

La pharmacogénomique : perspectives et enjeux éthico-juridiques

Yann Joly*

Lex Electronica, vol. 9 n°3, Été 2004

<http://www.lex-electronica.org/articles/v9-3/joly.htm>

INTRODUCTION.....	1
I. LA PHARMACOGÉNOMIQUE, MÉDECINE DU FUTUR ?	2
A) SOURCES DE LA PHARMACOGÉNOMIQUE	2
B) PHARMACOGÉNÉTIQUE ET PHARMACOGÉNOMIQUE	3
C) LES BÉNÉFICES LIÉS À LA PHARMACOGÉNOMIQUE	4
II. ANALYSE DES ENJEUX ÉTHIQUES AMENÉS PAR LA PHARMACOGÉNÉTIQUE.....	6
A) PRINCIPES ÉTHIQUES CHOISIS.....	7
B) ANALYSE DES ENJEUX ÉTHIQUES	8
1. <i>Application des principes à la génétique des populations.....</i>	<i>8</i>
2. <i>Application des principes aux banques de données génétiques</i>	<i>10</i>
3. <i>Application des principes aux groupes orphelins</i>	<i>12</i>
4. <i>Application des principes aux devoirs des professionnels</i>	<i>13</i>
5. <i>Application des principes aux questions d'accessibilité des médicaments issus de la pharmacogénomique</i>	<i>15</i>
6. <i>Application des principes aux situations potentielles de conflits d'intérêts amenés par la pharmacogénomique</i>	<i>17</i>
CONCLUSION.....	18

Introduction

Les progrès surprenants accomplis lors des vingt dernières années dans le domaine de la génétique moléculaire ont bouleversé la médecine traditionnelle amenant une foule de nouvelles possibilités thérapeutiques : tests génétiques, dépistage génétique, thérapie génique, xénogreffes, etc¹. De toutes ces découvertes, la pharmacogénomique² est une des

* Avocat, Agent de recherche, Projet Génétique et Société, Centre de recherche en droit public, Université de Montréal. L'auteur tient à remercier les membres du Projet génétique et société pour leur précieuse collaboration.

¹ Commission temporaire sur la génétique humaine et les autres technologies nouvelles de la médecine moderne, *Projet de rapport sur les implications sociales, juridiques, éthiques et économiques de la génétique humaine*, Strasbourg, Parlement européen, Document PR/445704FR, 2001, p. 20.

² Bien que les termes pharmacogénomique et pharmacogénétique désignent des réalités quelque peu différentes, les deux termes sont souvent utilisés pour référer à une même activité. En effet, on utilise indifféremment l'un ou l'autre de ces termes pour parler d'un même type de recherche : celle qui vise à comprendre la relation fondamentale entre les médicaments et les gènes. Dans ce travail nous utiliserons l'abréviation PGx pour faire référence aux deux réalités.

plus encensées par les chercheurs, car elle s'annonce plus utile que les tests et les programmes de dépistage, moins complexes et plus acceptables que la thérapie génique et les xénogreffes. La PGx, permettant de comprendre les liens entre les gènes et les médicaments pourrait bien devenir la médecine du futur. Grâce à cette technique, on verrait entrer beaucoup plus rapidement, sur le marché, des médicaments plus efficaces et plus sécuritaires qui auraient un taux de succès beaucoup plus élevé et permettraient une meilleure gestion des coûts reliés à l'administration du système de santé. La PGx introduisant des thérapies individualisées, pourrait révolutionner la médecine telle que nous la connaissons³.

Cependant, si la PGx laisse entrevoir d'immenses possibilités, elle soulève également de nombreuses questions sociales, éthiques et juridiques. Ces questions devront être résolues avant que la PGx n'occupe une place prédominante au sein de notre système de santé.

Dans un premier temps, nous introduirons la PGx, puis nous clarifierons certaines notions plus confuses et nous nous attarderons ensuite sur les nombreux bénéfices promis par cette nouvelle technique.

Dans un deuxième temps, nous analyserons les enjeux éthiques entraînés par la PGx, spécialement six enjeux particulièrement importants : la génétique des populations, les banques de données génétiques, les groupes orphelins, le devoir des professionnels, l'accessibilité aux médicaments PGx et les conflits d'intérêts. Ces enjeux seront examinés à la lumière des principes bioéthiques d'autonomie, de bienfaisance, de justice, de respect de la vie privée et de respect des communautés.

Enfin nous démontrerons, grâce à cette analyse éthique, qu'une introduction massive de la PGx en recherche et en pratique clinique pourrait non seulement bouleverser la médecine moderne mais aussi soulever des défis éthiques uniques, complexes et sans précédent qui méritent d'être étudiés attentivement par le législateur canadien.

I. La pharmacogénomique : médecine du futur ?

A) Sources de la pharmacogénomique

Depuis longtemps, les médecins soupçonnaient que les effets des médicaments pouvaient varier en fonction de facteurs héréditaires. Déjà en 510 Av. J.C., Pythagore avait observé les effets dangereux produits par les fèves chez certaines personnes⁴. Celles-ci

³ Tina P. Brock, John. M. Valgus, Scott R. Smith, Kelly M. Summers, "Pharmacogenomics: Implications and Considerations for Pharmacists", (2003) 4 *Pharmacogenomics* 321.

⁴ Claus Moldrup, "Ethical, Social and Legal Implications of Pharmacogenomics : A Critical Review", (2001) 4 *Community Genet.* 204.

entraînaient une anémie hémolytique⁵ chez les individus affectés d'un certain polymorphisme⁶ génétique.

Cependant, ce n'est qu'en 1902 que la relation entre les gènes et les structures jouant un rôle primordial dans les réactions aux médicaments a été établie pour la première fois par Archibald Garrod⁷.

Ces observations sur la variabilité des réponses aux médicaments ont entraîné la naissance de la PGx, nouvelle discipline scientifique aux confins de la génétique, de la biochimie et de la pharmacologie⁸. Le terme pharmacogénétique utilisé pour décrire l'étude des effets de l'hérédité sur la réponse aux médicaments a fait son apparition en 1959⁹. Durant les années 80, on a commencé à identifier les bases moléculaires génétiques des traits héréditaires, projet d'envergure dont les progrès furent intimement liés au séquençage de la totalité du génome humain et qui donna naissance à la pharmacogénomique¹⁰.

B) Pharmacogénétique et pharmacogénomique

Il y a un lien étroit entre la pharmacogénétique et la pharmacogénomique bien qu'il s'agisse de deux disciplines distinctes.

La pharmacogénétique se concentre sur l'étude des différences de métabolisme entre les individus ainsi que sur les capacités d'absorption et d'élimination des médicaments, héritées par ceux-ci. L'analyse génétique se fait grâce à l'étude des expressions phénotypiques, en particulier des différences interindividuelles dans l'équipement enzymatique et de leurs conséquences sur le métabolisme de l'organisme. Selon l'Agence européenne pour l'évaluation des produits médicamenteux (EMA), la

⁵ Il s'agit d'un type d'anémie due à la destruction excessive et rapide des globules rouges. Encyclopédie médicale, en ligne : Doctissimo ... ma santé en un mot <http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1561_anemies_hemoly.htm>

⁶ Polymorphisme : Les polymorphismes sont des particularités associées aux allèles d'un même gène, retrouvées sur les molécules d'ADN des individus.

