genetics: changing medicine, changing lives. *Physician Executive*, 27(2), 58 – 63.
- Bourg, D. Schlegel, S-L. (2001). *Parer aux risques de demain. Le principe précaution*. Paris : Éditions du Seuil.
- Bouthillier, M-E. (2004). *Les enjeux éthiques rencontrés par des intervenant(e)s oeuvrant dans les trois dispositifs d'aide aux utilisateurs de drogues injectables à Montréal en 2003-2004*. Thèse de doctorat en sciences humaines et appliquées. Université de Montréal.
- Bhutta, Z. A. (2002). Ethics in international health research: a perspective from the developing world. *Bulletin of the World Health Organization*, 80(2), 114 - 118.
- Bloom, B. R., Trach, D. D. (2001). Genetics and developing countries. *British Medical Journal*, 322, 1006.
- Bubela, T. M., Caulfield, T.A. (2004). Do the print media “hype” genetic research? A comparison of newspaper stories and peer-reviewed research papers. *Canadian Medical Association Journal*, 170(9), 1399 - 1407.

- Buchanan, A., Califano, A., Kahn, J., McPherson, E., Robertson, J., Brody, B. (2002). Pharmacogenetics: Ethical Issues and Policy Options. *Kennedy Institute of Ethics Journals*, 12(1), 1 – 15.
- Bumol, T. F., Watanabe, A. M. (2001). Genetic information, genomic technologies, and the future of drug discovery. *Journal of the American Medical Association*, 285, 551 – 555.
- Burgess, M. (2001a). Beyond consent : Ethical and social issues in genetic testing. *Nature Review Genetics*, 2(2), 147.
- Burgess, M. M., d'Agincourt-Canning, L. (2001b). Genetic testing for hereditary disease: Attending to relational responsibility. *The Journal of Clinical Ethics*, 12(4), 361 – 372.
- Burn, J., Duff, G., Holtzman, N. A. (2001). Three views of genetics: the enthusiast, the visionary, and the sceptic. *British Medical Journal*, 322, 1016.
- Burroughs, V. J., Maxey, R. W., Levy, R. A. (2002). Racial and ethnic differences in response to medicines: towards individualized pharmaceutical treatment. *Journal of National Medical Association*, 94(10 Suppl), 1 - 26.
- Cardinal, G., Deschênes, M., Knoppers, B. M., Cranley Glass, K. (2000). *Recherche en génétique humaine et consentement*. Dans, « La recherche en génétique humaine, cadre éthique ». Québec : RMGA. Accès le 13 mars 2004, <http://www.rmga.qc.ca/fr/index.htm>.
- Charon, R. (2004). Narrative and medicine. *New England Journal of Medicine*, 350(9), 862 – 864.
- Clayton, E. W. (2003). Ethical, legal, and social implications of genomic medicine. *New England Journal of Medicine*, 349(6), 562 -569.
- Cleret de Langavant, G. (2001). *Bioéthique-Méthode et complexité*. Sainte-Foy : Presses de l'université du Québec.
- Cohen, O. (2003). *L'intégration de la recherche génétique dans les services cliniques*. Tiré de Hervé, C., Knoppers, B. M., Molinari, P. A (2003). « Les pratiques de recherche biomédicales visitées par la bioéthique ». Paris : Éditions Dalloz, 94 – 103.

- Colhoun, H. M., McKeigue, P. M., Davey Smith, G. (2003). Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet*, 361(9360), 865 – 872.
- Collins, F. S., Green, E. D., Guttmacher, A. E., Guyer, M. S. et le US National Human Genome Research Institute. (2003). A vision for the future of genomics research. *Nature*, 422(6934), 835 - 847.
- Collins, F. S., McKusick, V. A. (2001). Implications of the Human Genome Project for medical science. *Journal of the American Medical Association*, 285(5), 540 - 544.
- Collins, F. S. (1999). Shattuck lecture—Medical and societal consequences of the Human Genome Project. *New England Journal of Medicine*, 41, 28 – 37.
- Cooley, D. R. (2001). Distributive justice and clinical trials in the Third World. *Theoretical Medicine and Bioethics*, 22(3), 151 - 167.
- Cooper, R. S., Psaty, B. M. (2003). Genomics and medicine: distraction, incremental progress, or the dawn of a new age?. *Annals of Internal Medicine*, 138(7), 576 – 580.
- Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique (2003). *Avis no.26 du 15 décembre 2003 concernant l'introduction d'un volet pharmacogénétique dans les protocoles expérimentaux*. Bruxelles. Accès le 8 juillet 2004, <http://www.health.fgov.be/bioeth/fr/avis/avis26.pdf>
- Comité Consultatif de l'Ontario sur les Nouvelles Technologies Génétiques Prévisionnelles (2001). *Les services de génétiques en Ontario: Cartographier l'avenir*. Toronto, accès le 5 juin 2004) http://www.gov.on.ca/health/french/pubf/ministryf/geneticsrep01f/genetic_reportf.pdf
- Commission sur l'exercice de la médecine des années 2000 (1998). *Nouveaux défis professionnels pour le médecin des années 2000*. Montréal : Collège des médecins du Québec.
- Condit C (2004). Science reporting to the public: does the message get twisted? *Canadian Medical Association Journal*, 170(9), 1415 – 1416.
- Condit C. (2001). What is 'public opinion' about genetics? *Nature Reviews Genetics*, 2(10), 811 - 815.

