

Université de Montréal

Contexte mondial de développement de la recherche en pharmacogénomique et justice en santé mondiale

par

Catherine Olivier

Département de médecine sociale et préventive

Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté de médecine

en vue de l'obtention du grade de PhD

en sciences biomédicales

option bioéthique

Août 2013

© Catherine Olivier, 2013

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Contexte mondial de développement de la recherche en pharmacogénomique et justice en
santé mondiale

présentée par
Catherine Olivier

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Président rapporteur

Bryn Williams-Jones
Directeur de recherche

Membre du jury

Examineur externe

Représentant du doyen

Résumé

Le contexte actuel de la distribution des soins de santé se caractérise par la présence d'inégalités frappantes en termes d'accès aux médicaments ou autres technologies thérapeutiques (appareils ou tests de diagnostic) à l'échelle mondiale. Cette distribution dépend de plusieurs facteurs politiques, sociaux, économiques, scientifiques et éthiques. Parmi les facteurs importants, l'innovation dans les milieux biomédical et pharmaceutique participe activement à l'établissement et à l'exacerbation des inégalités en santé mondiale. Dans cette thèse, nous présentons une étude basée sur le cas des technologies issues de la pharmacogénomique. Il est proposé que ces technologies soient susceptibles d'avoir un impact positif sur la santé publique à l'échelle mondiale en transformant le modèle de développement et de distribution du médicament.

Nous avons réalisé une évaluation du potentiel qu'offre l'application de ces technologies dans les domaines de la recherche biomédicale et pharmaceutique pour les populations des pays à faible et à moyen revenu. Nous démontrons que les efforts en recherche dans le domaine de la pharmacogénomique sont essentiellement dirigés vers les maladies affectant les populations des pays à revenu élevé. Par cela, le développement de la recherche dans ce domaine réplique le modèle du ratio 90/10 des inégalités en santé mondiale, où 90 % des médicaments produits accommode seulement 10 % de la population mondiale – soit celle des pays à revenu élevé. Il appert que le potentiel d'utilisation des technologies issues de la pharmacogénomique pour les populations des pays à faible et à moyen revenu nécessite alors une redéfinition des rôles et des responsabilités des acteurs en santé mondiale (les gouvernements, les organisations gouvernementales et non gouvernementales internationales et les compagnies pharmaceutiques). Nous proposons que cette redéfinition des rôles et des responsabilités des différents acteurs passe par l'adoption d'un cadre réflexif basé sur les principes éthiques de la justice, de l'équité et de la solidarité dans le développement de la recherche et l'implantation des nouvelles technologies -omiques.

Mots-clés : Justice globale, santé mondiale, pharmacogénomique, inégalités en santé, responsabilité sociale

Abstract

Striking inequalities characterize the current global context in drug development and distribution, raising serious concerns of justice in global health. These global health issues result from political, social, economic, scientific and ethical factors, amongst which the development of new technologies can contribute to increased inequalities across and within populations. Pharmacogenomics knowledge and technologies, which couple genomics information with pharmaceutical drug response, have been promised to revolutionize both drug development and prescription worldwide. In this way, pharmacogenomic technologies promise to increase justice in global health, by incentivizing public research laboratories and pharmaceutical companies to develop drugs for populations (e.g., in low and middle-income countries) that have been neglected by the traditional drug development model. In this thesis, we conducted an evaluation of the potential that pharmacogenomic technologies hold towards increased health for populations of low and middle-income countries (LMIC). Our results demonstrate that, although these technologies hold promising potential for the health of LMIC populations, pharmacogenomics research has focused mostly on diseases prevalent in High-income countries. Pharmacogenomics research over the last decade has thus replicated the well-known 90/10 ratio in drug development and, as such, fails to contribute to reducing global health inequalities. We suggest that, in order to fulfill the promise of increased health for populations of LMIC, the roles and responsibilities of the various actors involved in global health (e.g. local governments, international organizations, and pharmaceutical companies) must be redesigned. We argue that rethinking these roles and responsibilities requires a decision Framework based on considerations of justice, equity and solidarity.

Keywords : Global health, pharmacogenomics, global justice, social responsibilities, health inequalities

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des sigles et abréviations.....	viii
Dédicace.....	x
Remerciements.....	xi
INTRODUCTION.....	1
Le rationnel moral.....	4
Structure de la thèse.....	6
CHAPITRE 1. PROBLÉMATIQUE.....	11
Le dialogue éthique sur les inégalités en santé.....	11
La gouvernance en santé mondiale.....	13
La justice en santé mondiale : une histoire de bien commun.....	16
Les technologies émergentes et la réduction des inégalités en santé mondiale.....	17
Conclusion.....	19
CHAPITRE 2. LA JUSTICE EN SANTÉ MONDIALE : THÉORIES ET APPROCHES.....	22
Introduction.....	22
La santé comme bien primaire : les dérivés de John Rawls.....	23
La place de la charité.....	25
La justice en tant que droit humain.....	27
Les politiques économiques.....	28
La justice globale : un incontournable.....	30
Conclusion.....	33
CHAPITRE 3. MÉTHODOLOGIE.....	34
Analyse documentaire.....	34
Étude empirique.....	36
Limites.....	37
CHAPITRE 4. LA SANTÉ À L'ÈRE DE LA GÉNOMIQUE.....	39
De la théorie à la pratique.....	42
L'information génétique, la génomique et l'éthique de la génération 2.0.....	43
La justice en santé au cœur de l'application de la génomique.....	46
Le financement de la haute technologie dans le système de santé : Le cas de la pharmacogénomique.....	48
<i>Résumé.....</i>	<i>48</i>
<i>Introduction.....</i>	<i>49</i>
<i>L'acceptabilité de la pharmacogénomique.....</i>	<i>53</i>
<i>L'utilité de la pharmacogénomique.....</i>	<i>55</i>
<i>La non-malfaisance de la pharmacogénomique.....</i>	<i>58</i>
<i>Le bénéfice clair – à coût raisonnable – apporté par la pharmacogénomique.....</i>	<i>60</i>
<i>Recommandations et conclusion.....</i>	<i>63</i>
<i>Liste de références.....</i>	<i>67</i>
Conclusion.....	71
Section de transition.....	72

CHAPITRE 5. PHARMACOGENOMIC TECHNOLOGIES: A NECESSARY "LUXURY" FOR BETTER GLOBAL PUBLIC HEALTH?	76
Abstract	76
<i>Background</i>	76
<i>Discussion</i>	76
<i>Conclusions</i>	77
Background	78
Assessing the Potential of Genomics Technologies in Public Health	79
Discussion	82
1) <i>Potential impact of pharmacogenomics</i>	83
2) <i>Appropriateness of pharmacogenomic technologies</i>	85
3) <i>Capacity to address local burdens</i>	92
4) <i>Feasibility and timeliness of implementation</i>	95
5) <i>Capacity to reduce the knowledge gap (provide knowledge advancement</i>	96
6) <i>Capacity for indirect benefits</i>	98
Conclusions	100
References	103
Section de transition.....	111
CHAPITRE 6. GLOBAL PHARMACOGENOMICS: WHERE IS THE RESEARCH TAKING US?	113
Abstract	113
Introduction	114
Method	116
Results	117
Discussion	123
<i>The global burden of cancer</i>	123
<i>Mental health as a marketable class of disease</i>	124
<i>Cardiovascular and coronary heart disease</i>	126
Conclusion	127
References	129
Section de transition.....	133
CHAPITRE 7. L'ÉQUITÉ AU CENTRE DES RESPONSABILITÉS EN SANTÉ MONDIALE : UNE VISION ÉGALITARISTE D'UN MONDE LIBÉRAL EN SANTÉ	135
Résumé.....	135
Introduction.....	136
Le principe de responsabilité au service de la justice globale	139
Les inégalités en santé mondiale comme fondement d'une responsabilité sociale	141
Le concept d'égalité en réponse à l'échec de la charité humanitaire.....	143
Les responsabilités transnationales en santé mondiale	145
L'égalitarisme au centre du principe de justice : Remplacer les libertés égales par des capacités similaires	149
Aborder le concept de responsabilité sociale sous l'angle de l'association.....	153
Conclusion	157
Références	159
CONCLUSION	166
La responsabilité des pays riches envers la justice en santé mondiale	169

Les compagnies pharmaceutiques et la justice en santé mondiale.....	170
La politique internationale au cœur des inégalités en santé mondiale.....	172
Les aspects éthiques de l'évaluation d'impact sur la santé.....	173
Les limites de la thèse.....	174
Développement des connaissances et directions futures.....	175
BIBLIOGRAPHIE	179
ANNEXE 1	xii
Personalized Medicine, Bioethics and Social Responsibilities: Addressing Inequities in Patient Care and International Health	xii
<i>Summary</i>	xiii
<i>Introduction</i>	xv
<i>The public health rationale for personalized drug therapy</i>	xvii
<i>Pharmacogenomics as a technology platform to achieve personalized drug therapy</i>	xix
<i>Re-thinking the drug development process</i>	xx
<i>Sustainability and personalized medicine: Lessons from global warming, the Kyoto Protocol and hybrid cars</i>	xxiv
<i>Social responsibility and pharmacogenomics: Ways to remedy inequities in patient care and international health</i>	xxviii
<i>Conclusions and Future Outlook</i>	xxxvi
<i>References</i>	xxxviii

Liste des tableaux

Tableau 1. Top dix des pays ayant les espérances de vie les plus élevées et les plus basses et leur produit intérieur brut (PIB) pour l'année 2011	3
Table 2. Distribution of articles included, excluded and review articles* by year of publication	119
Table 3. Proportion of articles published in pharmacogenomics directly associated with pharmaceutical companies, by year.	119
Table 4. Number of articles published within each category of disease of interest by year of publication.	121
Table 5. Distribution of disease interest in pharmacogenomics articles published by teams in BRICS countries.....	122

Liste des figures

Figure 1. Principe de base de la technique de Chips d'ADN	41
Figure 2. Types de variations pouvant se produire au niveau du génome.....	43
Figure 3. Number of PubMed publications in pharmacogenomics between 1997 and 2012	117
Figure 4. Number of articles included in our study, by year	118
Figure 5. Distribution of disease interests among the articles in pharmacogenomics.....	120
Figure 6. Geographical distribution research team number of publications for the top seven countries (United States, Germany, Japan, UK, China, Canada and France) and the top two LMIC (Brazil and India).....	122
Figure 7. Dix principales causes de mortalité pour les populations des pays à faible revenu (A) et à revenu élevé (B).....	142

Liste des sigles et abréviations

AIDS : acquired immunodeficiency syndrome

ADN : acide désoxyribonucléique

ADPIC : accords internationaux sur la protection des droits intellectuels

ADR : adverse drug effects or reactions

ART : anti-retroviral therapies

BRICS : Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud

DALY : disability-adjusted life year (réduction de la mortalité précoce)