⁷ Cindy Pham Lorenz, Eric D. Wieben, Ayalew Tefferi, David A. H. Whiteman, Gordon W. Dewald, "Primer on Medical Genomics - Part 1 : History of Genetics and Sequencing of the Human Genome", (2002) 77 *Mayo Clin Proc.* 775.

⁸ Laviero Mancinelli, Maureen Cronin, Wolfgang Sadée "Pharmacogenomics : The Promise of Personalized Medicine", (2000) 2 *AAPS PharmaSci.*, p. 2-3.

⁹ Louise Bernier, *Les règles éthico-juridique régissant la pharmacogénomique : vers une réforme ?*, Montréal, Mémoire de maîtrise, Faculté des études supérieures, Université de Montréal, 2001, pages 8-9.

¹⁰ *Id.*

pharmacogénétique peut être définie comme « l'étude des variations interindividuelles dans les séquences d'ADN en relation avec les réponses aux médicaments. (trad.)¹¹ »

La pharmacogénomique va plus loin : grâce au développement des techniques de génétique moléculaire, elle s'applique au gène lui-même et non plus seulement à son expression. Elle englobe la pharmacogénétique et la renouvelle en identifiant les variations du génome responsable des modifications des réponses de l'organisme¹². La pharmacogénomique se veut donc l'étude de la totalité des gènes impliqués dans les réactions aux médicaments¹³. La pharmacogénomique fait aussi référence à l'utilisation de la génomique dans la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques¹⁴.

Malgré l'existence d'un certain consensus sur ces définitions au sein de la communauté scientifique, les deux termes restent souvent utilisés indistinctement pour définir une même réalité : l'analyse de la relation fondamentale entre les médicaments et les gènes. Cet usage est lié au fait que certains considèrent la pharmacogénomique comme étant une sous-discipline de la pharmacogénétique alors que d'autres la considèrent comme une évolution de celle-ci en une discipline nouvelle qui engloberait la pharmacogénétique traditionnelle. Dans l'étude des réflexions éthiques sur la PGx, il faut donc toujours s'assurer de la réalité visée par l'usage des termes pharmacogénétique ou pharmacogénomique, les implications éthiques pouvant, à certains niveaux, être différentes entre ces deux techniques scientifiques. Nous soulignerons à l'occasion ces différences dans notre analyse des enjeux éthiques.

C) Les bénéfices liés à la pharmacogénomique

« le bon médicament, à la bonne personne au bon moment (trad.) »¹⁵

La compréhension des liens entre les variations génétiques et la réponse aux médicaments promet de nombreux bénéfices que nous allons maintenant examiner.

¹¹ European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), *Position Paper in Terminology in Pharmacogenetics*, Londres, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2002, p. 3.

¹² Franck Serusclat, *Rapport 20, Génomique et informatique : l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique*, Paris, Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, 2000 par. 1.2.4, <http://www.senat.fr/rap/o99-020/o99-020_mono.html#toc35>

¹³ Yann Joly, "Accès aux médicaments : le système international des brevets empêchera-t-il les pays du tiers monde de bénéficier des avantages de la pharmacogénomique", (2003) 1 *Les cahiers de la propriété intellectuelle* 138.

¹⁴ Urs A. Meyer, *Introduction to Pharmacogenomics : Promises, Opportunities, and Limitations*, Dans : Julio Licinio et Ma-Li Wong (dir.), *Pharmacogenomics – The Search for Individualized Therapies*, Weinheim, Wiley-VCH, 2002, p. 5.

¹⁵ George Poste, "Pharmacogenomics: Revolution or Reaction ? Genetic Variation in Drug Development", (1998) 16 *Nature Biotechnology* 16.

Tout d'abord, la PGx apporte une meilleure compréhension des bases génétiques des mécanismes de réponse aux médicaments. Ceci pourra permettre de déterminer de quelle façon les gènes affectent le métabolisme des médicaments ainsi que leur transport, distribution, excrétion et absorption par l'organisme. Cette information sera extrêmement utile pour les patients et pour les compagnies pharmaceutiques et pourra aussi intéresser les contribuables qui pourraient trouver avantageux qu'on développe des politiques plus rationnelles d'utilisation des médicaments¹⁶.

La PGx pourrait aussi révolutionner le processus de développement des nouveaux médicaments grâce à des essais cliniques de plus petite envergure, plus efficaces, plus rapides et plus sécuritaires¹⁷. En effet, grâce à la PGx, on pourra détecter les candidats qui n'ont que peu de chance de réagir aux médicaments en développement ou qui pourraient subir des effets indésirables¹⁸ et les exclure de la phase III (ou possiblement de la phase II) des essais cliniques¹⁹.

Si l'on réussit à trouver la corrélation entre les génotypes spécifiques et les effets indésirables, les médicaments pourront être utilisés d'une façon beaucoup plus sécuritaire. Suite à l'analyse de son profil génétique, le patient à risque pourra se voir suggérer un autre médicament, ou alors simplement ajuster la dose pour qu'elle corresponde mieux à son métabolisme²⁰. En réduisant les effets indésirables, la PGx devrait entraîner une meilleure conformité aux traitements prescrits de la part des patients, ce qui pourrait inciter les médecins à prescrire davantage et contribuerait à une plus grande efficacité thérapeutique des médicaments²¹.

La PGx pourra aussi permettre de récupérer certains médicaments bénéfiques pour nombre d'individus bien qu'ils n'aient pu être approuvés ou qu'ils aient dû être retirés du marché à cause des effets indésirables causés auprès d'une minorité d'utilisateurs. En effet, si les tests génétiques peuvent identifier ceux qui risquent de subir des effets

¹⁶ Consortium on Pharmacogenomics, *Pharmacogenetics. Ethical and Regulatory Issues in Research and Clinical Practice*, Minneapolis, Consortium on Pharmacogenomics, 2002, p. 6.

¹⁷ Y. Joly, *loc. cit.*, note 12, 139.

¹⁸ L'impact des effets indésirables est énorme : Aux États-Unis, approximativement 3,1 billions de prescriptions sont émises chaque année, lesquelles entraînent des réactions indésirables sur 2.1 millions de patients. De ce dernier groupe, un million de patients se retrouveront à l'hôpital dont 100, 000 en danger de mort. Voir Gilbert S. Omenn et Arno G. Motulski, *Integration of Pharmacogenomics into Medical Practice*, dans Mark A. Rothstein, (dir.), *Pharmacogenomics: Social, Ethical and Clinical Dimensions*, Hoboken, John Wiley & Sons, 2003 pp. 137-138, Urs A. Meyer, "Pharmacogenetics and Adverse Drug Reactions", *The Lancet* n° 356, 2000, p. 1667.

¹⁹ Bien que cette exclusion puisse sembler bénéfique, elle soulève un problème éthique dont nous discuterons plus amplement sous le thème des groupes orphelins : celui de l'accès aux traitements.

²⁰ Y. Joly, *loc. cit.*, note 12, 139.

²¹ L. L. E. Bolt, Johannes M. Van Delden, A. Kalis, H. J. Derijks, Bert G. M. Leufkens, *Tailor-made pharmacotherapy: future developments and ethical challenges in the field of pharmacogenomics*, Utrecht, CBG, 2002, p.14. Jai Shah, "Concept and Putative Application of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics", (2004) 2 *Health Law Review* 8.

indésirables, le médicament pourra être conservé pour les individus qui pourront en bénéficier²².