- Conseil de l'Europe-Groupe de Travail sur la Génétique Humaine. (2003). *Document de travail sur les applications de la génétique à des fins médicales*. Strasbourg, accès le 8 février 2004,
[http://www.coe.int/T/F/Affaires_juridiques/Coop%20juridique/Bio%20ethique/Activit%20s/G%20n%20tique_humaine/INF\(2003\)3f_genetics_working_doc.asp#TopOfPage](http://www.coe.int/T/F/Affaires_juridiques/Coop%20juridique/Bio%20ethique/Activit%20s/G%20n%20tique_humaine/INF(2003)3f_genetics_working_doc.asp#TopOfPage)
- Conseil de l'Europe (1997). *Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Beings with regard to the application of Biology and Medicine*. CE : Oviedo, accès le 15 décembre
<http://conventions.coe.int/Treaty/fr/WhatYouWant.asp?NT=164&CM=7&DF>
- Conseil de recherches médicales du Canada-Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada-Conseil de recherches en sciences humaines du Canada (1998). *Énoncé de politique des Trois Conseils - Éthique de la recherche avec des êtres humains*. Ottawa, accès le 10 décembre 2003,
http://www.pre.ethics.gc.ca/francais/pdf/TCPS%20June2003_F.pdf
- Consortium on Pharmacogenomics (2002). *Ethical and Regulatory Issues in Research and Clinical Practice*. Accès le 23 novembre 2003,
http://www.firstgenetic.net/latest_news/article_16.pdf
- Courtine-Denamy, S. Altérité. Encyclopédie universaliste. Accès le 25 août 2004,
<http://www.universalis-edu.com/corpus.php?mots=Ricoeur&nref=C000044&optimode=0#napp35789>
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) en collaboration avec le World Health Organization (WHO) (). *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Genève: CIOMS, révision 2002.
- Crentsil, V. (2004). The pharmacogenomics of Alzheimer's disease. *Ageing Research Review*, 3(2), 153 - 169.
- Dawson, E. (1999). New collaborations make pharmacogenomics a SNP. *Molecular Medicine Today*, 5, 280.
- Dean, J. (2000). Genetic registrars in clinical practice : A survey of UK clinical geneticist. *Journal of Medical Genetics*, 37, 637.
- Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale (AMM) (2002). Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains. *Assemblée générale de l'AMM*, Washington.

Delfosse, M-L. (1997). *Les comités de la recherche biomédicale : Exigences éthiques et réalités institutionnelles*. Belgique-France : Presses universitaires de Namur.

Department of Health and Human Service-Food and Drug Administration (2003). *Guidance for industry: Pharmacogenomic data submissions (Draft Guidance)*. États-Unis, accès le 17 novembre 2003, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/pharmndtasub.htm>

Desbons, D., Ruby, C. (2004). *La responsabilité*. Paris : Éditions Quintette.

Deschenes, M., Cardinal, G., Knoppers, B. M., Glass, K. C. (2001). Human genetic research, DNA banking and consent: a question of 'form'? *Clinical Genetics*, ;59(4), 221 – 239.

Deutsche Forschungsgemeinschaft-Senate Commission on Genetic Research (2003). *Predictive Genetic Diagnosis -- Scientific Background, practical and Social Implementation*. Bonn, accès le 10 février 2004, http://www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2003/download/predictive_genetic_diagnosis.pdf

Dosse, F. (2001). *Paul Ricœur Le sens d'une vie*, Paris : La Découverte.

Doucet, H. (2003). Notes pour le cours THL-6510 : *Le thème de la responsabilité dans l'éthique contemporaine*, Université de Montréal, Session d'hiver.

Doucet, H. (2002). *Soins de santé et responsabilité de quelques enjeux contemporains*. Texte de cours en éthique pour les résidents en médecine. Université de Montréal, 1-15.

Draper, H., Sorell, T. (2002). Patients' responsibilities in medical ethics. *Bioethics*. 16(4), 335 – 352.

Durand, G. (Édition:1999). *Introduction générale à la bioéthique*. FIDES.

Elsas, L. J. (2000). Medical genetics: present and future benefits. *Emory Law Journal*. 49(3), 801 – 822.

Emerging Biopharmaceutical enterprises (2001). *EBE information document on: Benefits of Pharmacogenetics Research*. Bruxelles. Accès le 8 juillet 2004, <http://www.ebe-efpia.org/Position/PXGFINALDRAFT.PDF>.

EMEA (2000). The use of pharmacogenetics in the drug development process. Rapport au CPMP sur le séminaire de la EMEA. Accès le 18 mars 2004, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/regaffair/148300en.pdf>

Emerging Biopharmaceutical Enterprises (2001). *EBE information document on: Benefits of Pharmacogenetics Research*. Bruxelles : EBE. Accès le 15 novembre 2003, <http://www.ebe-efpia.org/Position/PXGFINALDRAFT.PDF>

Emery, J., Hayflick, S. (2001). The challenge of integrating genetic medicine into primary care. *British Medical Journal*, 322, 1027 – 1030.

Emilien, G., Ponchon, M., Caldas, C., Isacson, O., Maloteaux, J. M. (2000). Impact of genomics on drug discovery and clinical medicine. *Quarterly Journal of Medicine(QJM)*, 93(7), 391 – 423.

Encyclopédie universaliste. *Hans Jonas 1903-1993*. Accès le 25 août 2004, <http://www.universalis-edu.com/corpus.php?mots=Hans%20Jonas&nref=UN94070&optimode=0#>

Encyclopédie Yahoo. *Saint Augustin*. Accès le 10 juillet 2004, http://fr.encyclopedia.yahoo.com/articles/ni/ni_898_p0.html.

Ernst & Young Economics Consulting and Quantitative Analysis (2000). *The economic contributions of the biotechnology industry to the U.S. economy*. Accès le 1 juillet 2004, <http://www.bio.org/news/ernstyoun.pdf>.

Etzkowitz, H., Webster, A., Gebhardt, C., Cantisano Terra, B. R. (2000). The future of the university and the university of the future: evolution of ivory tower to entrepreneurial paradigm. *Research Policy*, 29(2), 313- 330.

Evans, R. G. (1996). *Introduction*, pp.13 - 35. Tiré de Evans, R. G., Barer, M. L., Marmor, T. R. (1996). « Etre ou ne pas être en bonne sante ? : Biologie et déterminants sociaux de la maladie ». Montréal : Presses de l'Université de Montréal.

Evans, W. E., Relling, M. V. (1999). Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*, 286, 487 – 491.

Faessler, M. (1994). *Attestation et élection*. Tiré de, Aeschlimann, J-C. (1994). « Éthique et responsabilité. Paul Ricoeur ». Suisse : Éditions de la Baconnière, 133 – 153.