DNA : deoxyribonucleic acid

EPP : Environmental Preferable Purchasing

FDA : Food and Drug Administration

FMI : Fonds monétaire international

FPGHI : Foreign Policy and Global Health Initiative (initiative « Santé mondiale et politique étrangère »)

GRT : Global Resource Tax (taxe globale sur les ressources)

HBV : hepatitis B virus

HIC : high-income countries

HIF : Health Impact Fund

HIV: human immunodeficiency virus

HPV : human papillomavirus

HUGO : Human Genome Organisation

IMS Health : Intercontinental Medical Statistics, Health

IMF : International Monetary Fund

IPR: intellectual property rights

LIC : low-income countries

LMIC : low and middle-income countries

mAb : monoclonal antibodies

MDG : Millennium Development Goals

MIC : minimum inhibitory concentration

NDA : New Drug Applications
NGO : non-governmental organisation
NME : New Molecular Entities
OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques
OMC : Organisation mondiale du commerce
OMD : objectifs du Millénaire pour le développement
OMS : Organisation mondiale de la Santé
ONG : organismes non gouvernementaux
ONU : Organisation des Nations Unies
PIB : produit intérieur brut
PPP : public-private partnership
QALY : quality-adjusted life year (réduction de la morbidité)
R&D : research and development
SNP : single-nucleotide polymorphisms
TRIPS : Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights
UNESCO : Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture
VIH/sida : virus d'immunodéficience humaine/syndrome d'immunodéficience acquise
WTO : World Trade Organization

*À Charlotte et Aude, pour que jamais vous
n'oubliez que la vie vous appartient mais le
monde vous le partagez*

Remerciements

Réaliser des études de doctorat est tout d'abord un projet individuel qui demande un effort et une discipline soutenus sur plusieurs années. Pour ma part, ce rêve n'a pas débuté avec une inscription dans un programme d'études graduées, mais a pris racine dans une enfance aussi particulière qu'inspirante. Pour cela je veux remercier en tout premier lieu ma mère, Danièle, qui m'a permis de découvrir le monde dans sa réalité la plus crue avec tous ces enfants vivant dans la poussière des bidonvilles ou des campagnes de terre aride. Toute la force et l'inspiration de ce travail me vient du souvenir de leurs regards et de leur joie de vivre. Cette thèse elle t'appartient un peu, maman, dans l'humble espoir qu'elle poursuive la mission que tu t'étais donnée auprès de ces enfants.

Au delà de l'inspiration, la complétion de ce projet d'étude je la dois à de nombreuses personnes avec lesquelles j'ai eu l'opportunité et le plaisir de travailler. Je nomme ici quelques-uns d'entre-vous, en espérant ne pas en oublier. Je tiens à remercier Éric Rassart, Pascal Chartrand, Michel Bergeron, Matthew Hunt, Ryoa Chung, France Filiatrault, Michel Désy, et Béatrice Godard pour leur générosité dans ma formation académique et professionnelle. Plus particulièrement, je veux souligner l'encadrement exceptionnel et la confiance infinie que j'ai reçus de mon directeur Bryn Williams-Jones. Tout au cours de ce projet, Bryn a su me préserver du découragement qui peut accompagner des études de longue haleine et mousser mon égo lorsque celui-ci en avait besoin.

Finalement, il y a toutes ces personnes proches de moi qui ont fait de cette épreuve une expérience positive tant par leur support constant que leur confiance en ma réussite. Je tiens à remercier Martin, le père de mes enfants, qui a vécu chaque étape de mon parcours. Je remercie avec beaucoup d'amour mes filles, Charlotte et Aude, qui ont du faire preuve d'énormément de patience pendant ses années. Je remercie mes collègues Élise, Renaud, Nicky pour les discussions stimulantes. Je tiens aussi à remercier Sophie pour toute l'aide en cette fin de thèse. Et surtout celui qui m'a accompagné sur toute la ligne me gardant la tête haute sans me laisser perdre pied, Jason. Jason, je ne pouvais pas trouver un ami plus fidèle pour m'accompagner au cours des six dernières années. Tu as été mon confident, ma motivation, mon critique, mais surtout mon ami le plus cher. Merci!

Introduction

La bioéthique telle que nous la connaissons aujourd'hui associe divers courants de pensée; elle permet un amalgame, mais aussi une croisée, de multiples champs et disciplines académiques et professionnelles (Hedgecoe 2010). Elle s'est au départ davantage préoccupée des milieux de la santé (éthique clinique) et de la recherche (éthique de la recherche) (Durand 1999), mais son application s'est graduellement étendue à une variété de disciplines et de champs qui s'entremêlent parfois dans la pratique. On y retrouve, par exemple, l'éthique en politique de santé, l'éthique des affaires (liées au domaine de la santé) et l'éthique en santé publique (Hedgecoe 2010; Callahan 2002). La présente thèse se situe justement à la croisée de ces divers champs. Plus particulièrement, cette thèse en bioéthique traite d'un sujet important en santé publique (les inégalités en santé) en abordant les enjeux éthiques liés aux politiques, mais aussi aux pratiques de recherche et d'affaires, des différents acteurs impliqués dans le développement de technologies innovatrices en santé (les technologies de pharmacogénomique).

Les inégalités en santé représentent un problème majeur en santé publique. Elles sont attribuées à différents facteurs, nommés les *déterminants sociaux de la santé*. Dans son rapport sur les déterminants sociaux de la santé, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit ceux-ci comme étant les conditions dans lesquelles les individus naissent, grandissent, vivent, travaillent et vieillissent – ce qui inclut les systèmes de santé (OMS 2009). Ces conditions sont liées à la façon dont les richesses, le pouvoir et les ressources sont distribués dans la population, et sont facilement décelables sur le plan social. De ce fait, elles sont souvent considérées comme une résultante des politiques nationales (Daniels 2008). Par ailleurs, de telles inégalités s'expriment également au niveau de la santé mondiale. Elles affectent ainsi la vaste majorité de la population mondiale et méritent un dialogue propre à elles.

Parmi ces inégalités en santé, celles pouvant découler de l'application des innovations scientifiques au niveau populationnel et des relations internationales les entourant ont suscité peu de dialogues en bioéthique jusqu'à maintenant. La raison en est que les innovations

technologiques sont plus facilement associées au développement d'une médecine individualiste et présentent peu d'intérêt dans le domaine de la santé publique en santé mondiale, où les questions entourant l'accès à la nourriture, à l'eau potable, à l'hébergement et à l'éducation prédominent (Dupras *et al.* 2012). Par ailleurs, l'accès et la distribution des innovations technologiques en santé peuvent avoir un impact significatif sur la santé des populations et dépendent directement des joutes politiques, économiques et scientifiques qui prédominent au plan mondial. Il devient dès lors intéressant de se pencher sur l'influence que les nouvelles technologies en santé et leur application dans le domaine pharmaceutique peuvent avoir sur la distribution de la santé à l'échelle internationale. Cette thèse vise justement à donner une place aux discussions concernant le développement des innovations technologiques ou pharmaceutiques qui promettent d'améliorer les soins de santé offerts aux populations à l'intérieur du dialogue en bioéthique contemporain. Ces discussions permettront, entre autres, d'éclairer les discussions des divers acteurs impliqués dans l'élaboration de politiques nationales et internationales ciblant les inégalités en santé qui peuvent découler du développement et de l'application de technologies de pointe en santé. La présente thèse se situe ainsi dans le champ de l'éthique en santé mondiale telle que définie par Koplan et ses collaborateurs; c'est-à-dire le champ de la santé qui se préoccupe de la santé des populations tant au niveau préventif que curatif en intégrant les différents éléments politiques, économiques, scientifiques et autres qui existent au plan mondial et participent à l'établissement des inégalités entre les peuples (Koplan et al. 2009).

Le contexte actuel de distribution et d'accessibilité aux médicaments compte parmi les inégalités importantes déjà identifiées par les acteurs en santé publique en tant que problématique globale d'envergure : environ 90 % des médicaments produits accommodent seulement 10 % de la population mondiale – soit celle des pays à revenu élevé (Hale *et al.* 2005). D'autre part, 10 % de l'effort en innovation pharmaceutique est consacré aux maladies et aux populations des pays à faible ou à moyen revenu, de sorte que seulement 1,3 % des nouvelles molécules développées entre 1975 et 2004 s'attaquent aux maladies infectieuses tropicales qui prédominent dans ces pays (ACHR 2002; Chirac et Torreele 2006). En fait, les maladies ciblées par ces nouvelles molécules ne constituent qu'une infime partie de la globalité des problèmes de santé affectant la population mondiale (WHO 2007d). Ces chiffres

démontrent bien que les problèmes de santé qui prédominent dans les pays à faible et à moyen revenu et les besoins en médicaments de leurs populations ne sont que faiblement considérés dans le contexte actuel de développement du médicament.

Les médicaments qui sont distribués aux populations des pays à faible et à moyen revenu, en plus de ne pas répondre adéquatement à leurs besoins en santé, s'avèrent souvent bien trop dispendieux pour leurs gouvernements ou les individus eux-mêmes (Reich 2000). Il est donc difficile pour ces gouvernements ou leur population d'avoir accès aux soins de santé nécessaires à leur situation spécifique, étant donné soit leur contexte socioéconomique défavorable, soit l'absence de soins adéquats. Le fossé qui sépare les pays à revenu élevé des pays à faible ou à moyen revenu en termes d'accessibilité aux médicaments reflète, du même coup, les différences d'accessibilité aux soins de santé au niveau international.

Cette inégalité se traduit, entre autres, par l'écart entre l'espérance de vie des différents peuples (Tableau 1) : cette espérance de vie ne dépasse pas 50 ans dans certains pays à faible revenu, tandis qu'elle dépasse 80 ans dans plusieurs pays à revenu élevé. L'écart entre les populations présentant les espérances de vie la plus et la moins élevées se situait, en fait, à 51 ans en 2011, et est lié au niveau du PIB par habitant dans ces pays – à l'exception de l'Afrique du Sud (Tableau 1). Ainsi, les pays présentant les plus importants PIB par habitant sont aussi ceux où l'espérance de vie est plus élevée. La pauvreté et les conditions sociales difficiles peuvent être, pour une bonne part, tenues responsables de cet écart sur le plan de la santé. Or, l'histoire de la médecine nous a démontré que les innovations tant technologiques que pharmaceutiques jouent aussi un rôle important dans l'amélioration des soins de santé dans nos sociétés (UN 2001). Il est donc possible de se demander : *est-il acceptable de laisser une asymétrie Nord/Sud s'installer dans la distribution et l'accès à de nouvelles technologies promettant de faire évoluer la médecine?*

Tableau 1. Top dix des pays ayant les espérances de vie les plus élevées et les plus basses et leur produit intérieur brut (PIB) pour l'année 2011

Tranches d'années (ans)	Pays	Espérance de vie* (années)	Produit intérieur brut* (\$ par habitant)
30 à 40	Angola	38,76	5 900 (estim. 2011)
40 à 50	Afghanistan	45,02	1 000 (estim. 2011)
	Nigeria	47,56	2 600 (estim. 2011)
	Tchad	48,33	1 900 (estim. 2011)
	Swaziland	48,66	5 200 (estim. 2011)
	Guinée-Bissau	48,70	1 100 (estim. 2011)
	Afrique du Sud	49,33	11 000 (estim. 2011)
	Zimbabwe	49,64	500 (estim. 2011)
	République Centre Africaine	50,07	800 (estim. 2011)
	Somalie	50,40	600 (estim. 2011)
80 à 90	France	81,19	35 000 (estim. 2011)
	Canada	81,38	40 300 (estim. 2011)
	Italie	81,77	30 100 (estim. 2011)
	Australie	81,81	40 800 (estim. 2011)
	Hong Kong	82,04	49 300 (estim. 2011)
	Singapour	82,14	59 900 (estim. 2011)
	Japon	82,25	34 300 (estim. 2011)
	Andorre	82,43	37 200 (estim. 2011)
	San Marino	83,01	36 200 (2009)
	Macao	84,41	33 000 (2009)

* Les données sur l'espérance de vie et le produit intérieur brut pour chacun des pays proviennent du CIA World Factbook et correspondent aux valeurs estimées pour l'année 2011.