Les tests génétiques amèneront une meilleure surveillance de la mise sur le marché des médicaments en permettant d'estimer de façon beaucoup plus exacte la population qui risque de subir des effets indésirables. On évitera ainsi certaines mauvaises surprises après leur mise sur le marché²³.

La PGx promet donc une plus grande efficacité thérapeutique, une minimisation des effets indésirables, une meilleure tolérance des médicaments ainsi qu'une réduction du coût économique lié à la gestion du système de santé pour l'individu et la société²⁴.

II. Analyse des enjeux éthiques amenés par la pharmacogénétique

“La pharmacogénomique n'est pas une panacée pour tous les maux affligeants les individus, les corporations et les gouvernements. Il est essentiel de réduire le battage publicitaire et de défaire la rhétorique pour arriver à une critique sociale et éthique de la vision trop optimiste de la pharmacogénomique (trad.)”²⁵

Comme on a pu le constater, les bénéfices avancés par la PGx semblent importants et pourraient enrichir notre système de santé. Cependant certaines affirmations optimistes promettant une « révolution » médicale doivent être modérées. Premièrement, le développement scientifique et technologique de la PGx devra permettre une généralisation des tests qui sont actuellement limités à un certain nombre de pathologies ainsi que réussir à maximiser la fiabilité de ces tests afin qu'industrie et consommateurs acceptent d'adopter cette nouvelle méthode²⁶. Deuxièmement la PGx devra répondre aux nombreux défis éthiques, sociaux et juridiques qu'elle entraîne pour la société. La cadence prodigieuse à laquelle les scientifiques ont progressé dans le domaine suggère que les enjeux scientifiques et technologiques pourraient être plus faciles à résoudre pour la PGx que les défis sociaux, éthiques et légaux²⁷.

²² John A. Robertson, Baruch Brody, Allen Buchanan, Jeffrey Kahn, Elizabeth McPherson., “Pharmacogenetic Challenges for the Health Care System”, (2002) 4 *Health Affairs* 159.

²³ Consortium on Pharmacogenetics, *op. cit.*, note 15, 7.

²⁴ C. Moldrup, *loc. cit.*, note 4, 205.

²⁵ Bryn William-Jones, Oonagh P. Corrigan, “Rhetoric and Hype Where's the ‘Ethics’ in Pharmacogenomics?”, (2003) 6 *Am.J.Pharmacogenomics*, p. 381-82.

²⁶ Allen Buchanan, Andrea Califano, Jeffrey Kahn, Elizabeth McPherson, John Robertson, Baruch Brody, "Pharmacogenetics : Ethical Issues and Policy Options", (2002) 1 *Kennedy Institute of Ethics Journal*, pp. 3-4.

²⁷ Tim Peakman, Steve Arlington, “Putting the code to work : The promise of pharmacogenetics and pharmacogenomics”, (2001) 2 *Drug Discov World* 35.

Analyser tous les défis éthiques posés par la PGx représente une recherche dont l'étendue serait excessivement large. Nous avons donc sélectionné six d'entre eux en raison de leur actualité et des débats très importants qu'ils peuvent susciter.

A) Principes éthiques choisis

Nous analyserons les défis choisis en fonction des principes d'autonomie, de bienfaisance, de justice, de respect de la vie privée ainsi que de respect des communautés en utilisant un type d'approche analytique nord-américain s'inspirant en partie de l'approche par principes développée par les auteurs Beauchamp et Childress²⁸.

Le principe d'autonomie renvoie avant tout à la capacité de décider, mais de décider dans le sens du bien et du juste. On peut dire qu'il s'agit de la liberté de décider de manière responsable. « Respecter l'autonomie d'autrui, ce n'est pas seulement faire appel à son autodétermination, c'est l'aider à aller au bout de lui-même, à découvrir et à choisir ce qui va dans le sens du respect et de la dignité humaine. »²⁹

Le principe de bienfaisance concerne l'action à faire et implique deux facettes : «ne pas faire de mal au prochain» (non-malfaisance) ou mieux positivement lui «faire du bien».³⁰ En éthique, il ne suffit pas de faire le bien, mais encore faut-il se soucier de l'autre, rechercher positivement son bien et compatir à sa souffrance. « [L]'approche éthique ne se satisfait pas de soigner, mais inclut d'avoir soin, avoir souci »³¹.

L'évolution du principe de justice a été fortement influencée par l'importance prise depuis quelques années par la question de redistribution des ressources dans le secteur de la santé. Il revêt maintenant non seulement une dimension individuelle (la justice qui est rendue à un individu) mais aussi une dimension collective lorsqu'il s'agit de réconciliation et de synthèse d'intérêts, de valeurs et d'idéaux divergents au sein d'une société pluraliste³². « La justice désigne donc la rectitude dans l'attribution des ressources

²⁸ T.L. Beauchamp, J.F. Childress, *Principles of Biomedical Ethics*, 5^e éd. New York, Oxford University Press, 2001. Nous sommes conscients que l'approche par principe développée par Beauchamp et Childress ne comporte que quatre principes : autonomie, bienfaisance, non-malfaisance, justice. Nous avons cependant jugé opportun, afin d'arriver à une analyse plus complète des enjeux sélectionnés, d'ajouter les principes de respect de la vie privée et de respect des communautés. Les principes et la méthode d'analyse choisis, bien qu'étant d'inspiration nord-américaine, diffèrent donc à certains niveaux de l'approche de Beauchamp et Childress.

²⁹ G. Durand, *id.*, 230.

³⁰ Commission nationale pour la protection des sujets humains dans le cadre de la recherche biomédicale et comportementale, *Rapport Belmont: Principes éthiques et directives concernant la protection des sujets humains dans le cadre de la recherche*, Washington DC, Gouvernement des États-Unis, Ministère de la Santé, de l'Éducation et des Affaires Sociales, 1979, p. 6, <<http://www.med.umich.edu/irbmed/ethics/belmont/belmontr.htm>>

³¹ Guy Durand, *Introduction générale à la bioéthique - histoire concepts et outils*, Montréal-Paris, Fides-Cerf, 1999, p. 211.

³² T.L. Beauchamp, J.F. Childress, *op. cit.*, note 27, 335.

(le fait de rendre à chacun ce qui lui est dû), et par conséquent, les règles adéquates de l'attribution des ressources en santé et l'accès à ces mêmes ressources. »³³

Le principe de respect de la vie privée découle du principe d'autonomie, il est lié au respect de la confidentialité qui désigne l'obligation éthique de garder pour soi ce que l'on a appris dans l'exercice de sa profession. Le respect de la confidentialité repose sur la distinction entre la vie privée et la vie publique et par conséquent sur le respect de la vie privée³⁴.

Certaines retombées de la PGx impliquent tout spécialement les membres de certaines communautés ethniques. Il est donc crucial que scientifiques, éthiciens, avocats et gouvernements collaborent de près avec les membres de ces communautés pour développer des mécanismes de protection, contre la stigmatisation et la discrimination basées sur l'information génétique. Dans cet ordre d'idée, il a été suggéré récemment qu'un nouveau principe en éthique de la recherche, celui du respect pour les communautés, soit ajouté aux principes classiques³⁵. Le Réseau de médecine génétique appliquée, dans son récent *Énoncé de principe sur la conduite éthique de la recherche en génétique humaine concernant des populations* reconnaît que l'évolution de la recherche vers l'épidémiologie génétique nécessite la participation des populations ou des communautés. En conséquence, le Réseau a élaboré 10 principes éthiques applicables à la recherche génétique sur des populations : individualité, diversité, complexité, réciprocité, solidarité, sécurité, responsabilité, équité, citoyenneté, universalité³⁶.