- Fears, R., Roberts, D., Poste, G. (2000). Rational or rationed medicine? The promise of genetics for improved clinical practice, *British Medical Journal*, 320, 933 – 935.
- Fears, R., Weatherall, D., Poste, G. (1999). The impact of genetics on medical education and training. *British Medical Bulletin*, 55(2):460 - 470.
- Food and Drug Administration (FDA) - Department of Health and Human Services (DHHS) (2003). *Guidance for industry: Pharmacogenomic data submissions (Draft Guidance)*. États-Unis. Accès le 1 novembre 2003, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/pharmdtasub.htm>.
- Freund, C. L., Gregory, D. F., Clayton, E. W. (2004). Evaluating pharmacogenetic tests: a case example. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 158(3), 276 - 279.
- Freund, C. L., Clayton, E. W., (2003). Pharmacogenomics and Children: Meeting the Ethical Challenges, *American Journal of PharmacoGenomics*, 3(6), 399 - 404.
- Freund, C. L., Wilfond, B. S. (2002). Emerging ethical issues in pharmacogenomics: From research to clinical practice. *American Journal of PharmacoGenomics*, 2(4), 273 – 281.
- Fitzpatrick, J. L., Hahn, C., Costa, T., Huggings, M. J. (1999). The duty to recontact : Attitudes of genetics service providers. *American Journal of Human Genetics*, 64, 852 – 860.
- Fortin, M-F. (1996). *Le processus de la recherche: De la conception à la réalisation*. Ville Mont-Royal : Décarie Éditeur.
- Foster, M. W., Sharp, R. R., Mulvihill, J. J. (2001). Pharmacogenetics, race, and ethnicity: social identities and individualized medical care. *Therapeutic Drug Monitoring*, 23(3), 232 – 238.
- Gauthier, A-P. (2001), *Paul Ricœur et l'agir responsable*, Lyon, Profac, 2001, 245p.
- Geiger, H. J. (2003). *Racial and ethnic disparities in diagnosis and treatment: a review of the evidence and a consideration of causes*. Tiré de: Smedley, B., Stith, A. Y., Nelson, A. R. (2003). "Unequal treatment: Confronting racial and ethnic disparities in healthcare". Washington, DC: National Academy Press.

- Génome Canada (2004). *Glossaire*. Accès le 10 avril 2004,
<http://www.genomecanada.ca/GCglossaire/glossaire/index.asp?alpha=g&l=f>
- Génome Québec et RMGA (2004). *Projet Cartagène*. Accès le 20 juin 2004,
<http://www.cartagene.qc.ca/fr/>.
- Ginsburg, G. S., MaCarthy, J. J. (2002). Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *A TRENDS Guide to Genetic Variation and Genomic Medicine*, opinion, S-48 – S-54.
- GlaxoSmithKline (2001). *The Science of Genetics and Modern Medicine*. Brussels, accès le 2 décembre 2003,
<http://www.europarl.eu.int/meetdocs/committees/gene/20010426/436218EN.pdf>
- Goldstein, D. B. (2003). Pharmacogenetics in the laboratory and the clinic. *New England Journal of Medicine*, 348(6), 553 – 557.
- Gollust SE, Wilfond BS, Hull SC (2003). Direct-to-consumer sales of genetic services on the Internet. *Genetics in Medicine*, 5(4), 332 – 337.
- Gollust, S. E., Hull, S. C., Wilfond, B.S . (2002). Limitations of direct-to-consumer advertising for clinical genetic testing. *Journal of the American Medical Association*, 288(14), 1762 - 1767.
- Gossard, F., Hamet, P. (2003). «Pour distinguer génétique, génomique, pharmacogénétique et pharmacogénomique dans les problèmes éthiques». Aux pp.105 – 111, dans Hervé, C., Knoppers, B. M., Molinari, P. A. (2003). *Les pratiques de recherche biomédicales visitées par la bioéthique*. Paris : Éditions Dalloz.
- Greisch, J. *Lévinas (Emmanuel) 1905-1995*. Encyclopédie universaliste. Accès le 25 août 2004,
<http://www.universalis-edu.com/corpus.php?mots=Lévinas&nref=C010009&optimode=0#napp49638>
- Greisch, J. *Ricoeur (Paul)*. Encyclopédie universaliste. Accès le 25 août 2004,
<http://www.universalis-edu.com/corpus.php?mots=Ricoeur&nref=C098076&optimode=0#napp35789>

- Greisch, J. (1998). « *Pouvoir promettre* » : le rôle de la promesse dans l'herméneutique du soi. Tiré de, Barash, A. J., Delbraccio, M. (1998). «La sagesse pratique. Autour de l'œuvre de Paul Ricoeur.» Amiens : Centre national de documentation pédagogique et Centre régional de documentation pédagogique de l'académie d'Amiens, 45-63.
- Gutman, S., Feigal, D. (2003). Decision making in pharmacogenomic diagnosis: is there anything new under the sun? *Drug Discovery Today*, 8(17), 765- 766.
- Guttmacher, A. E., Collins, F. S. (2003). Ethical, legal and social implications of genomic Medicine. *New England Journal of Medicine*, 349, 562 – 569.
- Haga, S. B., Khoury, M. J., Burke, W. (2003). Genomic profiling to promote a healthy lifestyle: not ready for prime time. *Nature Genetics*, 34, 347 –350.
- Halapi, E., Hakonarson, H. (2002). Advances in the development of genetic markers for the diagnosis of disease and drug response. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2(5), 411 – 421.
- Hapgood, R. (2003). The potential and limitations of personalized medicine in the doctor-patient relationship. *Pharmacogenomics*, 4(6), 685 – 687.
- Hampton, T. (2004). FDA seeks genome-based drug data. *Journal of the American Medical Association*, 291(1), 32- 33.
- Haseltine, W. A. (1998). Not quite pharmacogenomics. *Nature Biotechnology*, 16(13), 1295.
- Hayflick, S., Eiff, M. (1998). Role of primary care providers in the delivery of genetics services. *Community Genetics*, 1, 18 – 22.
- Henriot, J. *Responsabilité*. Encyclopédie universaliste. Accès le 25 août 2004, <http://www.universalis-edu.com/corpus.php?mots=%20Responsabilité&nref=P152851&optimode=0#napp5501>.
- Hirschhorn, K., Fleisher, L. D., Godmilow, L., Howell, R.R., Lebel, R. R., McCabe, E. R., McGinniss, M. J., Milunsky, A., Pelias, M. Z., Pyeritz, R. E., Sujansky, E, Thompson, B. H., Zinberg, R. E. (1999). Social ethical and legal issues committee, duty to re-contact. *Genetics in Medicines*, 1(4), 171 – 172.