Le rationnel moral

Une asymétrie Nord/Sud existe déjà en ce qui concerne le modèle de développement et de distribution du médicament. Il est alors possible de porter un regard sur la situation actuelle

afin d'évaluer quels peuvent être les effets de l'établissement d'un écart similaire lors du développement de nouvelles technologies en santé sur les inégalités en santé mondiale. Par exemple, bien qu'il soit en expansion, le marché du médicament dans les pays à faible ou à moyen revenu ne compte que pour environ 20 % du marché mondial (Weinmann 2005). Pourtant, le fardeau populationnel que constitue la maladie en termes de morbidité et de mortalité est, dans ces pays, plus grand que dans les pays à revenu élevé (WHO 2013a). Il y a donc un déséquilibre en ce qui a trait aux opportunités de santé qui sont offertes aux dites populations des pays à faible ou à moyen revenu, par rapport aux populations des pays à revenu élevé.

En diminuant les opportunités de santé des populations des pays à faible ou à moyen revenu, les inégalités en termes d'accès aux produits ou aux technologies émergentes en santé portent atteinte à la dignité humaine de ces peuples. Ces inégalités contribuent à l'établissement d'un triple fardeau en santé pour les populations des pays à faible ou à moyen revenu, tel que décrit par l'association médicale mondiale, qui inclut les maladies infectieuses, les traumatismes et les maladies chroniques (AMM 2011). De plus, l'existence et la persistance de ces inégalités contreviennent, en quelque sorte, à l'article 25¹ de la Déclaration universelle des droits de l'homme (ONU 1948). De ce fait, il est nécessaire d'entamer, au sein de l'ensemble des acteurs en santé (gouvernements nationaux, organisations internationales, compagnies privées et universitaires, etc.), un dialogue international qui permettra de reconnaître les enjeux éthiques liés à l'application de nouvelles technologies en santé ou au développement de nouveaux médicaments susceptibles d'atténuer ou d'exacerber ces disparités en santé. L'intégration des dimensions économique, sociale et culturelle associées aux populations des pays à faible ou à moyen revenu dans l'évaluation du potentiel d'application des innovations technologiques ou pharmaceutiques émergentes permettra d'aller au-delà des discussions relatives aux pratiques médicales ou de recherche ayant prédominé en bioéthique jusqu'à maintenant (Hedgecoe 2010).

¹ L'article 25 de la Déclaration universelle des droits de l'homme stipule : « Toute personne a droit à un niveau de vie suffisant pour assurer sa santé, son bien-être et ceux de sa famille, notamment pour l'alimentation, l'habillement, le logement, les soins médicaux ainsi que pour les services sociaux nécessaires; elle a droit à la sécurité en cas de chômage, de maladie, d'invalidité, de veuvage, de vieillesse ou dans les autres cas de perte de ses moyens de subsistance par suite de circonstances indépendantes de sa volonté. »

Ce dialogue s'avère essentiel afin d'éclairer les gouvernements et les divers acteurs en santé et en santé publique quant aux enjeux éthiques associés à la justice en santé mondiale. Plus important encore, il pourra leur permettre de mieux planifier le développement de politiques nationales et internationales durables et efficaces ayant pour but de réduire les inégalités en matière d'accessibilité aux médicaments et aux nouvelles technologies en santé.

La présente thèse vise à participer à la mise en place de ce dialogue. Elle aborde la question du développement des technologies issues de la pharmacogénomique comme étude de cas spécifique. Elle se penche sur le cas de la recherche en pharmacogénomique en tant que source de technologies émergentes susceptibles de transformer le développement et la distribution du médicament dans le monde. Plusieurs auteurs suggèrent, en effet, que les technologies issues de la pharmacogénomique ont le potentiel de permettre une transformation du modèle de développement du médicament de manière à ce que soient prises en considération les populations ou les maladies défavorisées par le contexte actuel (Pang 2003; Olivier *et al.* 2008). Au cours de cette thèse, nous avons développé une méthodologie permettant d'évaluer la valeur potentielle de ces technologies dans les domaines de la recherche biomédicale et pharmaceutique, à travers le profil mondial actuel de recherches et de publications dans ces mêmes domaines. À partir des données obtenues, il sera possible d'évaluer la portée et l'impact éventuel sur la santé mondiale. Cette évaluation servira de base empirique pour la caractérisation des enjeux sociaux, éthiques et légaux associés à son potentiel transfert vers les pays à moyen ou à faible revenu. Finalement, elle permettra de contribuer à l'élaboration d'un éventuel cadre politique international concernant le développement et l'utilisation de ce type de technologies qui visent à favoriser la justice en santé mondiale.

Structure de la thèse

Nous présenterons tout d'abord, au **Chapitre 1**, la problématique associée aux inégalités en santé mondiale, et plus spécifiquement en lien avec le contexte mondial de distribution des médicaments et des innovations technologiques de santé. Afin de faciliter la

compréhension de la discussion sur ces inégalités, nous commençons par proposer une définition fonctionnelle du concept d'inégalité en santé, que nous mettons en relation avec les concepts d'équité et d'iniquité en santé. Plus précisément, nous expliquons comment la distribution inéquitable des ressources sur le globe peut influencer la santé des populations à l'échelle mondiale. Cette constatation nous amène à poser la question suivante : *les pays à revenu élevé ont-ils une responsabilité morale de réduire les inégalités en santé mondiale, notamment en ce qui a trait à la distribution des médicaments et des nouvelles technologies en santé?* Nous posons cette question tout en reconnaissant le rôle que les gouvernements des pays à faible ou à moyen revenu jouent envers la réduction des inégalités en santé au sein de leur propre population. Nous explorons donc le partage des responsabilités qu'il peut y avoir entre les différents acteurs impliqués en santé mondiale sous l'angle de deux grands points : 1) l'équilibre à établir entre le fardeau du coût et les bénéfices pour les populations; 2) la possibilité de considérer l'équité en santé mondiale comme un bien commun.

Une fois la problématique définie, nous offrons, au **Chapitre 2**, un aperçu des théories prédominantes en justice globale qui permettent de fournir un cadre théorique à notre analyse éthique. Nous étudions, entre autres, comment les théories de la justice sociale peuvent se transposer au niveau de la justice globale. Il appert que les disparités en santé mondiale résultent d'une distribution inéquitable des outils de santé (les services de santé, les technologies et les médicaments ou les déterminants sociaux de la santé, par exemple) par les principaux acteurs en santé mondiale – acteurs qui comprennent tant les gouvernements nationaux que les institutions internationales et les compagnies pharmaceutiques. Nous argüerons que les efforts déployés pour réduire les inégalités en santé mondiale doivent découler d'un devoir de respect et de protection envers les populations vulnérables. Nous évaluons les approches à préconiser pour la réduction des inégalités en santé mondiale à partir de trois grandes visions de la justice globale : le cosmopolitisme, les relations internationales et le globalisme provincial.

Afin d'orienter la discussion vers les enjeux de justice que les technologies issues de la génomique entraînent, nous poursuivons au **Chapitre 4** avec une description du contexte de développement des technologies émergentes en génomique, plus spécifiquement en

pharmacogénomique, en rapport avec la problématique soulevée. Pour ce faire, nous décrivons le développement qu'ont connu les technologies de biologie moléculaire à la suite du séquençage du génome humain en 2001, les promesses qu'ont fait naître ces technologies en matière de santé et les problèmes d'ordre éthique qu'elles soulèvent. Notre réflexion se concentre sur les enjeux de justice, de solidarité et d'équité en santé qui leur sont associés. La discussion sur ces enjeux nous a menée, en premier lieu, à réfléchir sur le contexte du système de santé québécois, que nous examinons dans l'article « **Le financement de la haute technologie dans le système de santé : Le cas de la pharmacogénomique** », paru en 2007 dans *Les Ateliers de l'éthique*. Notre analyse nous a permis de conclure que les questions de justice sociale que pose le développement de la pharmacogénomique nous poussent vers un précipice éthique. Afin d'éviter ce précipice, il faudra un changement du *modus operandi* au sein des compagnies pharmaceutiques, qui favoriserait l'abandon du modèle de développement de médicaments par la quête du meilleur vendeur (« *blockbuster* »).

Nous explorons ensuite, dans le **Chapitre 5**, les enjeux de justice en santé mondiale que soulève le développement de la pharmacogénomique à l'aide d'un cadre d'évaluation théorique du potentiel de ces technologies. Nous avons fondé notre évaluation sur un cadre d'analyse éthique développé par l'équipe de travail sur la génomique au sein de l'unité des sciences et technologies du projet du Millénaire des Nations Unies (Acharya *et al.* 2004a). Cette section de notre thèse a été publiée en 2011 dans la revue *Globalization and Health*, dans un article intitulé « **Pharmacogenomics technologies: A necessary “luxury” for better global public health?** » Le cadre utilisé pour notre évaluation présente six critères principaux, considérés comme essentiels pour qu'une technologie soit prometteuse pour la santé mondiale. Ces critères sont : 1) l'impact de la technologie; 2) l'adéquation de la technologie; 3) la capacité de répondre à des besoins locaux; 4) la faisabilité de son implantation en un temps raisonnable; 5) la capacité de réduire l'écart des connaissances; 6) la capacité d'apporter des bénéfices indirects pour la population. Notre analyse suggère que les technologies issues de la pharmacogénomique ont le potentiel de permettre le développement et la distribution de médicaments susceptibles d'améliorer la santé des populations vulnérables. Pour ce, les stratégies de développement et d'implantation de celles-ci doivent se faire de façon à répondre aux besoins et à correspondre aux réalités des populations des pays à faible et à moyen revenu

– c’est-à-dire les réalités sociales, culturelles et politiques, ainsi que le fardeau local en termes de maladies. Nous inférons en ce sens que les technologies issues de la pharmacogénomique constituent un « luxe » nécessaire pour la santé publique mondiale.