B) Analyse des enjeux éthiques

1. Application des principes à la génétique des populations

Le potentiel de la PGx ne pourra se réaliser que si les chercheurs peuvent avoir accès à l'information génétique de nombreux individus dans des essais de grande envergure³⁷. De cette façon, les bénéfices de la recherche pourront avoir des retombées sur l'ensemble du système de santé public. Le problème est que l'information génétique, bien que personnelle de nature, a aussi des implications familiales, sociales et communautaires³⁸. Cela signifie donc qu'il faudra prévoir l'éventualité de bris de confidentialité ou de discrimination. L'information génétique peut affecter l'ensemble des membres d'une

³³ G. Durand, *op. cit.*, note 29, 270.

³⁴ G. Durand, *id.*, 254.

³⁵ Charles W. Weijer, "Protecting communities in research : philosophical and pragmatic challenges", (1999) 8 *Camb. Q. Healthcare Ethics* 502.

³⁶ Mylène Deschênes et al., *Énoncé de principes sur la conduite éthique de la recherche en génétique humaine concernant des populations*, Montréal, Réseau de médecine génétique appliquée, 2003, p. 2, <<http://www.rmga.qc.ca/doc/ENONCE2002.FRAN.pdf>>

³⁷ B. William-Jones, O. P. Corrigan, *loc. cit.*, note 24, 380.

³⁸ Bartha M. Knoppers, Yann Joly, "Physicians, Genetic Information and Life Insurance", (2004) 5 *CMAJ* 1421.

communauté ethnique. Par exemple, la recherche sur les mutations *BRCA1* et *BRCA2* a eu des implications des plus sérieuses pour l'ensemble des membres de la communauté juive ashkénaze particulièrement touchée par le cancer du sein héréditaire³⁹. Bien que certains auteurs estiment que la PGx soulève peu de risques de discrimination, des recherches en pharmacogénomique ont déjà démontré que le polymorphisme *Y1102*, associé à certains effets indésirables très sérieux, se trouvait présent chez 13% des individus d'origine afro-américaine⁴⁰. Ce type d'information pourrait avoir de très sérieuses répercussions au niveau de l'assurance et de l'emploi pour tous les membres de ce groupe. Ces constatations démontrent le potentiel discriminant et stigmatisant de l'information génétique.

La recherche génétique sur les populations crée donc de nouveaux enjeux par son implication familiale et son potentiel stigmatisant pour certaines communautés ethniques⁴¹; elle est cependant nécessaire afin de développer de nouvelles thérapies qui pourront bénéficier à l'ensemble de la population. Avant de procéder à des tests génétiques sur l'ensemble d'une population dans le but de découvrir des polymorphismes pouvant affecter le métabolisme ou occasionner des effets indésirables aux médicaments, on devrait nécessairement évaluer les risques et les bénéfices d'une telle recherche pour cette population et pour l'ensemble du public⁴².

Une telle approche peut s'avérer un bon point de départ, mais on constate qu'elle est insuffisante pour protéger adéquatement les populations; ceci en vertu des principes de justice, d'autonomie et de respect des communautés. Les principes d'autonomie et d'individualité exigent que la recherche sur une population ne perde pas de vue l'autonomie individuelle de la personne. Le principe d'autodétermination impose d'obtenir du sujet de recherche un consentement libre et éclairé et qu'il puisse se retirer du projet à tout moment⁴³. De plus, la justice distributive, exige une distribution équitable des charges et avantages de la recherche; certaines communautés ne devraient pas être constamment sollicitées pour des projets de recherche qui bénéficieront à l'ensemble de

³⁹ Jeffery P. Struewing, Patricia Hartge, Sholom Wacholder, Sonya M. Baker, Martha Berlin, Mary McAdams, Michelle M. Timmerman, Lawrence C. Brody, Margaret A. Tucker, M.D. "The Risk of Cancer Associated with Specific Mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi Jews", (1997) 20 *NEJM* 1401-1408.

⁴⁰ Igor Splawski, Katherine W. Timothy, Michihiro Tateyama, Colleen E. Clancy, Alka Malhotra, Alan H. Beggs, Francesco P. Cappuccio, Giuseppe A. Sagnella, Robert S. Kass, Mark T. Keating " Variant of *SCN5A* Sodium Channel Implicated in Risk of Cardiac Arrhythmia ", (2002) 5585 *Science* 1333-1336.

⁴¹ Cependant on constate que, à l'occasion, ces enjeux sont également soulevés par d'autres types d'informations médicales (i.e. taux de cholestérol, pression artérielle, maladies contagieuses). B. M. Knoppers, Y. Joly, *loc cit.*, note 37 p. 1421.

⁴² Commission nationale pour la protection des sujets humains dans le cadre de la recherche biomédicale et behavioriste, *op. cit.*, note 28, 14.

⁴³ M. Deschênes et al., *op. cit.*, note 35, 2-3.

la population, ceci par simple commodité pour les chercheurs⁴⁴. Le principe de respect des communautés exige que l'on implique la communauté par des processus de consultation et d'éducation qui devront lui être offerts avant même le début de la recherche. Ce même principe, tout comme le principe d'autodétermination, demande que la population étudiée soit informée des risques de discrimination socio-économique et de stigmatisation de groupe dus à la perception de risques génétiques ainsi que des moyens qui seront mis en œuvre pour minimiser ces risques⁴⁵. Le principe de respect des communautés exige aussi une reconnaissance de leurs traditions particulièrement quant à l'implication des « responsables communautaires » dans le processus de consultation. Ce même principe exige finalement que des mesures spéciales soient prises pour développer des mécanismes de précaution contre les bris de confidentialité et leurs conséquences⁴⁶.

2. Application des principes aux banques de données génétiques

Les recherches de grande envergure suscitées par la PGx vont aussi amener la création de larges banques de données génétiques qui, vu le potentiel discriminant et stigmatisant de l'information génétique, pourraient être vulnérables aux problèmes de bris de confidentialité. De plus, certaines organisations professionnelles et éthiques sont favorables à la réutilisation de banques de données génétiques pré-constituées sans le consentement du « donneur » initial à condition que l'information génétique contenue dans ces banques soit anonymisée. Cette pratique pourrait aller à l'encontre du principe d'autonomie qui nécessite l'obtention d'un consentement éclairé⁴⁷. Un problème similaire est soulevé par le concept de consentement élargi de plus en plus présent en génétique des populations. En effet, certains chercheurs soutiennent qu'il est acceptable de ne pas demander un second consentement au sujet qui se prête à la recherche, pour tous les projets subséquents de nature similaire au projet initial. D'autres souhaiteraient encore que le chercheur puisse anonymiser les prélèvements obtenus lors de la recherche initiale afin de les réutiliser pour des recherches subséquentes...