Hodge, J. G. Jr (2004). Ethical issues concerning genetic testing and screening in public health. *American Journal of Medical Genetics*, 125C(1), 66 - 70.

Hoffman, J. M., Shah, N. D., Vermeulen, L. C., Hunkler, R. J., Hontz, K. M. (2004). Projecting future drug expenditures--2004. *American Journal of Health-System Pharmacist*, 61(2), 145 - 158.

Holm, S., Harris, J. (1999). Precautionary principle stifles discovery. *Nature*, 400, 398.

Holtzman, N. A. (2001). Putting the search for genes in perspective. *International Journal of Health Services*, 31(2):445 - 461.

Holtzman, N. A., Marteau, T. M. (2000). Will genetics revolutionize medicine? *New England Journal of Medicine*, 343, 141 - 144.

Horrobin, D. F. (2000). Innovation in the pharmaceutical industry. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 93(7), 341 - 345.

Hottois, G., Missa, J-N. (2001). *Nouvelle encyclopédie de bioéthique : Médecine, environnement, biotechnologie*. Bruxelles : De Boeck.

HUGO-Comité d'éthique de l'organisation sur la génomique humaine (2003). *Déclaration sur les bases de données en génomique humaine*. HUGO.

HUGO (2000). Genetic benefit sharing. *Science*, 290, 49.

Human Genetics Commission (2002). *Inside Information: Balancing interests in the use of personal genetic data*. Londre: Department of Health. Accès le 7 juillet 2004, <http://www.hgc.gov.uk/insideinformation/iiintroduction.pdf>.

Hunter, A. G., Sharpe, N., Mullen, M., Meschino, W. S. (2001). Ethical, legal, and practical concerns about recontacting patients to inform them of new information: The case in medical genetics. *American Journal Medical Genetics*, 103(4), 265 - 276.

Indian Council of Medical Research (ICMR). *Statement of Specific Principles on Human Genetics Research*. New Delhi, accès le 8 février 2004, <http://www.healthlibrary.com/reading/Draft/specifi.htm>

Institute of Medicine (rapport 2002). *Unequal treatment: Confronting racial and ethnic disparities in health care*. Washington: National Academy Press.

International SNP Map Working Group (2001). A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*, 409, 928 – 933.

Issa, A. M. (2001). Clinical and moral challenges of pharmacogenomics. *The National Catholic Bioethics Quarterly*, 1(4), 541 – 553.

Issa, A. M. (2000). Ethical considerations in clinical pharmacogenomics research. *Trends Pharmacological Sciences*, 21(7), 247 - 249.

Jazwinska, E. C. (2001). Exploiting human genetic variation in drug discovery and development. *Drug Discovery Today*, 6(4), 198 – 205.

Jeffords, J. M., Daschle, T. (2001). Policy issues. Political issues in the genome era. *Science*, 291(5507), 1249 - 1251.

Joint Committee on Medical Genetics (2003). *Consent and confidentiality in genetic practice: guidance on genetic testing and sharing genetic information*. États-Unis: Joint Committee on Medical Genetics.

Joly, Y. (2003). *Accès aux médicaments-le système international des brevets empêchera-t-il les pays du tiers monde de bénéficier des avantages de la pharmacogénomique?* Centre de recherche en droit public de l'Université de Montréal : Projet génétique et société, 9 – 10.

Jonas, H. (1991). De la gnose au principe responsabilité. *Esprit, Nouvelles responsabilités*, 8.

Joncas, D. (2003). *Les banques de données génétiques et le droit étranger*. Document complémentaire à l'avis de la Commission de l'éthique de la science et des technologies (CEST) « Les enjeux éthiques des banques d'information génétique : Pour un encadrement démocratique et responsable ». Québec. Accès le 10 décembre 2003, www.ethique.gouv.qc.ca/fr/publication.html.

- Juengst, E. (1998). Groups as gatekeepers to genomic research: Conceptually confusing, morally hazardous, and practically useless. *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 8(2), 183-200.
- Freund, J. *Weber (Max) 1864-1920*. Encyclopédie universaliste. Accès le 25 août 2004, <http://www.universalis-edu.com/corpus.php?mots=Max%20Weber&ref=S183381&optimode=0#napp1721>
- Kass, N. E. (2001). An ethics framework for public health. *American Journal of Public Health*; 91, 1776 – 1782.
- Kauffman, R. E. (2000). Clinical trials in children : Problems and pitfalls. *Pediatric Drugs*, 2(6), 411-418.
- Kerwin, R. W. (2003). A Perspective on Progress in Pharmacogenomics. *American Journal of Pharmacogenomics*, 3(6), 371 – 373.
- Khoury, M. J. (2003). Genetics and genomics in practice: the continuum from genetic disease to genetic information in health and disease. *Genetics in Medicine*, 5(4), 261 – 268.
- Khoury, M. J., Thrasher, J. F., Burke, W., Gettig, E. A., Fridinger, F., Jackson, R. (2000). Challenges in communicating genetics: A public health approach. *Genetics in Medicine*, 2(3), 198 - 202.
- Knoppers, B. M., Joly, Y. (2004). Physicians, genetics and life insurance. *Canadian Medical Association Journal*, 170(9), 1421 – 1423.
- Knoppers, B. M., Fecteau C. (2003). Human Genomic Databases: A Global Public Good? *European Journal of Health Law*, 10, 27 - 41.
- Knoppers, B. M. (2002). Genetic information and the family: are we our brother's keeper? *Trends in Biotechnology*, 20(2), 85 - 86.
- Knoppers, B. M. (2001). Duty to recontact: a legal harbinger? *American Journal of Medical Genetics*, 103, 277.