Afin de voir si le développement du domaine de la pharmacogénomique permettra aux différentes populations du monde de bénéficier de ce « luxe » nécessaire, nous avons réalisé une étude empirique dont le but était d’illustrer les tendances mondiales de la recherche en pharmacogénomique en termes de pathologies ciblées et de localisation géographique des efforts de recherche. Nous présentons au **Chapitre 6** cette analyse sous la forme d’un article, intitulé « **Global Pharmacogenomics: Where is the research taking us?** », qui a été accepté pour publication dans la revue *Global Public Health*. Notre analyse empirique se basait sur le recensement et la caractérisation des publications issues de ce domaine de recherche entre 1997 et 2010. Elle nous a permis d’identifier les principaux champs d’intérêt des chercheurs travaillant en pharmacogénomique, ainsi que la tendance propre à certains pays à revenu élevé et à moyen revenu en la matière, notamment chez les pays BRICS (Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud). Nos résultats démontrent que les maladies chroniques qui prédominent dans les populations des pays à revenu élevé constituent le champ d’intérêt principal en pharmacogénomique. De plus, nos résultats suggèrent que peu d’intérêt est porté aux maladies infectieuses tropicales, ce qui exacerbe les inégalités déjà connues dans le contexte du développement du médicament, telles qu’illustrées par le ratio 90/10 susmentionné.

Nos études d’évaluation du potentiel des technologies issues de la pharmacogénomique (chapitres 4 et 5) et des tendances prédominantes dans le développement de la recherche en pharmacogénomique (chapitre 6) servent de fondement à une analyse éthique, au **Chapitre 7**, des responsabilités sociales qui incombent à chacun des acteurs impliqués en santé mondiale. Cette analyse éthique fait l’objet d’un article, intitulé « **L’équité au centre des responsabilités en santé mondiale : une vision égalitariste d’un monde libéral en santé** », qui a été soumis à la revue *BioéthiqueOnline*. Cet article se penche sur deux grandes théories de philosophie politique ayant trait à la justice et qui s’appuient sur le concept d’égalité, afin de tenter d’apporter des réponses aux questions soulevées initialement, notamment concernant la répartition des responsabilités des différents acteurs en santé mondiale. Plus spécifiquement,

il fait la démonstration que le concept d'égalité peut être intégré dans la définition de la réciprocité caractérisant la relation entre les différents gouvernements et les diverses populations du monde, de même qu'entre les compagnies pharmaceutiques multinationales et ces populations. Ainsi, nous y étudions l'évolution du concept d'égalité dans le passage d'une théorie égalitaire du libéralisme, comme décrite par John Rawls, vers une théorie d'un égalitarisme libéral, telle que décrite par Ronald Dworkin. À partir de certains des éléments fondamentaux de la théorie de la justice décrite par Dworkin, nous avons développé une explication originale fondée sur la notion de responsabilité par association afin de démontrer que les compagnies pharmaceutiques multinationales peuvent effectivement être tenues responsables du rôle qu'elles jouent en tant qu'acteurs en santé mondiale. Nous avançons ainsi que la responsabilité qui revient aux compagnies pharmaceutiques est, en ce sens, partagée avec les autres acteurs en santé mondiale.

Une brève **Conclusion** à notre thèse est enfin proposée afin de préciser le regard éthique que nous avons pu articuler en ce qui concerne les approches en politiques internationales, et le développement des technologies et des innovations en santé par l'ensemble des acteurs en santé mondiale. Cette conclusion nous amène à recommander que des méthodes d'évaluation d'impact sur la santé plus rigoureuses et intégrant les concepts d'équité et de vulnérabilité soient développées, afin de mieux éclairer les décisions des grands acteurs en santé mondiale en ce qui a trait à l'investissement en recherche dans les domaines issus de la génomique, et plus particulièrement de la pharmacogénomique.

Chapitre 1. Problématique

Le dialogue éthique sur les inégalités en santé

Les inégalités en termes d'accès aux soins de santé ou aux bénéfices de la recherche en santé font partie des préoccupations éthiques tant au niveau national qu'au niveau international prédominantes en santé publique (Coleman *et al.* 2008). Les questions éthiques se rapportant à ces inégalités en santé touchent directement au concept de justice distributive. Elles se rapportent à la santé dans un sens large qui inclut la présence ou l'absence de maladie, mais aussi les états individuels qui permettent de se prémunir de la maladie et assurer son bien-être tant physique que psychologique. Elles découlent de la présence d'inégalités en ce qui concerne tant la distribution des ressources en santé que les intérêts en innovation pour de nouvelles technologies de la santé ou de nouveaux médicaments qui viseraient les populations mondiales, particulièrement celles des pays à faible ou à moyen revenu. Il est donc nécessaire de pouvoir identifier les sources et les enjeux éthiques associés aux inégalités observables afin d'entamer le dialogue en bioéthique entourant ces questions de façon efficace.

Pour ce faire, il peut être utile de se pencher sur les écrits des principaux auteurs en philosophie politique, en santé publique et en bioéthique globale qui traitent de la question des inégalités en santé. Mais il importe d'abord de définir ce que l'on entend par le terme *inégalités en santé*. La définition la plus simple de ce terme fait référence aux différences observables dans la population quant à la santé des individus (Gakidou *et al.* 2000; Kawachi *et al.* 2002). Cette définition en fait un concept purement descriptif et dépourvu de valeur ou de jugement moral. Pourtant, tous ne partagent pas l'idée selon laquelle les inégalités en santé sont dépourvues de valeur morale ou éthique. Selon Murray et ses collaborateurs (1999), pour constituer des inégalités les différences en santé doivent être évitables sans toutefois être liées à une caractéristique sociale particulière. Pour d'autres, les inégalités en santé sont liées à la position sociale (Harper et Lynch 2007) qui s'impose de façon systématique (Graham 2004) et désavantageuse pour certains groupes dans la population (Braveman 2006).

Afin de pouvoir départager les inégalités qui sont de simples différences au sein de la population de celles ayant une valeur morale ou éthique, des auteurs en bioéthique ont eu recours au concept d'iniquité. La définition de l'iniquité en santé considérée comme la plus accessible est celle qu'ont proposée Dahlgren et Whitehead en 1991. Selon eux, les inégalités qui sont évitables, non nécessaires et injustes constituent des iniquités. Malgré sa grande simplicité d'énoncé, cette définition pose de nombreux problèmes sur le plan de son interprétation. Ainsi, les auteurs ne s'entendent pas sur les caractéristiques qui permettent de déterminer en quoi une inégalité serait évitable, non nécessaire ou encore injuste. En guise de précision, Braveman et Guskin (2003) proposent que les inégalités sociales en santé qui placent des individus ou des populations déjà socialement défavorisés dans une position de désavantage supplémentaire puissent être jugées injustes.

Norman Daniels défend la thèse selon laquelle la distribution de la santé dans la population dépend surtout des choix politiques et des institutions publiques (Daniels 2008). Les inégalités en santé seraient ainsi le résultat de mauvais choix politiques au sein des institutions nationales, et pourraient bénéficier d'un cadre éthique lors de l'élaboration de politiques nationales qui favoriseraient une réduction de la pauvreté en guise de moteur de la santé (Daniels *et al.* 2004; Daniels 2008; Schrecker 2008). Lorsqu'il est question des inégalités en santé au niveau mondial, il est possible de déduire que celles-ci découlent d'un partage inéquitable des ressources sur le globe. Selon Braveman et Guskin (2003), les inégalités en santé qui résultent de la distribution inéquitable des ressources sont ainsi injustes lorsqu'elles viennent exacerber les conditions désavantageuses d'une population ou d'un groupe déjà socialement défavorisé. Au niveau mondial, la réduction de telles inégalités passerait par une redistribution des ressources entre les nations afin d'assurer leur répartition plus équitable entre les peuples.

Selon Thomas Pogge, la responsabilité de la redistribution des ressources entre les nations incomberait aux gouvernements et aux instances publiques des pays à revenu élevé (Pogge 1994). En ce qui concerne particulièrement la distribution d'une ressource comme les médicaments, Pogge suggère l'implication d'un autre acteur important dans la responsabilité morale de la réduction des inégalités en santé : les compagnies pharmaceutiques (Hollis et

Pogge 2008). Par ailleurs, il n'existe pas de consensus dans la littérature quant à la responsabilité morale qu'il y a de réduire les inégalités en santé mondiale, ni quant aux acteurs auxquels incomberait une telle responsabilité. *Est-il possible de rallier ces différents discours qui, bien que reflétant chacun une fraction du problème réel, ne permettent pas d'embrasser sa globalité?*

La gouvernance en santé mondiale

Les médicaments constituent-ils une ressource dont la distribution incomberait aux pays à revenu élevé qui en sont les grands producteurs, mais aussi les bénéficiaires, tel que l'entend Pogge? Tout dépend de la place que l'on accorde aux médicaments dans la distribution de la santé et des opportunités en santé. Les tenants de la santé publique ont plutôt tendance à mettre l'accent sur la prévention et la promotion de la santé dans leurs approches, laissant de côté les innovations technologiques ou de médicaments (Childress *et al.* 2002). Par ailleurs, la médecine telle que pratiquée dans les pays à revenu élevé accorde une importance primordiale aux médicaments ou aux divers traitements thérapeutiques permettant à ces populations de voir leur espérance de vie continuellement s'accroître (Tableau 1). Bien que nous soyons consciente de l'impact majeur des interventions en santé publique, qui visent davantage la promotion et la prévention en santé que l'amélioration des traitements de santé pour les populations à faible et à moyen revenu, cette thèse remet en question la propension qu'il y aurait à abandonner les innovations technologiques ou de médicaments pour ces populations.