Les chercheurs justifient ces entorses au consentement éclairé par des arguments de nature utilitariste, entre autres que la société tirera des bénéfices énormes des recherches génétiques. L'opinion de ces chercheurs est bien reflétée dans les propos d'Anthony Dayan. Selon lui, il est malheureux que les possibilités scientifiques offertes par la PGx, émergent à un moment de bourgeonnement socio-légal et de popularité des libertés individuelles et de la vie privée *versus* les devoirs de l'individu vis-à-vis de la communauté. D'après Dayan, cette émergence serait la cause des incertitudes légales et

⁴⁴ Commission nationale pour la protection des sujets humains dans le cadre de la recherche biomédicale et behavioriste, *op. cit.*, note 28, 8.

⁴⁵ M. Deschênes et al., *op. cit.*, note 35, 2-3.

⁴⁶ Amalia M. Issa "Ethical Considerations in Clinical Pharmacogenomics Research", (2000) 21 *Trends Pharmacol Sci.* 248.

⁴⁷ Cf. Medical Research Council (MRC) *Human Tissues and Biological Samples for use in Research*, London, Medical Research Council, 2001 <http://www.mrc.ac.uk/pdf-tissue_guide_fin.pdf> et National Bioethics Advisory Commission (NBAC) *Research Involving Human Biological Materials: Ethical Issues and Policy Guidance* (1999) <<http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/hbm.pdf>>

des politiques vagues visant à déterminer les informations pouvant être recueillies sur les individus, la façon de les détenir et les personnes qui pourront les utiliser⁴⁸.

Les règles qui guideront la constitution et l'utilisation des banques de données génétiques devront tenir compte du principe d'autodétermination ainsi que du droit au respect de la vie privée et de la confidentialité. Les arguments, visant à permettre l'utilisation de banques de données pré-constituées suite à leur anonymisation sans l'obtention d'un consentement libre et éclairé des sujets, vont à l'encontre du principe d'autodétermination qui exige l'obtention d'un tel consentement. De plus, cette solution ne tient pas compte du fait que l'information obtenue dans des recherches en PGx peut avoir des implications sérieuses qui intéresseraient probablement le sujet de recherche, sujet qui ne pourra être contacté puisque ces données auront été anonymisées...⁴⁹ Les comités d'éthique devront donc être vigilants à ce que l'anonymisation de prélèvements génétiques ne soit pas utilisée comme un prétexte pour ignorer le principe fondamental du consentement éclairé en recherche.

Le cas de l'obtention d'un consentement élargi pour des recherches subséquentes de nature similaire doit être traité différemment. L'application du principe d'autodétermination doit être mitigée par les principes de bienfaisance et de justice pour conclure que les bénéfices promis par la PGx pourraient justifier le consentement large, qui, somme toute ne représente qu'une évolution de l'application du consentement éclairé. Cependant l'objet des recherches subséquentes, tout comme la durée du consentement, devront être clairement délimités pour éviter les abus.

Quant au choix de méthode de conservation des échantillons et données biologiques, l'application de la règle de confidentialité devra, certaines fois, être assouplie pour tenir compte des principes de bienfaisance et d'autodétermination. En effet si, dans certaines circonstances, l'anonymisation des prélèvements constitue le meilleur moyen de respecter la confidentialité et la vie privée d'une personne, d'autres fois la pertinence des résultats de recherche pour l'individu justifiera qu'on recoure plutôt à l'utilisation d'un code qui, bien qu'assurant un degré moins élevé de protection de la confidentialité, permettra de retracer l'individu si cela s'avère nécessaire.⁵⁰ Le choix du sujet de savoir ou de ne pas savoir pourra s'avérer déterminant dans la sélection de la meilleure méthode de protection de la confidentialité.

⁴⁸ Anthony D. Dayan, "Pharmacogenetics : Pharmacogenie or Pharmacogenerality in future drug Discovery and Development", (2001) 15 *International Journal of Pharmaceutical Medicine* p. 55.

⁴⁹ Mary R. Anderlik, Mark A. Rothstein, "Privacy and Confidentiality of Genetic Information : What Rules for the New Science?", (2001) 2 *Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet* 420.

⁵⁰ Consortium on Pharmacogenomics, op. cit., note 15, 20., Yann Joly, *La protection de l'information génétique dans la recherche en pharmacogénétique et en pharmacogénomique*, dans Anne-Marie Duguet (dir.) *Séminaire d'actualité et de droit médical – Droit et éthique de la recherche médicale*, Bordeaux, Les Études Hospitalière, 2004, pp. 166-167.

3. Application des principes aux groupes orphelins

Un des problèmes les plus sérieux pouvant découler de la PGx est celui lié à la création de groupes orphelins. Le groupe orphelin représente un ensemble minoritaire hétérogène de patients qui posséderaient un profil génétique divergent par rapport à l'ensemble de la population⁵¹. L'industrie pharmaceutique pourrait décider que la création de médicaments pour cette minorité de patients ne susciterait pas de retombées économiques suffisantes et donc se concentrer plutôt sur la création de médicaments qui concerneraient une large population de répondeurs génétiques. Les groupes orphelins pourraient même se voir exclus des tests cliniques pour le développement de nouveaux médicaments, car leur profil génétique pourrait susciter d'éventuels effets indésirables et risquerait de ralentir le processus de développement du médicament ou d'empêcher sa mise en marché⁵².

Les décideurs au niveau du système de santé et les assureurs pourraient également conclure que des médicaments ne devraient pas être remboursés aux gens ayant un profil génétique pour lequel le médicament présenterait une efficacité moindre ou des risques d'effets indésirables. Cette réalité est pour le moins inquiétante quand on sait que les tests PGx, tout comme les autres tests génétiques, ne peuvent qu'être interprétés en terme de probabilité et non de certitude dans la majorité des cas. Les patients orphelins pourraient également devoir payer plus cher leurs médicaments et même dans certains cas ne pas en avoir du tout, l'investissement n'en valant pas la peine pour les compagnies pharmaceutiques⁵³.

Contrairement aux deux premiers enjeux qui sont aussi présents dans d'autres types de recherches en génomique, le problème des groupes orphelins est spécifique à la recherche et au développement de produits thérapeutiques (incluant la PGx)⁵⁴. La création de groupes orphelins touche le principe de justice et soulève des préoccupations de justice sociale des plus actuelles pour notre système de santé. Les compagnies pharmaceutiques semblent vouloir se désengager du débat, soulignant que la PGx ne crée pas de nouveaux patients orphelins mais constitue simplement une technique permettant de les identifier, que les risques d'existence de tels groupes sont relativement faibles et que, même si le problème devait s'avérer réel, il s'agirait là d'une question d'accès aux soins de santé qui devrait être résolue par l'ensemble de la société et pas uniquement par les compagnies pharmaceutiques privées⁵⁵.

⁵¹ Consortium on Pharmacogenomics, *id.*, 21.

⁵² *Id.*

⁵³ L. L. E. Bolt, Johannes J. M. van Delden, A. Kalis, H. J. Derijks, Bert G. M. Leufkens, *op. cit.*, note 20, 17.

⁵⁴ Cependant le problème des médicaments orphelins existe aussi pour les médicaments ayant été développés de façon « classique ». Cf. Gail Ouellette, Sonia Nizard, "Les maladies et les patients « oubliés »", (2004) 17 *L'Observatoire de la génétique*, <http://www.ircm.qc.ca/bioethique/obsgenetique/zoom/zoom_04/z_no17_04/zi_no17_04_02.html>

⁵⁵ Consortium on Pharmacogenetics, *op. cit.*, note 14, 21.