- Knoppers, B. M. (2000a). Population genetics and benefit sharing. *Community Genetics*, 3(4), 212 – 214.
- Knoppers, B. M. (2000b). Pharmacogenomics, patients and profits. *European Journal of Human Genetics*, 8(suppl).
- Knoppers, B. M., Hirtle, M., Glass, K. C. (1999). Policy forum: genetic technologies. Commercialization of genetic research and public policy. *Science*, 286(5448), 2277 – 2278.
- Knoppers, B.M. (1998) Towards a reconstruction of the ‘genetic family’: new principles? *International Digest of Health Legislation*, 49, 241 – 253.
- Kosseim, P., Letendre, M., Knoppers, B. M. (2003). Protecting genetic information: a comparison of normative approaches. *GenEdit*, 2. Accès le 28 juin 2004, www.humgen.umontreal.ca/en/GenEdit.cfm.
- Knottnerus, J. (2003). Community genetics and community medicine. *Family Practice*, 20, 601 – 606.
- Lagay F. (2002). Pharmacogenomics: Revolution in a Bottle? *American Medical Association*, accès le 3 juillet 2004, <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/7459.html>.
- Lapham, E.V., Kozma, C., Weiss, J. O. (1996). Genetic discrimination: Perspectives of consumers. *Science*, 274, 621 – 624.
- Lazarou, J., Pomeranz, B. H., Corey, P. N. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American Medical Association*, 279, 1200 - 1205.
- Lee, S. S-J. (2003). Race, distributive justice and the promise of pharmacogenomics:
- Lesko, L. J., Salerno, R. A., Spear, B. B., Anderson, D. C., et al. (2003). Pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug development and regulatory decision making: report of the first FDA-PWG-PhRMA-DruSafe Workshop. *Journal of Clinical Pharmacology*, 43(4), 342 – 358.

- Letendre, M., Godard, B. (2002). Expanding the physician's duty of care : a duty to recontact ? *Journal of Medicine and Law, Book of proceedings*, 464 - 468.
- Licinio, J. (2001). Pharmacogenomics and ethnic minorities. *Pharmacogenomics Journal*, 1(2), 85.
- Lipovetsky, G. (2002). *Métamorphoses de la culture libérale : Éthique, médias, entreprise*. Montréal : Liber.
- MacLoed, C., Sherwin, S. (2000). *Relational autonomy, self-trust and health care for patients who are oppressed*. Tiré de MacKenzie, C., Stoljar, N. (2000) Relational autonomy. New-York : Oxford University Press.
- Mancinelli, L., Cronin, M., Sadee, W. (2000). Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 2(1), E4.
- Malinowski, M. J. (2002). Law, policy, and market implications of genetic profiling in drug development. *Houston Journal of Health, Law & Policy*, 2, 31.
- March, R., Cheeseman, K., Doherty, M. (2001). Pharmacogenetics-legal, ethical and regulatory considerations. *Pharmacogenomics*, 2, 4, 317 – 327.
- Marez, D., Legrand, M., Sabbagh, N., Guidice, J. M., Spire, C., Lafitte, J. J., Meyer, U. A., Broly, F. (1997). Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics*, 7, 193 – 202.
- Marsh, S., McLoed, H. L. (2004). Cancer pharmacogenetics. *British Journal of Cancer*, 90, 8 – 11.
- Marshall, E. (2003). First check my genome, doctor. *Science*, 302(5645), 589.
- Marshall, E. (2001). Company plans to bank human DNA profiles. *Science*, 291, 57.
- Marteau, T.M. (1999). Communicating genetic risk information. *British Medical Bulletin*, 55 (2), 414 ± 428.

- Marteau, T.M., Lerman, C. (2001). Genetic risk and behavioural change, *British Medical Journal*, 322, 1056 – 1059.
- Mathew, C. (2001). Science medicine and the future: Postgenomic technologies: hunting the genes for common disorders. *British Medical Journal*, 322, 1031 – 1034.
- McCarthy, A. (2001). Pharmacogenetics: Industry and academic researchers must collaborate to deliver its benefits. *British Medical Journal*, 322, 1007 – 1008.
- McConkie-Rosell, A. (2004). “Family matters”: A conceptual framework for genetic testing in children. *Journal of Genetic Counseling*, 13(1), 9 – 29.
- McInerney, J. (2002). Education in a genomic world. *Journal of Medical Philosophy*, 27(3), 369 - 390.
- McKinney, E. F., Walton, R. T., Yudkin, P., Fuller, A., Haldar, N. A., Mant, D., Murphy, M., Welsh, K. I., Marshall, S. E. (2000). Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. *Pharmacogenetics*, 10(6), 483 - 491.
- McKusick, V. A. (2001). The anatomy of the human genome: a neo-Vesalian basis for medicine in the 21st century. *Journal of the American Medical Association*, 286, 2289 – 2295.
- McLeod, H. L. (2001). Pharmacogenetics: more than skin deep. *Nature genetics*, 29, 247 – 248.
- Messer, N. G. (2004). Professional-patient relationships and informed consent. *Postgrad Med J*, 80(943):277-283.
- Métayer, M. (1997). *La philosophie éthique: Enjeux et débats actuels*. Saint-Laurent : ERPI.
- Meyers, C. (2004). Cruel Choices: Autonomy and Critical Care Decision-Making. *Bioethics*. 18(2), 104 – 119.