Certains défendent que la génomique et les innovations issues de la pharmacogénomique en découlant puissent contribuer aux efforts de prévention et de promotion propres au domaine de la santé publique (Burke *et al.* 2010). Leur application pourrait, par exemple, favoriser une amélioration de l'efficacité et de la rentabilité des campagnes de vaccination ou encore le développement de programme de prévention des effets secondaires dans le traitement de maladies pour des populations données (tel que, dans le cas de traitement d'une épidémie) (Brand *et al.* 2008; Burke *et al.* 2010). Selon Khoury et ses

collaborateurs, ces deux champs de la médecine ne seraient donc pas aussi éloignés que certains le suggèrent (Khoury *et al.* 2011). Les promesses formulées en ce qui concerne la pharmacogénomique s'étant beaucoup articulées autour de la médecine personnalisée et d'une vision individualiste des bénéfices escomptés, elles ont créé la distance conceptuelle qui sépare ce domaine des visées de la santé publique. La perception chez les professionnels de la santé publique en a été qu'encore une fois la santé des populations ne faisait pas partie des préoccupations de ces nouvelles technologies (Khoury *et al.* 2007). Brand et ses collaborateurs suggèrent qu'au contraire la santé publique a besoin d'intégrer les évidences que les technologies de la génomique peuvent lui offrir afin de mieux informer le développement des politiques publiques (Brand *et al.* 2008). Selon ces auteurs, le domaine de la santé publique a connu un essor en s'intéressant particulièrement aux éléments environnementaux et sociaux pour expliquer les vulnérabilités populationnelles en santé, mais aujourd'hui cette approche lui ferait perdre peu à peu ses blasons. Pour renouer rapidement avec l'avancement des connaissances en santé des populations, ce domaine devrait combiner l'impact des données génomiques à celles des éléments environnementaux ou aux déterminants sociaux dans ses évaluations (Brand *et al.* 2008). Ainsi, l'inclusion des données génomiques en santé publique pourrait servir tant à favoriser le développement de politiques basées sur des évidences en génomique populationnelle, mais aussi pour les approches non-basées sur les données génomiques et ainsi offrir une mesure plus exacte de la valeur ajoutée de ce domaine pour la santé des populations (Khoury *et al.* 2011). Il demeure que la démonstration de l'efficacité coût-bénéfice des technologies issues de la génomique devra être faite afin que ces connaissances puissent réellement avoir un impact sur la santé des populations (Hall *et al.* 2010), et ce particulièrement dans le contexte des populations des pays à faible ou à moyen revenu. Khoury et ses collaborateurs ont suggéré que la médecine génomique est en fait un domaine transdisciplinaire et que pour réussir à offrir les bénéfices populationnels promis, ce domaine devra entamer davantage de partenariat avec celui de la santé publique (Khoury *et al.* 2007). De tels partenariats pourront amener une meilleure distribution des ressources en santé, tels que les médicaments, mais impliqueront nombre de joueurs importants.

Nous émettons ainsi l'hypothèse que, dans la mesure où l'on accordera une place de taille aux innovations thérapeutiques ou de médicaments dans l'amélioration de la santé des

populations, il est indéniable que les pays producteurs de ces innovations et leurs industries respectives auront un rôle à jouer dans la distribution de ces ressources. Une question se pose alors : *les gouvernements des pays à faible et à moyen revenu ont-ils la même responsabilité dans la lutte contre les inégalités en santé découlant du contexte actuel de développement du médicament que ceux des pays riches?* Certes, les gouvernements des pays à faible ou à moyen revenu sont les premiers responsables de la distribution des opportunités en santé au sein de leur population. Par cela, ces gouvernements détiennent un rôle actif dans l'établissement et la réduction des inégalités en santé mondiale. Les budgets que les gouvernements des pays à faible ou à moyen revenu allouent, ou peuvent allouer, à la distribution de la santé dans la population sont déjà souvent insuffisants (Schrecker 2008; Schrecker *et al.* 2008). Il semble, dès lors, peu probable que leurs capacités financières pour élaborer des politiques visant la réduction des inégalités en santé puissent atteindre des niveaux comparables à celles disponibles dans les pays à revenu élevé. Par ailleurs, les populations des pays à faible ou à moyen revenu étant les principales touchées par les inégalités en santé observables à l'échelle mondiale (les taux de morbidité et de mortalité y sont plus élevés) (WHO 2013a) leur besoin de réduire le fardeau associé à ces inégalités surpasse souvent celui des populations des pays à revenu élevé en santé. Lorsque la réalité socioéconomique des pays à faible ou à moyen revenu est prise en considération, de nouveaux enjeux éthiques émergent donc de la prévalence des inégalités en santé au niveau mondial.

Parmi ces enjeux, la responsabilité des divers paliers de gouvernance dans la réduction des inégalités en santé occupe une place de choix. Le partage des responsabilités des divers gouvernements et la nécessité d'en appeler possiblement à une gouvernance mondiale pour permettre une réduction des inégalités en santé mondiale font partie des questions contemporaines entourant les relations Nord/Sud. Plusieurs auteurs se sont posés la question à savoir si une gouvernance mondiale, ou la création d'institutions mondiales, constituerait un élément essentiel dans l'établissement d'une justice globale (Kokaz 2005; Nagel 2005). Ainsi John Rawls, dans *Le droit des gens* (1993), repousse l'idée d'une gouvernance mondiale, tandis que d'autres tenants d'une justice distributive mondiale se positionnent en faveur d'un tel projet afin d'assurer une redistribution équitable des différents services entre les populations (Brock 2005; Pogge 2005a; Ruger 2006; Ruger 2012). Nous verrons dans la

section suivante les théories de la justice sur lesquelles ces auteurs s'appuient afin de mieux comprendre les fondements de la réflexion éthique qui a nourri notre thèse.

Dans le cas spécifique des technologies émergentes en santé ou des nouveaux médicaments, il est possible de se demander si un niveau de gouvernance mondiale s'avèrerait utile afin de permettre une meilleure distribution de leurs bénéfices dans le but de réduire les injustices en santé mondiale. Dans la mesure où les gouvernements locaux évaluent que certaines technologies émergentes en santé pourraient apporter un réel avantage de survie et/ou de qualité de vie à leur population, il est souhaitable que leur accès soit abordable pour ces gouvernements et populations en fonction du contexte national. Il faut ainsi que ces technologies puissent être distribuées équitablement dans le monde pour limiter le déséquilibre susceptible de survenir entre le fardeau financier associé à leur acquisition et le bénéfice pour la population. Mais qu'entend-on par distribution équitable dans ce contexte? Une explication basée sur la définition de Braveman et Gruskin pourrait inclure l'idée d'une distribution qui permette de diminuer le désavantage en santé de ces populations, ou du moins ne pas les exacerber. En ce sens, deux points importants sont à considérer : 1) la distribution de nouvelles technologies ou de médicaments doit répondre aux besoins des populations; 2) cette distribution ne peut offrir un avantage supplémentaire aux populations des pays à revenu élevé si les populations défavorisées des pays à faible ou à moyen revenu peuvent en tirer un bénéfice pour leur santé.

Les nouvelles technologies étant en grande partie développées dans les pays à revenu élevé, il est prévisible que, dans le deuxième cas, un transfert vers les pays à faible ou à moyen revenu s'avère nécessaire. En outre, le développement des nouvelles technologies en santé et des nouveaux médicaments repose en grande partie sur l'investissement et la volonté d'autres acteurs importants dans le milieu de la santé, soit les chercheurs dans les universités et surtout les compagnies pharmaceutiques lorsqu'il est question de distribution. En particulier, le développement de nouveaux médicaments relève de l'activité de grandes compagnies pharmaceutiques ayant leur siège social dans des pays à revenu élevé, ce qui porte préjudice à la santé des populations des pays à faible ou à moyen revenu, qui ne font l'objet que d'un faible taux de recherche et développement. On peut dès lors se demander si le transfert des

nouvelles technologies ou des nouveaux médicaments vers les pays à faible ou à moyen revenu repose sur les compagnies responsables de leur développement et de leur distribution. Pour répondre à cette question, il faut pouvoir déterminer si les compagnies pharmaceutiques, les gouvernements et les autres acteurs en santé ont la capacité de bien cibler les besoins ainsi que les contraintes propres aux populations des divers pays à faible ou à moyen revenu. L'identification des enjeux éthiques liés à chacune des technologies susceptibles d'être transférées suivant la spécificité des contextes nationaux devient alors utile afin de participer au processus de décision politique rattaché à de tels transferts (Saarni *et al.* 2008).

La justice en santé mondiale : une histoire de bien commun

La concrétisation d'une plus grande justice en santé mondiale requerrait probablement un meilleur partage des richesses publiques entre les différentes nations, qui permettrait d'augmenter la capacité des gouvernements à investir dans leurs programmes de soins de santé et de santé publique. Pogge (1994) a ainsi suggéré que les pays qui décident d'exploiter les ressources naturelles de leur territoire et qui, par conséquent, deviennent favorisés économiquement détiennent une responsabilité particulière envers les autres nations plus démunies. Selon Pogge, cette responsabilité tient au fait que les ressources naturelles ne sont pas la propriété des nations qui occupent le territoire où elles se trouvent, mais constituent plutôt un patrimoine commun pour l'ensemble des nations. Cette caractéristique de patrimoine commun requiert alors que les redevances provenant de leur exploitation soient partagées par l'ensemble des peuples. Pogge a ainsi proposé, dans le but d'une meilleure distribution de la richesse entre les nations, le paiement d'une taxe globale sur les ressources (GRT) correspondant à 1 % des ristournes obtenues lors de leur exploitation – taxe dont l'allocation serait attribuée aux pays étant en plus grand besoin (Pogge 2001).

Derrière la proposition de Pogge se trouve l'idée que les ressources naturelles constituent ce que l'on appelle un bien commun, c'est-à-dire un bien pour lequel aucun droit de propriété ne peut être revendiqué en raison de ses conditions d'absence de rivalité et d'exclusivité dans sa consommation (Kaul *et al.* 1999). Ainsi, tout un chacun peut consommer

ses ressources sans empêcher d'autres de pouvoir en faire aussi la consommation, et ce, même de façon simultanée. La notion de bien commun est couramment utilisée en politique nationale afin de parler de la distribution des biens nationaux au sein de la population et de justifier l'investissement public dans certaines sphères d'activité (par exemple l'éducation, la santé ou les infrastructures publiques).

Lorsqu'il est question de biens dont la distribution dépasse la conception des frontières, voire des générations, le terme de *bien commun mondial* peut être utilisé. Comme l'expliquent Kaul et ses collaborateurs (1999), les biens communs, qu'ils soient mondiaux ou non, peuvent être de deux natures : purs ou impurs. La distinction entre biens communs purs et impurs dépend du fait que les bénéfices obtenus par les individus ou les populations répondent entièrement ou partiellement aux critères de non-rivalité (air) et de non-exclusivité (eau). Par ailleurs, les biens communs mondiaux peuvent aussi être issus soit d'une finalité, c'est-à-dire qu'ils sont davantage une résultante qu'un bien en tant que tel (par exemple la paix), soit d'une étape intermédiaire menant à une finalité donnée (par exemple une loi internationale).

Selon Rao (1999), l'équité est un concept important dans la définition et la distribution des biens communs mondiaux. D'abord parce que l'équité et la justice sont promoteurs de comportements coopératifs en société – ce qui favorise l'établissement de biens communs –, ensuite puisque la distribution juste et équitable des ressources est le moteur d'une volonté pour le partage des biens communs, et enfin parce que l'équité au niveau mondial constitue un bien commun en soi. En admettant que l'équité constitue un bien commun en soi ainsi qu'un élément permettant de définir les biens communs, il est possible de suggérer que l'équité en santé mondiale constitue, elle aussi, un bien commun.