Bien que ces arguments soient d'une troublante logique, il reste dérangeant d'un point de vue moral que les compagnies privées se contentent de renvoyer le problème aux gouvernements et à la société en général quand on considère que l'industrie pharmaceutique sera la première à bénéficier des retombées financières de la PGx. De plus, ces compagnies risquent, elles aussi, d'être affectées si rien n'est fait pour protéger ces groupes. En effet, la peur d'être classé comme «patient intraitable» et le risque de stigmatisation subséquent pourraient nuire à la participation du public aux essais cliniques et donc au développement de médicaments PGx⁵⁶.

Une façon d'appliquer le principe de justice à cet épineux débat serait de développer une loi à l'image du modèle américain, sur les médicaments orphelins. Cette loi attribuerait des subventions ou un monopole aux compagnies qui développeraient des médicaments pour de plus petits marchés⁵⁷. Les compagnies pharmaceutiques impliquées dans la PGx pourraient également créer un fond pour le financement des médicaments orphelins en faisant don d'une portion des fonds obtenus sur la vente des autres médicaments PGx. Une telle initiative serait une excellente façon de partager les bénéfices avec les communautés ayant été impliquées dans la recherche PGx. Une compagnie pharmaceutique pourrait, par exemple, stipuler dans le formulaire de consentement, que malgré l'absence de bénéfices économiques individuels pour le sujet de recherche, un certain pourcentage des profits éventuels serait versé à un fond de recherche sur les médicaments orphelins du pays, de la province ou du territoire ayant participé au projet de recherche.

Il ne serait cependant pas justifiable d'imposer un devoir aux compagnies pharmaceutiques de développer des médicaments orphelins. Bien qu'il soit tentant de légitimer une telle action au nom de la justice individuelle due au patient orphelin, cela ne répondrait pas aux critères de justice collective qui impliquent une réconciliation d'intérêts, de valeurs et d'idéaux divergents au sein d'une société. Quant à la discrimination possible dans l'emploi et l'assurance, les solutions proposées précédemment, jumelées à un développement des droits fondamentaux pour tenir compte de la génétique et de son impact sur l'individu, devraient offrir une protection contre toute discrimination induite tout en évitant la stigmatisation. Cependant l'anxiété du public vis-à-vis de la discrimination génétique pourrait justifier une intervention plus spécifique du législateur à défaut de certains tiers (*ie.* les assureurs) de respecter la confidentialité et la nature souvent fondamentale des résultats de recherche PGx⁵⁸.

4. Application des principes aux devoirs des professionnels

La réaction qu'auront les cliniciens face à la pharmacogénomique risque d'être déterminante pour son introduction sur le marché. Des études récentes ont démontré que

⁵⁶ Mark A. Rothstein, Phyllis, G. Epps, "Ethical and Legal Implications of Pharmacogenomics", (2001) 2 *Nature Reviews Genetics* 229.

⁵⁷ A. Buchanan, A. Califano, J. Kahn, E. McPherson, J. Robertson, B. Brody, *loc. cit.*, note 25, 11.

⁵⁸ Trudo Lemmens, Yann Joly, Bartha M. Knoppers, "Génétique et assurance vie : Analyse comparative", (2004) 2 *GenEdit*, pp. 12-13.

les médecins avaient une connaissance insuffisante de la génétique et ne prenaient souvent pas en compte l'information génétique sur le patient mise à leur disposition avant de recommander certains médicaments⁵⁹. Il semble évident que, si la PGx doit être introduite à grande échelle, les médecins devront approfondir leur connaissance de la génétique. Si l'on poursuit la réflexion, on doit ensuite se demander si le médecin aurait une obligation éthique d'avoir recours à la PGx avant de prescrire des médicaments et si oui, se demander si cette obligation éthique imposerait également au médecin de prescrire les médicaments selon les résultats génétiques du patient. Cette deuxième obligation pourrait s'avérer fort lourde dans les cas où le profil génétique du patient suggérerait que le médicament pourrait être inefficace ou avoir un risque d'effets indésirables, mais où aucune autre alternative ne serait envisageable. Une autre question d'actualité est celle d'une possible obligation pour le médecin ou le fabricant de re-contacter un individu si, suite à des tests PGx, il s'avérait que certains médicaments déjà mis en marché étaient possiblement nuisibles à une certaine catégorie de patients retraçables. Le médecin aurait-il alors un devoir de re-contacter ces patients? Une obligation légale similaire a été invoquée aux États-Unis à l'encontre des compagnies pharmaceutiques⁶⁰, cependant la question est moins claire au niveau des professionnels. Il faut donc analyser ces devoirs potentiels à la lumière du principe de bienfaisance afin de tenter de déterminer les limites éthiques des devoirs du médecin liés à la PGx.

Le professionnel de la santé étant tributaire d'un devoir de bienfaisance envers ses patients, il ne pourra ignorer les nouvelles possibilités offertes par la PGx. Cette constatation est cependant conditionnelle à ce que la PGx prouve sa fiabilité et son efficacité de façon satisfaisante. Jusqu'à maintenant, la PGx a surtout été faite de beaucoup d'espoirs et de recherches ayant débouché sur peu d'applications⁶¹. De plus, il est maintenant clair que la réponse aux médicaments ne dépend pas seulement du génotype mais aussi d'une foule d'autres facteurs environnementaux⁶².

On peut donc se demander légitimement si les applications de la PGx, loin d'être ubiquitaires ne se limiteront pas à un certain nombre de médicaments et de circonstances particulières dont le critère de sélection sera la pertinence clinique. On retrouverait alors un instrument de diagnostic biologique, puissant certes, dont l'indication serait à discuter dans le cadre d'une stratégie thérapeutique⁶³.

⁵⁹ John. A. Robertson, "Human Embryonic Stem Cell Research : Ethical and Legal Issues", (2001) 2 *Nature Reviews : Genetics*, pp. 74-78.

⁶⁰ La première poursuite sur la base d'une telle obligation reliée à la PGx a été inscrite en juin 2000. Cf. *Cassidy v. SmithKline Beecham*, No. 99-10423 (Pa. Chester County Dec. 14, 1999) réglée hors Cour.

⁶¹ Daniel W. Nebert, Lucia Jorge-Nobert, Elliot S. Vesell "Pharmacogenomics and 'Individualized Drug Therapy' High Expectations and Disappointing Achievements", (2003) 6 *Am. J. Pharmacogenomics*, p. 363.

⁶² A. Buchanan et al., *loc. cit.* note 25, 4.

⁶³ F. Serusclat, *op. cit.*, note 11, 1.2.4.4.

Ce qui nous permet de constater que le devoir des professionnels de re-contacter le patient suite à des informations PGx sur un médicament ou de lui faire passer des tests PGx avant de prescrire des médicaments, pourrait être limité à certaines pathologies bien précises. Les cliniciens devront connaître les situations où il serait approprié de recourir à la PGx avant de prescrire un médicament. Plus précisément, il pourrait exister une obligation d'offrir un test PGx quand les bénéfices de l'offrir surpasseront les risques de s'abstenir (en tenant compte du coût relié au test) et quand un médecin prudent le recommanderait dans des circonstances identiques⁶⁴.

La question de savoir si le médecin aura l'obligation de prescrire en accord avec les résultats des tests PGx est encore moins claire et tout pourra dépendre du degré de fiabilité offert par le test, la décision devant alors être prise au cas par cas⁶⁵.