- Ministère de la santé et des services sociaux (1998). *Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique*. Accès le 2 décembre 2003, ftp://206.67.52.6/acrobat/f/documentation/1998/98_759.pdf.
- Moffat, T., Dawson, B., Science Committee of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. (2001). *Pharmacogenomics: A new opportunity for pharmacists*. Tiré de "Pharmacists – the scientists in the high street". Londres: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accès le 1 juillet 2004, <http://www.rpsgb.org.uk/pdfs/scifactsheetphco.pdf>
- Moldrup, C. (2001). Ethical, social and legal implications of pharmacogenomics: A critical review. *Community Genetics*, 4, 204 - 214.
- Moldrup, C. (2002). When pharmacogenomics goes public. *New Genet Soc*, 21(1), 29 - 37.
- Mongin, O. (1994). *Paul Ricoeur*. Paris: Éditions du Seuil.
- Moutel, G. (2002). *Évolution du concept de responsabilité en médecine. Synthèse pour les objectifs de formation pour le réseau de soins ASDES*. Module de formation et d'information sur l'accès aux soins, l'accès aux droit et l'éducation à la santé, réseau Rodin. Accès le 8 juillet 2004, <http://www.inserm.fr/serveur/asdes.nsf/0/6d04ecb73383e50080256c3d005586ac?OpenDocument>
- Morgan, S., Hurley, J., Miller, F., Giacomini, M. (2003). Predictive genetic tests and health system costs. *Canadian Medical Association Journal*, 168(8), 989 – 991.
- Muller, M. (2003). Pharmacogenomics and drug response. *Internal Journal of Clinical Pharmacology Therapy*, 41(6), 231 – 240.
- National Health Service (NHS) of Great Britain (2000). *Pharmacy in the future- implementing the NSH plan*. Londre: Department of Health. Accès le 3 juillet 2004, <http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/06/82/04/04068204.pdf>.
- Nebert, D. W., Jorge-Nebert, L.; Vesell, E. S. (2003) Pharmacogenomics and "Individualized Drug Therapy": High Expectations and Disappointing Achievements. *American Journal of Pharmacogenomics*, 3(6), 361 - 370.

Nebert, D. W., Bingham, E. (2001). Pharmacogenomics: out of the lab and into the community. *Trends in Biotechnology*, 19(12), 519 – 523.

Nerbert, D. W. (1999). Pharmacogenetics and pharmacogenomis: Why is this relevant to the clinical geneticist. *Clinical Genetics*, 56, 247 – 258.

Nitromed (2004). *BiDil® for treatment of heart failure in African Americans*. Accès le 4 juillet 2004, <http://www.nitromed.com/BiDil.shtml>.

Nobert, P. W., Roses, A. D. (2003). Pharmacogenetics and pharmacogenomics: Recent developments, their clinical relevance and some ethical, social, and legal implications. *Journal of Molecular Medicine*, 81, 135 – 140.

Nuffield Council on Bioethics (2003). *Pharmacogenetics ethical issues*. Londres, Nuffield council on Bioethics. Accès le 15 novembre 2003, <http://www.nuffieldbioethics.org/pharmacogenetics/latestnews.asp>.

Nuffield Council on Bioethics (2003). *Consultation on pharmacogenetics: ethical issues*. Londres: Nuffield council on Bioethics.

Organisation Mondiale de la Santé (1999). *Génétique humaine et maladies non transmissibles*. Genève, accès le 8 février 2004, <http://www.who.int/inf-fs/fr/am209.html>

Osuch, J. R. (2004). The power of the doctor, the vulnerability of the patient, and informed consent. *Surgical Neurology*, 61(5), 494 – 496.

Page, G. P., George, V., Go, R. C., Page, P. Z., Allison, D. B. (2003). "Are we there yet?": Deciding when one has demonstrated specific genetic causation in complex diseases and quantitative traits. *American Journal of Human Genetics*, 73, 711 – 719.

Parker, L. S. (2002), Information(al) matters: bioethics and the boundaries of the public and the private. *Social Philosophy Policy*, 19(2), 83 – 112.

Payne, D. A., Bryant, B. J., pour le comité pharmacogénomique AACC (2004). HIV pharmacogenomics : Closer to personalized therapy? *American Journal of Pharmacogenomics*, 4(3), 141 – 150.

Peakman, T., Arlington, S. (2001). Putting the code to work: The promise of pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Drug Discovery World*, 2, 35 – 40.

Pellegrino, E. D. (1995). Nonabandonment: an old obligation revisited. *Annales de Médecine Interne*, 122, 337 - 378.

Persidis A. (1998). The business of pharmacogenomics. *Nature biotechnology*, 16(2), 209-210.

Phillips, K.A., Veenstra, D. L., Oren, E., Lee, J. K., Sadee, W. (2001). Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *Journal of the American Medical Association*, 286(18), 2270 - 2279.

Pierret, J. (2003). « Enjeux de la santé dans les sociétés du XXI^e siècle ». Aux pp.1-14, dans Lévy, J. J., Maisonneuve, D., Bilodeau, H., Garnier, C. (2003). *Enjeux psychosociaux de la santé*. Québec : Presses de l'université du Québec.

Pignatti, P. F. (2004). Trends in pharmacogenomics of drugs used in the treatment of asthma. *Pharmacological Research*, 49(4), 343 – 349.

Pirmohamed, M., Park, B. K. (2003). Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. *Toxicology*, 192(1), 23 – 32.

Pirmohamed, M. (2001). Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 52(4), 345.

Poste, G., Bell, J., Davies, K., Goodfellow, P., Hastie, N. (1999). Impact of genomics on healthcare. *British Medical Bulletin*, 55(2).

Poupart, J., Deslaurier, J-P., Groulx, L-H., Laperrière, A., Mayer, R., Pires, A. P. (1997). *La recherche qualitative : Enjeux épistémologiques et méthodologiques*. Québec : Éditions Gaëtan Morin.

Provost, M. A., Alain, M., Leroux, Y., Lussier, Y. (2002). *Normes de présentation d'un travail de recherche*. Trois-Rivières : Les Éditions SMG.

Pullman, D., Latus, A. (2003). Clinical trials, genetic add-ons, and the question of benefit-sharing. *Lancet*, 362, 242 – 245.

Reich, M. R.(2000). The global drug gap.*Science*, 287(5460), 1979 – 1981.

Réseau de Médecine Génétique Appliquée (RMGA) (2004). *Mission*. Québec, RMGA et Fond de la Recherche en Santé du Québec. Accès le 5 juin 2004, <http://www.rmga.qc.ca/fr/index.htm>.

Réseau de Médecine Génétique Appliquée (2003). *Énoncé de principes: Recherche génomique humaine*. Québec : RMGA. Accès le 5 juin 2004, <http://www.rmga.qc.ca/fr/index.htm>.