Plusieurs auteurs sont d'ailleurs prêts à défendre l'idée que la surveillance, le traitement et l'éradication des maladies infectieuses représentent des biens communs (Sandler 1999; Zacher 1999). De ce fait, la santé elle-même pourrait constituer un bien commun mondial, puisque la mondialisation a pour effet d'abolir les frontières en ce qui concerne les impacts que sa distribution peut avoir à l'échelle mondiale (Chen *et al.* 1999). La distribution de la santé en tant que bien commun mondial reposerait alors sur des principes de justice globale dont les visées comprennent, mais sans s'y limiter, une réduction des inégalités et un

accroissement de l'équité en santé au niveau international (Sen 1999). Nous entendons par le terme justice globale les questions qui entourent la distribution de biens, tel que la santé, qui mène à des inégalités importantes entre les populations mondiales et qui dépendent d'interactions globales au plan politique, économique, scientifique ou autre. Selon Sen, il est important que cette distribution se fasse dans une optique mondiale (incluant l'ensemble des peuples sous sa loupe), et non dans une optique internationale (qui favorise le traitement des peuples de façon séparée).

Les technologies émergentes et la réduction des inégalités en santé mondiale

Le transfert de technologies émergentes en santé vers les pays à faible et à moyen revenu et le développement de médicaments ciblant les besoins des populations désavantagées par le contexte actuel de distribution du médicament ont ainsi un rôle important à jouer dans la distribution de la santé mondiale. Ce transfert peut, entre autres, contribuer à la réduction des inégalités en ce qui a trait aux possibilités offertes en soins de santé aux populations. De ce fait, le transfert des technologies émergentes vers les pays à faible et à moyen revenu pourrait être qualifié de bien commun mondial en tant qu'intermédiaire menant à une finalité souhaitée, soit l'équité en santé mondiale.

La réduction des inégalités en santé qui sévissent à l'heure actuelle au niveau international constitue, en effet, une étape primordiale dans la concrétisation d'une plus grande équité en santé mondiale. Sa réalisation nécessite deux types d'interventions qui ne sont pas séquentielles ni exclusives. Le premier type d'interventions doit s'attaquer aux inégalités sociales en santé afin d'assurer une distribution plus équitable des possibilités en santé au sein d'une population donnée. Le second type d'interventions doit permettre de réduire l'écart entre les nations en matière de possibilités en santé, afin d'équilibrer les chances en santé entre les différents peuples (Pogge 2005b, Ruger 2009).

Il est possible pour les gouvernements nationaux de participer activement au processus de réduction des inégalités en santé par l'élaboration de programmes et de politiques en santé

et en santé publique favorables à l'équité en matière de santé. Par ailleurs, en ce qui a trait à l'acquisition de nouvelles technologies en santé ou au développement de nouveaux médicaments, la réduction des inégalités dépend de la mise sur pied de programmes de recherche et développement en sciences biomédicales et en pharmaceutiques qui permettront de répondre aux besoins de leur population respective. L'implantation de programmes de recherche et développement en sciences biomédicales et en pharmaceutiques dans les pays à faible ou à moyen revenu peut se faire, mais nécessite un investissement important pour la construction d'infrastructures capables de les soutenir et la formation d'un personnel professionnel sur place (WHO 2007c). Un nombre important d'enjeux éthiques quant aux choix à faire pour les technologies et les maladies devant être privilégiées (priorisation des besoins), ainsi que pour l'allocation des ressources disponibles à l'intérieur des programmes, pourrait rapidement faire surface dans le processus. Aussi faut-il que les gouvernements se trouvent dans la possibilité de déterminer ce qui constitue un avantage pour leur population et au nom de quel sacrifice (monétaire, humain ou autre) ils peuvent justifier un tel investissement.

Le partage des tâches liées à la recherche et au développement en sciences biomédicales et en pharmaceutiques pourrait ainsi fortement bénéficier d'un apport de la communauté internationale et des compagnies innovatrices. Les inégalités en santé entravent les opportunités de santé des populations des pays à faible et à moyen revenu. L'implication de la communauté internationale et des compagnies innovatrices dans la distribution des nouvelles technologies en santé ou des nouveaux médicaments constitue alors un impératif moral important. Le dialogue en bioéthique portant sur la distribution de la santé à l'échelle mondiale, et particulièrement sur l'émergence et le développement de nouvelles technologies en santé et de nouveaux médicaments, pourra servir de guide dans le développement de politiques de santé tant au niveau national qu'au niveau mondial.

Conclusion

L'ouverture du dialogue en bioéthique sur les questions touchant à la santé mondiale pose un grand nombre de défis pour ce champ d'expertise. Il est actuellement difficile de dire si la mondialisation de la bioéthique qui en découle peut mener à une harmonisation des concepts principaux dans son discours contemporain, ou si la diversité des peuples et des contextes y prédominera (Marshall et Koenig 2004; Turner 2004; Hellsten 2008). En éthique clinique et en éthique de la recherche, l'adoption de cadres généraux a fait l'objet de nombreuses recommandations depuis les balbutiements de la bioéthique – de La Déclaration d'Helsinki en 1964 à sa nouvelle version en 2013, ou à La Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme en 2005. Par ailleurs, le développement récent d'une éthique en santé publique a entraîné l'intégration de considérations touchant davantage aux populations et à la diversité entre les peuples au sein du discours en bioéthique (Kass 2001).

Parmi les questions émergentes relatives à l'éthique en santé publique, on retrouve celles entourant les inégalités en santé mondiale. Ces inégalités sont les conséquences à la fois de réalités socioéconomiques et politiques nationales défavorables à une distribution de la santé équitable dans les populations, et d'un déséquilibre marqué dans l'accessibilité à des soins de santé adéquats au niveau international. Il est donc essentiel que l'ensemble des enjeux éthiques entourant la situation soit soulevé par les gouvernements et les acteurs en santé soucieux de réduire l'écart divisant les peuples en termes de santé mondiale. Actuellement, la réduction de cet écart est uniquement dans la mire d'une poignée d'organisations ou d'individus (les grandes fondations caritatives, par exemple). *Qu'arrivera-t-il lorsque les grands donateurs d'aujourd'hui, qui subventionnent les grands projets de recherche ou de prévention centrés sur les maladies prédominantes dans les pays à faible ou à moyen revenu, ne seront plus au rendez-vous? Ou même, de façon plus réaliste, qu'advientra-t-il des communautés bénéficiant d'un projet de santé publique mis sur pied par des organismes internationaux si ce projet doit prendre fin parce qu'il arrive à échéance ou il manque de fonds?* Et en amont de cela, la question est de savoir quelles décisions privilégier en matière de priorités en santé mondiale et selon quel principe, et cette, que ce soit en recherche et développement en sciences biomédicales ou en santé publique.

Le développement constant de nouvelles technologies en santé et de nouveaux médicaments par les compagnies pharmaceutiques ou de biotechnologies peut effectivement permettre d'améliorer les opportunités en santé des individus. Leur distribution au sein des différentes nations peut donc avoir un effet significatif sur la distribution de la santé au niveau mondial, que ce soit en accroissant ou en décroissant les inégalités. Nous proposons donc que le dialogue en bioéthique inclut, en plus des réflexions sur l'utilité et l'acceptabilité des nouvelles technologies ou des nouveaux médicaments dans le domaine de la santé, une réflexion de fond sur leur potentiel d'utilisation et leur transférabilité vers les pays à faible ou à moyen revenu. Pour permettre une réflexion complète sur la question, il sera nécessaire de définir quels sont les responsabilités et les rôles des principaux acteurs impliqués dans un tel transfert : les gouvernements nationaux, les organisations internationales et les compagnies pharmaceutiques ou de biotechnologies.

La bioéthique peut constituer un outil puissant en ce qui a trait à la quête d'une plus grande justice en santé mondiale. Pour ce faire, son dialogue doit davantage être axé sur les inégalités en santé qui défavorisent les populations des pays à faible et à moyen revenu, mais aussi sur les responsabilités quant à la distribution de la santé à l'échelle mondiale. Le prochain chapitre de cette thèse servira à établir un cadre épistémologique à notre réflexion, soit en présentant les approches de santé mondiale au sein des principales théories de la justice en philosophie politique contemporaine.

Chapitre 2. La justice en santé mondiale : théories et approches

« As a former Foreign Minister, I am the first to agree that foreign policy practitioners should adopt a broad approach in addressing issues that respect no borders. »
Ban Ki-Moon (27 septembre 2007)

Introduction

La justice est un concept de philosophie politique et morale qui renvoie principalement à ce que les individus s'accordent les uns avec les autres en matière de droits et de mérites dans un contexte sociétal (Rawls 2003; Sen 2009; Segall 2010; Dworkin 2011). Son application au niveau international se heurte rapidement à la pluralité culturelle et sociale des nations (Dwyer 2005). Ainsi est-il plus facile de parler de justice globale lorsqu'on traite des inégalités socioéconomiques séparant les peuples et de leur impact sur la qualité de vie des individus (la santé, par exemple).

L'impact des inégalités socioéconomiques sur la santé des individus est aujourd'hui un fait bien documenté. De nombreuses études démontrent que, à l'intérieur d'une même société, les individus appartenant aux classes sociales plus défavorisées vivent moins longtemps et sont en moins bonne santé que les individus des classes plus favorisées (Kawachi et al. 1997; Wilkinson 1997; Marmot 2005). De plus, il s'avère que les pays où les conditions sociales sont les moins équitables sont les hôtes des plus grandes inégalités en termes de santé (Daniels *et al.* 2000; Daniels *et al.* 2004). Il est dès lors possible de parler de l'existence d'un gradient social de santé à l'intérieur des sociétés, ce qui implique que l'application de politiques en santé visant à réduire (ou même à éliminer) les causes d'un tel gradient de santé pourrait s'avérer bénéfique pour la santé des populations. Ces constatations ont d'ailleurs mené Norman Daniels et ses collaborateurs à arguer que la justice serait ainsi bonne pour la santé (Daniels *et al.* 2000). Selon eux, la quête d'une plus grande justice en société permettrait d'atteindre une meilleure distribution de la santé dans la population par la réduction de ses inégalités socioéconomiques. Ainsi la juste distribution des déterminants sociaux de la santé et

la réduction des inégalités socioéconomiques sont-elles fréquemment soulevées comme enjeux majeurs en santé publique (Ruger 2004; Marmot 2005).