5. Application des principes aux questions d'accessibilité des médicaments issus de la pharmacogénomique

L'accessibilité aux médicaments issus de la PGx est un enjeu dont certains aspects ont été abordés à propos de la création de groupes orphelins et de médicaments orphelins⁶⁶ mais c'est aussi un problème beaucoup plus vaste englobant l'accès aux médicaments PGx dans les pays en développement et les difficultés qui pourraient être causées par une hausse de prix généralisée des médicaments introduits par la PGx.

Bien que certains auteurs avancent qu'une plus grande efficacité pourrait être source d'économies considérables pour les différents acteurs impliqués dans le processus de développement des médicaments et dans l'élaboration des politiques de santé⁶⁷, de nombreux autres soulignent que le développement de médicaments personnalisés entraînerait une fragmentation du marché des médicaments, ce qui pourrait provoquer une hausse de prix généralisée des médicaments. D'autres rappellent aussi que le développement de médicaments PGx demandera de larges investissements financiers de la part des compagnies pharmaceutiques dûs à des installations techniques coûteuses, de tels investissements devront être récupérés par une augmentation de prix des médicaments⁶⁸. La PGx entraînera aussi des nouveaux coûts aux médicaments, liés à la construction de profils PGx individualisés, et aux services d'échantillonnage, d'analyse et de surveillance de l'information génétique⁶⁹.

⁶⁴ A. Buchanan et al., *loc. cit.*, note 25, p. 13.

⁶⁵ J. A. Robertson, B. Brody, A. Buchanan, J. Kahn, E. McPherson, *loc. cit.*, note 21, p. 161.

⁶⁶ *Supra.* partie 3.

⁶⁷ Allen D. Roses, "Pharmacogenetics and the Practice of Medicine", (2000) 15 *Nature*, p. 863.

⁶⁸ A. D. Dayan, *loc. cit.*, note 48, p. 55., L. L. E Bolt, J. J. M. van Delden, A. Kalis, H. J. Derijks, H. G. M. Leufkens, *loc. cit.*, note 20, p. 12.

⁶⁹ Y. Joly, *loc. cit.*, note 12, 147.

Les théories voulant que l'utilisation de la PGx entraîne une hausse du prix des médicaments ont été confirmées par la commercialisation d'un des premiers médicaments PGx, l'Herceptin. Ce médicament qui pourrait être utile à de nombreuses patientes atteintes de formes, jusqu'alors intraitables, de cancer du sein est disponible au coût de 20, 000 \$ américains par patient, en plus d'un microprocesseur de 10,000\$ américains, permettant d'envoyer la chimiothérapie directement dans le cerveau du patient⁷⁰.

Le développement de médicaments issus de la PGx risque également d'accentuer la différence entre les privilégiés et les non privilégiés, car les avantages biotechnologiques issus de la PGx risquent de n'être disponibles que pour les pays développés. S'il s'avère exact que les médicaments issus de la PGx soient dispendieux, les pays en voie de développement n'auront pas la chance d'en bénéficier, puisqu'ils n'auront pas les ressources suffisantes pour s'en procurer. De plus, les compagnies pharmaceutiques ne développeront que des médicaments qui peuvent entraîner un profit intéressant; ce qui signifie que des patients orphelins pourraient émerger dans les pays en développement pour lesquels l'industrie ne développerait pas de médicaments. Les pays en développement risqueraient donc de se trouver dans une situation où ils devraient supporter les inconvénients de certaines recherches en PGx (en fournissant des sujets de recherche) sans pouvoir en escompter de bénéfice⁷¹.

Il est clair que ces enjeux particulièrement complexes liés à l'accès aux médicaments issus de la PGx demanderont une analyse éthique poussée qui entraînera une remise en question de la gestion des systèmes de santé au niveau national et un questionnement sur l'existence d'une responsabilité globale pour les soins de santé. Les principes de justice (solidarité) et de respect des communautés vont nous permettre de soulever certaines questions auxquelles les principaux acteurs devront répondre s'ils souhaitent réellement intégrer la PGx à la pratique clinique. Les questions suivantes paraissent particulièrement importantes dans cette problématique :

- 1- Dans les pays bénéficiant d'un système de santé publique, les coûts des médicaments PGx devront-ils être également couverts? Et, si nous répondons par l'affirmative, la couverture devrait-elle être limitée à un certain montant ou alors seulement attribuée aux personnes qui auraient un profil génétique favorisant l'utilisation du médicament en question?
- 2- Dans les pays ne bénéficiant pas d'un système de santé public, : qui devra absorber la hausse des coûts liés à la PGx ? Les assureurs? Le gouvernement? L'industrie? Ou, la population en général ?
- 3- Les principes éthiques nord-américains sont-ils suffisants pour débattre à fond des questions d'accès aux soins dans les pays du Tiers-monde ?
- 4- Les gouvernements et les compagnies pharmaceutiques des pays développés ont-ils une responsabilité d'assurer des soins de santé au niveau global ?

⁷⁰ Michael J. Malinowski, "Law, Policy, and Market Implications of Genetic Profiling in Drug Development", (2002) 2 *Houston Journal of Health Law and Policy*, p. 31.

⁷¹ LLE Bolt, JJM van Delden, A Kalis, HJ Derijks, HGM Leufkens, *loc. cit.*, note 20, p. 17.

- 5- Vue la différence de paradigme entre les pays développés où l'on s'intéresse de plus en plus à des thérapies individualisées pour chaque personne et les pays en voie de développement où il existe un besoin criant d'obtenir des médicaments génériques à des prix abordables, ne serait-il pas préférable de s'abstenir pour le moment de procéder à des recherches PGx dans les pays en voie de développement?

6. Application des principes aux situations potentielles de conflits d'intérêts amenés par la pharmacogénomique

La recherche et le développement de produits pharmaceutiques en général, et plus particulièrement en PGx, impliquent des sommes d'argent énormes. En effet, le montant total des investissements dans la recherche et le développement pharmaceutique aux Etats-Unis a grimpé de 2 milliards de dollars US en 1991 à 30.5 en 2001⁷², et le coût de développement d'un médicament s'adressant à une large population est maintenant estimé entre 450 et 800 millions de dollars US⁷³. Avec des investissements aussi énormes, il n'est guère surprenant que plusieurs auteurs aient déjà sonné l'alarme en rapportant l'existence de « contacts significatifs » et « d'interactions considérables » entre compagnies pharmaceutiques d'un côté et chercheurs, académiciens et médecins de l'autre, et cela à plusieurs niveaux du processus de recherche et de développement pharmaceutique⁷⁴. Outre ces sommes d'argent impliquées, d'autres pressions, tels le désir d'obtenir de l'avancement au sein d'une faculté, la volonté d'entrer en compétition avec succès et de façon régulière pour obtenir des fonds nécessaires à la recherche, l'espoir d'obtenir le mérite et la reconnaissance de ses collègues et de gagner les prix de recherche les plus prestigieux, vont également contribuer à la création d'un fort parti pris visant l'obtention de résultat positif⁷⁵.