Richards, M. (2000). Patient's understanding of genetics and attitudes towards genetics. *European Journal of Human Genetics*, 8, 33.

Richardson, H. S., Belsky, L. (2004). The ancillary-care responsibilities of medical researchers. *Hastings Center Report*, 34, 25 - 33.

Ricoeur, P. (1996). Les trois niveaux du jugement médical. *Esprit*, 12, 21 – 33.

Ricoeur, P. (1995). *Le Juste*, Paris : Esprit

Ricoeur, P. (1992). La responsabilité et la fragilité de la vie. Éthique et philosophie de la biologie chez Hans Jonas. *Le messenger européen*, 5, 204 - 218.

Ricoeur, P. (1992). Un autre, en comptant sur moi, me rend comptable de mes actes. *Cité libre*, XX (7), 19 – 21.

Ricoeur, P. (1991). *Postface*. Dans, Lenoir, F., resp. « Le temps de la responsabilité. » Paris : Fayard, 250 - 270; repris dans Ricoeur, P. « Lectures 1 Autour du politique. », Paris : Éditions du Seuil.

Ricoeur, P. (1990). *Soi-même comme un autre*. Paris : Éditions du Seuil.

Ricoeur, P. (1990b). *Avant la loi morale : l'éthique*. Tiré de : « Les enjeux », supplément II, Paris, 62 – 65.

Ricoeur, P. (1971). « *Le philosophe* ». *Bilan de la France : 1945-1970*. Colloque de l'Association de la presse étrangère. Paris : Plon.

Rioux, P. P. (2000). Clinical trials in pharmacogenetics and pharmacogenomics: methods and applications. *American Journal of Health System Pharmacy*, 57(9), 887 – 898.

- Robertson, J. A., Brody, B., Buchanan, A., Kahn, J., McPherson, E. (2002). Pharmacogenetic challenges for the health care system. *Health Affairs (Millwood)*, 21(4), 155 - 167.
- Robertson, J. A. (2001). Consent and privacy in pharmacogenetic testing. *Nature Genetics*, 28, 207 - 209.
- Roses, A. D. (2002). Pharmacogenetics place in modern medical science and practice. *Life Science*, 70(13), 1471 - 1480.
- Roses, A. D. (2001) Pharmacogenetics. *Human Molecular Genetics*, 10(20), 2261 - 2267.
- Roses, A. D. (2000). Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature*, 405, 857 - 865.
- Ross, J. S., Ginsburg, G. S. (2003). The integration of molecular diagnostics with therapeutics. Implications for drug development and pathology practice. *American Journal of Clinical Pathology*, 119(1), 26 - 36.
- Rothenberg, K. H., Terry, S. F. (2002). Human genetics: Before it's too late-Addressing fear of genetic information. *Science*, 297(5579), 196.
- Rothstein, M. A. (2003). *Pharmacogenomics social, ethical and clinical dimensions*. United States: John Wiley & Sons.
- Rothstein, M. A., Epps, P. G. (2001a). Pharmacogenomics and the (ir)relevance of race. *Pharmacogenomics Journal*, 1(2), 104 - 108.
- Rothstein, M. A., Epps, P. G. (2001b). Ethical and legal implications of pharmacogenomics. *Nature Reviews Genetics*, 2, 228 - 231.
- Rusnak, J. M., Kisabeth, R. M., Herbert, D. P., McNeil, D. M. (2001). Pharmacogenomics: a clinician's primer on emerging technologies for improved patient care. *Mayo Clinic Proceedings*, 76, 299 - 309.
- Sankar, P., Cho, M. K., Condit, C. M., Hunt, L. M., Koenig, B., Marshall, P., Lee, S. S., Spicer, P. (2004). Genetic research and health disparities. *Journal of the American Medical Association*, 291(24), 2985 - 2989.

Schaeffeler, E., Eichelbaum, M., Brinkmann, U., Penger, A., Asante-Poku, S., Zanger, U. M., Schwab, M. (2001). Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people. *The Lancet*, 358, 383 – 384.

Schmith, V. D., Campbell, D. A., Sehgal, S., Anderson, W. H., Burns, D. K., Middleton, L. T., Roses, A. D. (2003). Pharmacogenetics and disease genetics of complex diseases. *Cell Molecular Life Sciences*. 60(8), 1636 – 1646.

Shah, J. (2004). Criteria influencing the clinical uptake of pharmacogenomic strategies. *British Medical Journal*, 328, 1482 – 1486.

Sharpe, N. F. (1999). The duty to recontact: Benefit and harm. . *American Journal of Human Genetics*, 65, 1201 - 1204.

Shaw, C., Abrams, K., Marteau, T. M. (1999). Psychological impact of predicting individuals' risks of illness: a systematic review. *Social Science and Medicine*, 49(12), 1571 – 1598.

Sherman, L. A., Temple, R., Merkatz, R. B. (1995). Women in clinical trials: An FDA perspective. *Science*, 269(5225), 793-795.

Singer, P. A., Benatar, S. R. (2001). Beyond Helsinki: a vision for global health ethics. *British Medical Journal*, 322, 747 – 748.

Singer, P. A., Daar, A. S. (2001). Harnessing genomics and biotechnology to improve global health equity. *Science*, 294, 87 – 89.

Snedden, R. The challenge of pharmacogenetics and pharmacogenomics. *New Genetic Society*, 19(2), 145 – 164.

Spear, B. B., Heath-Chiozzi, M., Huff, J. (2001). Clinical application of pharmacogenetics. *Trends in Molecular Medicine*, 7(5), 201 – 204.

Stamp, M. J., David, S. P. (2003). Are family physicians willing to use pharmacogenetics for smoking cessation therapy?. [Letter] *Family Medicine*. 35(2), 83.