À partir de ces observations, il est possible de comprendre en quoi les inégalités socioéconomiques constituent un élément important en justice sociale. *Mais comment et pourquoi peuvent-elles être liées à la santé des populations? Et, bien que le lien entre les inégalités socioéconomiques et la santé constitue une question de justice sociale, est-il justifié de détourner la discussion leur étant rattachée vers des questions de justice globale?*

La santé comme bien primaire : les dérivés de John Rawls

La santé joue un rôle déterminant quant aux opportunités dont les individus peuvent profiter pour établir un plan de vie qu'ils jugent acceptable. Elle peut, par exemple, avoir une influence importante sur la capacité des individus à bénéficier de l'éducation souhaitée, à obtenir le type d'emploi désiré ou à conserver leur emploi actuel, à établir des liens en société et à fonder une famille (Daniels 2008). Toutes ces opportunités viennent déterminer la capacité individuelle à mener une vie bonne, telle que définie par l'individu lui-même. Rawls, dans sa description de la philosophie politique libérale, a soulevé la nécessité de permettre aux individus en société d'avoir accès à une distribution juste de certains biens premiers, qui leur assureraient une équité en ce qui a trait aux opportunités de vie (Rawls 2003). Parmi ces biens premiers, certains sont qualifiés de biens sociaux – parce que distribués par les institutions sociales – et d'autres de biens naturels – telle la santé. Rawls ne considérait donc pas, de prime abord, le bien premier de santé comme étant distribué par les institutions sociales. Le rôle joué par les systèmes de santé nationaux et l'avancement continu des innovations technologiques et pharmaceutiques dans la distribution de la santé contredit pourtant cette conclusion.

Le constant développement de nouvelles technologies en santé et de nouveaux médicaments a complètement transformé la perception qu'ont aujourd'hui les individus de la maladie et de la mort (UN 2001). L'apparition d'une maladie ne revêt plus, bien souvent, l'annonce d'une mort prochaine, mais plutôt l'arrivée d'un combat outillé que doit mener l'individu. Celui-ci n'a donc pas à vivre ce combat seul puisqu'il bénéficie, dans bien des cas,

de l'appui de tout un arsenal hospitalier et pharmaceutique. Cette nouvelle réalité médicale dans nos sociétés, bien qu'elle présente d'importantes faiblesses, contribue à l'amélioration continue de l'espérance de vie pour la plupart des populations des pays à revenu élevé (UN 2001). Par ailleurs, tel que nous l'avons vu dans l'introduction de cette thèse, l'écart entre les espérances de vie observées dans les pays à revenu élevé et dans les pays à faible et à moyen revenu illustre bien l'impact des disparités socioéconomiques sur la santé mondiale.

Le Tableau 1, présenté en introduction, démontre ainsi que les différences observables dans les niveaux d'espérance de vie entre les pays sont en quelque sorte tributaires des disparités économiques qui les caractérisent. Cette corrélation suggère que les disparités résultent, en fait, d'une distribution inadéquate à l'échelle internationale des outils (les services de santé, les médicaments, les déterminants sociaux de la santé, etc.) qui permettent aux individus d'affronter la maladie ou les inaptitudes physiques (handicaps ou blessures majeures) de façon efficace (Braveman et Gruskin 2003). Il est alors possible d'en venir à la conclusion que les populations des pays à faible et à moyen revenu, qui se retrouvent surtout au bas de l'échelle des espérances de vie, sont brimées dans leurs opportunités de vie, puisqu'elles n'ont pas accès aux outils qui pourraient assurer et maintenir leur santé. En ce sens, les populations des pays à faible ou à moyen revenu n'ont pas accès au droit à la santé tel que stipulé dans l'article 25 de la Déclaration universelle des droits de l'homme (ONU 1948). Les inégalités en santé au niveau mondial viennent dès lors limiter les capacités des membres des populations des pays à faible et à moyen revenu de contribuer adéquatement à la réduction des inégalités socioéconomiques internationales. En effet, elles diminuent d'une part la possibilité des individus d'avoir et/ou de conserver un emploi, et les empêchent d'autre part de participer à l'essor de l'économie nationale. Par exemple, dans le cas de l'épidémie de VIH/sida en Afrique subsaharienne, les inégalités d'accès aux soins de santé (incluant les médicaments) ont provoqué l'émergence d'une situation d'urgence au sein des pays affectés par la décimation des populations actives, ce qui nuit à l'essor économique des pays (Stabinsky *et al.* 2003).

Cette constatation a mené à la mise sur pied, en 2007, de l'initiative « Diplomatie et Santé » (*Foreign Policy and Global Health Initiative*), qui vise à cibler la santé comme moteur

économique principal dans le monde en politique étrangère internationale, et regroupe sept ministres des Affaires étrangères (Brésil, France, Indonésie, Norvège, Sénégal, Afrique du Sud et Thaïlande) (Amorim *et al.* 2007; Chan *et al.* 2008). Selon ceux-ci, les disparités en santé mondiale ont un impact sur l'ensemble des nations, puisque la mondialisation des économies et des sociétés a engendré un nouvel ordre relationnel mondial. Ce nouvel ordre relationnel, combiné au fait que les grandes épidémies ont tendance à dépasser les frontières nationales, entraîne selon eux une transnationalisation des déplacements et des responsabilités face aux diverses populations de la Terre.

Nous avons vu précédemment que Daniels ramène les disparités en santé mondiale à une dimension sociale, puisqu'il en attribue la responsabilité aux décisions prises par les gouvernements nationaux (Daniels 2008). La réduction des inégalités en santé passe donc, selon lui, par la mise en place de politiques qui visent la réduction des inégalités sociales. Nous croyons toutefois que, tout comme les inégalités socioéconomiques au niveau national influencent la distribution de la santé dans une population donnée, l'existence d'inégalités socioéconomiques entre les nations vient moduler les capacités politiques des différents pays d'offrir des opportunités acceptables en santé à leur population. Ces inégalités socioéconomiques internationales se répercutent dès lors sur la justice sociale en santé, et méritent d'être traitées en tant que questions de justice globale. En effet, les inégalités observables à l'échelle internationale soulèvent les mêmes enjeux de justice que celles observables au niveau national. C'est-à-dire qu'elles demeurent liées à ce que nous nous devons entre nous, en tant qu'humains, envers notre santé respective (Daniels 2008).

La place de la charité

Une des approches préconisées pour réduire les inégalités en santé mondiale a été celle de la charité. Par charité, on entend l'ensemble des actions menées par une entité – qu'il s'agisse d'un individu, d'un organisme, d'une institution ou d'un gouvernement – envers des individus ou une population ayant subi un tort les plaçant dans un état de vulnérabilité. Par cela, l'acte de charité découle d'un impératif moral que nous aurions de réparer un tort ayant été imposé à des individus ou à une population sans qu'ils en soient les acteurs. Buchanan

décrit cet impératif moral comme un devoir (Buchanan 1987). En médecine humanitaire, ce devoir est celui de soulager la souffrance (Calhoun 2008). De nombreux organismes non gouvernementaux (ONG) participent ainsi à la réponse en santé mondiale dans le but d'offrir des soins de santé aux plus démunis. Par exemple, les désastres naturels, tels que le tsunami de 2004 en Indonésie ou le tremblement de terre de 2010 en Haïti, entraînent une réponse massive d'aide internationale à travers ces organismes. Malheureusement, ce type d'aide est généralement de courte durée et est inefficace dans la réduction des inégalités en santé mondiale à long terme (Gostin 2008). De plus, il s'avère souvent inadéquat puisqu'il répond aux buts et intérêts fixés par les donateurs et non aux besoins et réalités des populations affectées (Garret 2007). Une question s'impose dès lors : *la réduction des inégalités en santé mondiale peut-elle réellement être du ressort du principe de la charité humaine?*

L'absence de lien de responsabilité entre les nations, tel que suggéré par Rawls et Daniels, liée à l'incapacité de nombreux pays à faible ou à moyen revenu à soutenir des politiques visant une réduction des inégalités sociales de santé, entraîne un inévitable recours à une volonté de charité pour améliorer la santé de ces populations. C'est dans cette mouvance que Peter Singer a proposé que chaque foyer américain donne aux plus démunis de ce monde 10 % de son revenu familial (ou tout ce qui dépasserait les 30 000 \$) (Kuper 2002). Il en était venu à cette conclusion dans la mesure où, selon lui, ce montant de 30 000 \$ est suffisant pour que les familles américaines moyennes puissent subvenir à leurs besoins essentiels. Tel que mentionné plus haut, plusieurs ONG (Oxfam, Médecins Sans Frontières, la Croix Rouge, etc.) œuvrant en aide internationale sont fondées sur de tels principes de charité. Par contre, la réduction des inégalités en santé mondiale requiert un engagement à long terme des organismes et des institutions y prenant part. Leur action humanitaire doit donc s'engager dans une mission de développement international afin de mieux répondre à cette exigence. Depuis les années 2000, les organismes de développement international ont peu à peu délaissé leur vision d'aide humanitaire pour adopter le discours des droits de l'homme et des responsabilités sociales, qui vient donner un cadre légal à leurs actions (Braveman et Gruskin 2003b). Ce désengagement par rapport au concept de charité humaine en développement peut s'expliquer par le fait que les dons caritatifs ne suffisent pas à assurer une durabilité aux

programmes qu'ils mettent sur pied (Ooms *et al.* 2010). Ainsi, selon le contexte économique et social, les pays agissant en bonne conscience de charité peuvent se permettre de modifier leur apport financier en développement international, ce qui risque de se traduire, en raison de la crise économique mondiale ayant débuté en 2008, par une baisse de l'aide apportée aux pays à faible et à moyen revenu (Schneider et Garret 2009).

La justice en tant que droit humain

Étant donné le caractère volatile et incertain de l'aide humanitaire fondée sur des principes de charité, plusieurs auteurs préconisent plutôt une approche de réduction des inégalités en santé mondiale qui repose sur la philosophie des droits de l'homme (Labonté *et al.* 2005). Selon Kickbush (2004), ce serait le fait même de la modernité qu'aient été délaissés les principes basés sur la charité en ce qui a trait à la santé des populations. Ainsi, dans le monde contemporain, la justice en santé découlerait d'un droit citoyen relevant principalement des États. Par ailleurs, Kickbush argüe que la pauvreté galopante dans le monde et les inégalités économiques qui en résultent sont venues redéfinir le concept de vulnérabilité pour l'inclure dans le contrat social qui unit les nations et les peuples (Kickbush 2004). Pour Hurst (2008), la vulnérabilité est liée à une prédisposition qu'ont les individus de subir un plus grand tort (ou un mal additionnel) dans un contexte donné. Cette vulnérabilité requiert alors qu'une protection spéciale soit accordée aux individus, et non seulement la protection à laquelle un humain peut s'attendre de son fait humain (Hurst 2008). En ce qui concerne les inégalités en santé mondiale, il est possible de conclure que le nouvel ordre économique issu de la mondialisation est venu accentuer l'ampleur de la pauvreté dans le monde. Cet accroissement de la pauvreté est, quant à lui, venu exacerber la vulnérabilité des populations des pays à faible et à moyen revenu en matière de santé (Fox et Meier 2009).