Tout porte à croire que la PGx ne sera pas épargnée par les conflits d'intérêts. En effet, elle subit les mêmes pressions que la recherche pharmaceutique en général mais comporte également les pressions additionnelles de devoir convaincre la population de la sécurité et de l'efficacité de la « médecine du futur » ainsi que de susciter l'intérêt et les commandites de l'industrie. En effet, la récente remise en question du potentiel de la pharmacogénomique⁷⁶ exige de demander si pendant plusieurs années, l'éthique et la science n'ont pas été utilisées comme prétexte pour donner une plus grande visibilité, créer un engouement artificiel pour la pharmacogénomique et ainsi susciter un plus grand investissement financier dans ce domaine de recherche.

⁷² M. J. Malinowski, *loc. cit.* note 69, p. 9.

⁷³ Stan N. Finkelstein, Anthony J. Sinsky, Scott M. Cooper, "The Coming Paradigm Shift in Pharmaceuticals", (2002) 5 *PharmaGenomics*, p. 26.

⁷⁴ Elizabeth A. Boyd, Lisa A. Bero, "Assessing Faculty Financial Relationship with Industry", (2000) 17 *JAMA* 2209-2214. Niteesh K. Choudry, Henry T. Stelfox, Allan S. Detsky, "Relationship Between Authors of Clinical Practice Guidelines and the Pharmaceutical Industry", (2002) 5 *JAMA* 612-617.

⁷⁵ M. J. Malinowski, *loc. cit.*, note 70, 23.

⁷⁶ Cf. D. W. Nebert, L. Jorge-Nobert, E. S. Vesell, *loc. cit.*, note 61.

Le manque d'études spécifiques portant sur les interrelations entre les commanditaires et les différents acteurs de la recherche en PGx empêche de circonscrire clairement l'impact de ces interrelations. Cependant on peut déduire des recherches portant sur les conflits d'intérêts dans la recherche pharmaceutique et des divers articles éthico-légaux concernant la PGx, les domaines de la PGx qui risquent d'être le plus affectés. Les domaines suivants semblent plus particulièrement propices à entraîner des conflits : 1- la recherche fondamentale en PGx (protection des participants et interprétation des résultats), 2- l'auto-réglementation (au niveau de la recherche et de la pratique clinique), 3- la rédaction d'articles scientifiques ou s'adressant aux enjeux éthico-légaux propres à la PGx, 4- à plus long terme, le conflit d'intérêts possible du médecin traitant dans son choix d'utiliser ou non les techniques issues de la PGx pour décider des thérapies à prescrire.

L'utilisation du principe de non-malfaisance peut aider à avancer quelques recommandations de base pouvant s'appliquer à ces situations. Le principe de non-malfaisance implique d'agir dans le meilleur intérêt des personnes et de ne pas les soumettre à des risques disproportionnés par rapport aux bénéfices escomptés. Il est clair que dans certains cas de conflit d'intérêts flagrants (*i.e* si le chercheur principal dans un protocole de recherche est aussi membre du conseil d'administration de la compagnie commanditaire), le principe de bienfaisance impliquera non seulement une divulgation du conflit mais également un retrait de la personne concernée par la situation de conflit. En effet, il sera impossible pour cette personne de démontrer clairement dans ce cas, la priorité donnée au bien-être du participant et par conséquent le respect du principe de bienfaisance. Dans d'autres cas, une déclaration des éléments conflictuels (colligée dans le formulaire de consentement ou dans une revue scientifique) pourra être suffisante.

Dans un commentaire sur le cadre réglementaire visant la protection des sujets humains aux Etats-Unis (celui-ci ne différant pas énormément du cadre canadien), le professeur Malinowsky déclare que ce cadre repose beaucoup trop sur l'auto-réglementation par les chercheurs. Selon lui, ce type de confiance démontré envers les chercheurs et les institutions mériterait d'être remis en question vues les pressions commerciales multiples auxquelles ces intervenants doivent faire face⁷⁷. Les constatations précédentes suggèrent au législateur et aux comités d'éthique de porter une attention spéciale aux situations de conflits d'intérêts en PGx.

Conclusion

Depuis déjà longtemps l'homme soupçonnait l'impact de l'hérédité sur la réponse aux médicaments. Les développements de la PGx, au cours du 20^{ième} siècle, promettent maintenant de multiples applications qui pourraient transformer notre système de santé, certains parlent même d'un nouveau paradigme⁷⁸. On pourrait voir l'apparition, sur le marché, de médicaments permettant de répondre de façon plus efficace et plus sûre aux besoins des patients, suite à un processus de développement moins coûteux et plus rapide.

⁷⁷ M. J. Malinowski, *loc. cit.*, note 69, p. 22.

⁷⁸ S. N. Finkelstein, A. J. Sinsky, S. M. Cooper, *loc. cit.*, note 61, 26.

Cependant, l'intégration massive des médicaments PGx ainsi que des tests nécessaires à leur application pour la pratique clinique risque de bouleverser le processus des soins de santé dans leur ensemble et d'entraîner des défis socio-éthiques majeurs. L'utilisation d'une approche par principe pour résoudre les défis posés par la PGx permet, dans certains cas, d'avancer des solutions aux principaux problèmes éthiques et, dans d'autres, plus complexes, de soulever les problèmes et questions qui devront être réglés afin que l'intégration de la PGx à la pratique clinique se fasse sans incidents.

Cette analyse impose une remise en question des textes qui limitent le débat éthique en affirmant que les tests PGx et la création de profils PGx entraîneront moins d'enjeux éthiques et légaux que les tests de dépistage génétique. Cette déclaration ne prend pas en considération le fait que nombre d'enjeux éthiques suscités par le développement de la PGx (i.e accès aux médicaments, conflits d'intérêts, etc...) ne seront pas liés aux tests génétiques mais à la transformation des systèmes de santé que risque d'entraîner l'intégration de la PGx à la pratique clinique.

Quant aux enjeux communs à la PGx et aux autres techniques génétiques, il serait beaucoup plus approprié de dire que leur impact aura une portée différente mais pas nécessairement moindre en PGx. S'il est vrai que les tests PGx ne visent pas directement le dépistage de maladies graves mais plutôt l'analyse des éléments génétiques dans la réponse aux médicaments, l'interaction entre les polymorphismes influençant les risques de maladies et ceux influençant la réponse aux médicaments indique que la PGx et le dépistage génétique se recoupent et que la connaissance du profil PGx d'un individu pourra, dans de nombreux cas, donner aussi de l'information sur sa susceptibilité aux maladies.⁷⁹ Les enjeux éthiques liés à la constitution de groupes orphelins et ceux qui seront suscités à l'échelle des populations par l'échantillonnage d'ADN et la construction de profils génétiques, bien qu'ils ne soient pas uniques à la PGx, auront une importance spéciale pour cette dernière, ce qui justifie qu'on s'y attarde plus longuement.

Entamer une discussion sur ces multiples enjeux éthiques ne signifie pas susciter de la controverse là où il n'y en a point. Elle ne signifie pas non plus inquiéter les gens dans le but d'empêcher l'acceptation populaire de la PGx mais plutôt s'assurer que l'intégration de la PGx et la transformation des soins de santé qu'elle implique puissent se faire dans le respect et pour le bien-être de tous et chacun. Si les nombreux avantages promis par la PGx doivent se réaliser et si nous parvenons à surmonter les défis éthiques, sociaux et légaux que celle-ci entraînera, nous pourrons voir la médecine curative que nous connaissons se transformer en réelle science de la santé.

⁷⁹ L. L. E. Bolt, J. J. M. van Delden, A. Kalis, H. J. Derijks, HGM Leufkens, *loc. cit.*, note 20, 7.