- Subramanian, G., Adams, M. D., Venter, J. C., Broder, S. (2001). Implications of the human genome for understanding human biology and medicine. *Journal of the American Medical Association*, 286, 2296 – 2307.
- Sweeney, B. P. (2004). Watson and Crick 50 years on. From double helix to pharmacogenomics. *Anaesthesia*. 59(2), 150 - 165.
- Thamer, M., Brennan, N., Semansky, R. (1998). A cross-national comparison of orphan drug policies: implications for the U.S. Orphan Drug Act. *Journal of Health Politics, Policy and Law*, 23(2), 265 - 290.
- The International SNP Map Working Group (2001). A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*, 409, 928 – 933.
- Thomas, S. M. (1999). Genomics: The implications for ethics and education. *British Medical Bulletin*, 55, 439 – 445.
- Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S. S., Waknitz, M. A., Swiergiel, J. J, Marshall, V. S., Jones, J. M. (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 282(5391), 1145 – 1147.
- Tollman, P., Guy, P., Altshuler, J., Flanagan, A., Steiner, M. (2001). *A revolution in R&D: how genomics and genetics are transforming the biopharmaceutical industry*. Boston, MA: Boston Consulting Group. Accès le 21 juin 2004, <http://www.bcg.com/publications/files/genomics.pdf>
- Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunal. (1949). Nuremberg Code - Directives for Human Experimentation. *Control Council Law*, 10(2), 181 – 182.
- Trois Conseils (1998). *Énoncé de politique des trois Conseils: Éthique de la recherche avec des êtres humains*. Ottawa. Accès le 2 décembre 2003, <http://www.nserc.ca/programs/ethics/francais/policy.htm>.
- Trotta, R., Donati, M. B., Iacoviello, L. (2004). Trends in pharmacogenomics of drugs acting on hypertension. *Pharmacological Research*, 49(4), 351 - 356.
- Tsai, Y. J., Hoyme, H. E. (2002). Pharmacogenomics: the future of drug therapy. *Clinical Genetics*. 62, 257 – 264.

UNESCO - Comité International de bioéthique (2001). *L'utilisation des cellules souches embryonnaires pour la recherche thérapeutique*. UNESCO; Paris. Accès le 1 novembre 2004,
http://portal.unesco.org/shs/fr/file_download.php/67dca847a2fdd6e008013691832a0222StemCells_fr.pdf

UNESCO - Comité International de Bioéthique (2003). *Déclaration internationale sur les données génétiques humaines*. Paris : UNESCO. Accès le 13 mars 2003,
http://portal.unesco.org/fr/ev.php@URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html.

UNESCO - Comité International de Bioéthique (1997). *Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme*. Paris : UNESCO. Accès le 4 juin 2004,
http://portal.unesco.org/fr/ev.php@URL_ID=13177&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html.

UNESCO - Comité international de bioéthique (1995). *Bioéthique et recherches en génétique des populations humaines*. Paris : UNESCO, accès le 10 décembre 2003,
http://portal.unesco.org/shs/fr/file_download.php/b3297942f0ff270c72f7377c63ed4345populationCIB3_fr.pdf.

Urquhart, J. E., Adams, C” K., De Santos, L. E. (2004). *The duty to use pharmacogenetics and pharmacogenomics to reduce the risk of idiosyncratic drug-induced liver injury*. Sur le site de « FindLaw: For legal professionals ». Accès le 15 août 2004,
<http://library.lp.findlaw.com/articles/file/00093/009455.html?channel=LP>.

Vaszar, L. T., Cho, M. K., Raffin, T. A. (2003). Privacy issues in personalized medicine. *Pharmacogenomics*, 4(2), 107 – 112.

Veatch, R. M. (2000). Doctor does not know best : Why in the new century physician must stop trying to benefit patients, *Journal of Medicine and Philosophy*, 25, 701 – 721.

Vicini, A. (1999). The use of genetic information: Autonomy and the common good. *Intellect Prop Technol Forum*, 060508, 1 – 11.

Weijer, C., Miller, P. B. (2004). Protecting communities in pharmacogenetic and pharmacogenomic research.. *Pharmacogenomics Journal*, 4(1), 9 – 16.

Weijer, C., Emanuel, E. J. (2000). Protecting communities in Biomedical Research. *Science*, 289, 1142 – 11444.

- Weijer, C. (1999). Selecting subjects for participation in clinical research: one sphere of justice. *Journal of Medical Ethics*, 25(1), 31 - 36.
- White, M. T. (1997). "Respect for autonomy" in genetic counseling: an analysis and a proposal. *Journal of Genetic Counseling*, 6(3), 297 – 313.
- Wilcox S. A. (2003). Cultural context and the conventions of science journalism: drama and contradiction in media coverage of biological ideas about sexuality. *Critical Studies in Media Communication*, 20(3), 225 - 247.
- Williams-Jones, B. (2003a). Where there's a web, there's a way: commercial genetic testing and the Internet. *Community Genetics*, 6(1), 46 - 57.
- Williams-Jones, B., Corrigan, O. P. (2003b). Rhetoric and Hype: Where's the 'ethics' in pharmacogenomics? *American Journal of Pharmacogenomics*, 3(6), 375 – 383.
- Wolf, C. R. (2001). Prospects fo pharmacogenetics. *International Journal of Pharmaceutical Medicines*, 15, 57.
- Wolf, C. R., Smith, G., Smith, L. (2000). Science, medicine, and the future: Pharmacogenetics. *British Medical Journal*, 320, 987 – 990.
- Wolf, C. R., Smith, G. (1999). Pharmacogenetics, *British Medical Bulletin*, 55(2), 366 – 386.
- Wood, A. J., Stein, C. M., Woosley, R. (1998). Marketing medicines safer-The need for an independent drug safety board. *New England Journal of Medicine*, 339, 1851 – 1854.
- World Health Organization - Advisory Committee on Health Research (2002). *Genomics and world health*. Genève: WHO. Accès le 13 mars, 2003, http://www3.who.int/whosis/genomics/pdf/genomics_report.pdf.
- World Health Organization (2001), *Genetic databases – Assesing the benefit and the impact on the human and patients rights*. WHO.
- World Health Organization (1997). *Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services*. Genève: WHO. Accès le 17 février 2004, http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_HGN_GL_ETH_98.1.pdf

Zimmerli, W. C. (1990). Who has the right to know the genetic constitution of a particular person? *Ciba Foundation Symposium*, 149, 93 – 102.