Selon Buchanan (1987), le fait de pouvoir imputer la responsabilité des inégalités en santé mondiale à un phénomène spécifique vient modifier le devoir qui en découle, en un devoir de justice et non un devoir de charité. Fox et Meier (2009) pensent que les inégalités en santé mondiale résultent d'une asymétrie de pouvoir. Selon eux, l'asymétrie de pouvoir entre les différents pays favorise la défense des intérêts économiques des nations au détriment des

déterminants sociaux de la santé. De plus, cette asymétrie ne permet véritablement que le développement des pays ou des institutions possédant déjà les moyens économiques et techniques d'en soutenir l'essor, ce qui exacerbe davantage la vulnérabilité des populations des pays ne possédant pas de tels moyens. Afin de pallier ce phénomène, Fox et Meier suggèrent que soit adoptée une approche de droit au développement basée sur la théorie du développement humain d'Aristote en relation internationale (Fox et Meier 2009). Le devoir de justice en santé mondiale passerait ainsi par la reconnaissance des droits de l'homme, notamment par la reconnaissance du droit au développement.

Les politiques économiques

La prévalence des inégalités socioéconomiques observables au niveau international est aussi le résultat de certaines politiques économiques internationales, telles que les accords internationaux sur la protection des droits intellectuels (ADPIC). Ces accords ont été signés par les pays membres de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) en 1994 à Marrakech, ce qui représente 159 des 193 États membres de l'ONU (ONU 2013). Leur objectif est de stimuler les innovations et de protéger les investissements réalisés lors de leur développement dans l'ensemble des pays signataires (Drahos 2004). Ils permettent, entre autres, de faire valoir les brevets obtenus pour les innovations au niveau national dans l'ensemble des pays signataires de l'OMC, selon une protection de droits exclusifs de production pour une période d'une vingtaine d'années. Malheureusement, leur mise en application a des effets négatifs sur l'accessibilité des médicaments et le contexte de distribution du médicament dans le monde (Oliveira *et al.* 2004; Nicol et Owoeye 2013). Par exemple, ces droits de propriété intellectuelle ont comme effet direct d'augmenter les coûts que les gouvernements ou les populations des pays à faible et à moyen revenu doivent assumer pour se procurer les médicaments dont ils ont besoin, ce qui maintient le taux de la population mondiale ayant accès aux médicaments essentiels² à moins de 50 % (UN 2008).

² Les médicaments essentiels sont ceux considérés comme étant nécessaires pour répondre aux besoins les plus pressants de la population, en termes de maladies traitables.

De ce fait, des ententes et recommandations viennent d'être émises au sein de l'OMC, voulant que : 1) l'adhésion aux ADPIC de certains pays à faible revenu soit retardée de huit ans (WTO 2013), et 2) le modèle d'affaires des compagnies pharmaceutiques soit modifié pour s'adapter aux réalités des pays à faible et à moyen revenu (WTO 2013c). L'application des ADPIC contribue ainsi à accentuer les inégalités en santé mondiale, notamment en diminuant le potentiel économique que les gouvernements des pays à faible et à moyen revenu peuvent mobiliser dans des politiques de réduction de la pauvreté et de redressement des inégalités socioéconomiques. Elle complexifie, par exemple, la mise en place de politiques nationales qui permettraient d'assurer une meilleure distribution du médicament sur leur territoire, tel que proposé dans les objectifs du Millénaire³ à la cible 8.E : *En coopération avec l'industrie pharmaceutique, rendre les médicaments essentiels disponibles et abordables dans les pays en développement*. Cette aide pourrait, par exemple, se traduire par la production de médicaments génériques⁴ par des compagnies pharmaceutiques locales (UN 2013).

D'autre part, en augmentant le coût que ces gouvernements doivent assumer pour offrir des programmes minimaux d'accès aux médicaments, ces ententes diminuent les possibilités qu'ils ont de financer un programme de développement pharmaceutique sur leur propre territoire (Basu 2005). Évidemment, dans le contexte des pays à faible et à moyen revenu, la mise en place ou l'expansion d'une industrie locale de pharmaceutique peut sembler farfelue. Or, cela pourrait avoir un effet positif sur le niveau de vie général de la population, soit 1) en créant de l'emploi pour la population et 2) en permettant de mieux répondre aux réalités locales en termes de besoins en médicaments. Nous avons ici invoqué l'exemple de l'industrie pharmaceutique, mais il est possible (et peut-être même plus facile) de tenir un raisonnement similaire avec d'autres types d'industries (l'industrie agroalimentaire, entre autres) qui influencent, elles aussi, la distribution de la santé et la prévalence d'inégalités sociales à

³ Les objectifs du Millénaire pour le développement (OMD) ont été définis en 2000 conjointement par les Nations Unies et l'OMS. Ces objectifs ont pour but de donner des directions quant aux efforts à déployer afin d'améliorer le sort et la santé des populations les plus démunies sur le globe. Ils sont articulés selon huit objectifs spécifiques devant être atteints d'ici 2015 : 1) éliminer l'extrême pauvreté et la faim; 2) assurer l'éducation primaire pour tous; 3) promouvoir l'égalité des sexes et l'autonomisation des femmes; 4) réduire la mortalité infantile; 5) améliorer la santé maternelle; 6) combattre le VIH/sida, le paludisme et d'autres maladies; 7) préserver l'environnement; 8) mettre en place un partenariat mondial pour le développement (UN 2013).

⁴ Les médicaments génériques sont des copies de médicaments brevetés, qui présentent les mêmes avantages en termes de molécule active et de mode d'action.

l'échelle mondiale. Ainsi, la mise en place de politiques économiques internationales telles que les ADPIC vient diminuer l'autonomie des États des pays à faible et à moyen revenu quant aux divers produits distribués par les industries établies au sein des pays riches.

Le développement, l'établissement et la pérennité des compagnies privées qui caractérisent ces industries pharmaceutique ou agroalimentaire dépendent en partie de politiques nationales (exemptions de taxe, réductions d'impôt, subventions, etc.) qui visent à stimuler l'économie des pays producteurs ou innovateurs. Les politiques internes élaborées par les gouvernements des pays développés concernant ces industries ont alors un effet direct sur les possibilités économiques et sociales des pays à faible et à moyen revenu, ce qui vient encore accroître la vulnérabilité de ces populations. Corollaire de l'asymétrie économique et politique au niveau mondial, cette vulnérabilité accrue des populations des pays à faible et à moyen revenu vient responsabiliser les gouvernements des pays à revenu élevé par rapport à la réduction des inégalités socioéconomiques à l'échelle internationale. C'est cette dernière constatation qui nous amène à conclure que les inégalités socioéconomiques au niveau international sont, en fait, une question de justice globale.

La justice globale en santé mondiale : un incontournable

Les relations internationales telles qu'établies actuellement sont parfois loin de favoriser une réduction de l'asymétrie économique et sociale entre les pays à revenu élevé et les pays à faible et à moyen revenu. Il est clair, selon nous, que les approches de politiques et de relations internationales, telles que décrites, démontrent que les inégalités socioéconomiques découlent véritablement des principes de justice, et ne font pas uniquement appel à la compassion humanitaire fondée sur le principe de charité. La réduction des inégalités socioéconomiques et des inégalités en santé prévalant au niveau international constitue donc une responsabilité que les gouvernements, les organismes internationaux et les institutions publiques et privées partagent. *Comment est-il possible alors de mieux articuler les relations internationales afin d'en arriver à un respect adéquat des populations des pays à faible et à moyen revenu? Comment s'articule un respect adéquat des populations vulnérables telles que celles des pays à faible et à moyen revenu?*

Dans le discours de la justice globale, deux positions principales s'opposent : celle du cosmopolitisme et celle de la politique internationale (Dwyer 2005; Nagel 2005). Le cosmopolitisme repose sur une conception d'appartenance universelle des peuples, en embrassant la notion de citoyen du monde (Kokaz 2005). La perspective cosmopolite permet d'envisager la mise en place d'institutions mondiales qui pourraient, par exemple, gérer et redistribuer les ressources mondiales. Tel que vu précédemment, la proposition de Pogge d'imposer aux pays exploitants une taxe de 1 % sur leurs revenus d'exploitation des ressources primaires afin de redistribuer ces gains aux pays les plus démunis en constitue une assise importante (Pogge 1994). Cette proposition est fondée sur le fait que les ressources primaires n'appartiennent pas aux nations qui peuvent les exploiter, mais sont bien la propriété de l'ensemble de la population mondiale. Les retombées sociales (et nous ajouterions environnementales) qui en découlent étant partagées par l'ensemble de la population de la Terre, il est par conséquent nécessaire d'en partager les avantages économiques. La vision cosmopolite de la justice globale met donc l'accent sur l'importance et la portée universelle des droits de l'homme et de l'égalité morale des individus (Jones 2005).

En matière de santé mondiale, Pogge propose qu'un fonds soit créé afin de stimuler l'innovation pharmaceutique en faveur des besoins des populations des pays à faible et à moyen revenu (Pogge 2005b). Ce fonds serait distribué par les États aux compagnies pharmaceutiques en fonction de l'impact qu'aurait un nouveau médicament sur la santé des populations, par exemple quant à la réduction de la mortalité précoce (DALY) ou la réduction de la morbidité (QALY) en nombre d'années. Le rationnel derrière la proposition de Pogge est qu'étant donné que les populations des pays à faible et à moyen revenu constituent environ 90 % de la population mondiale, le développement de médicaments visant ces populations sera plus enclin à engendrer un pointage élevé dans l'échelle des DALY et des QALY (Hollis et Pogge 2008). Les compagnies pharmaceutiques verraient ainsi leurs efforts envers le développement de médicaments pour une population représentant un marché moins lucratif récompensés par l'attribution d'un fonds de développement. Les compagnies pharmaceutiques qui reconnaîtraient la valeur de l'incitatif qu'on leur offre et développeraient de nouveaux médicaments répondant aux besoins et aux réalités des populations des pays à faible et à moyen revenu prendraient ainsi part à la réduction des inégalités en santé mondiale. Par

contre, le modèle actuel de développement du médicament ne favorise pas ces initiatives, et une transformation de la philosophie à la base de ce modèle devra s'opérer afin que l'on puisse observer une telle promesse (Olivier *et al.* 2008).

La position cosmopolite nous paraît d'un grand intérêt. Par ailleurs, il semble que les institutions globales en place (par exemple l'ONU, l'OMS, le FMI, l'OMC, la Banque Mondiale) n'ont pas réussi à encourager une diminution notable des inégalités socioéconomiques entre les pays à revenu élevé et les pays à faible et à moyen revenu. Les ententes qui ont été conclues par ces institutions ne sont pas arrivées à avoir un impact politique global sans favoriser asymétriquement les pays à revenu élevé (Chung 2005). Il nous semble dès lors peu probable que le contexte de relations internationales puisse donner naissance à un État mondial fondé sur le respect équitable des différentes nations. Il serait peut-être plus efficace de favoriser l'élaboration de politiques internationales respectant davantage les réalités et les besoins des populations des pays à faible et à moyen revenu afin d'établir un peu plus de justice en santé mondiale.

Dans *Le Droit des Gens*, Rawls n'appuie pas l'idée d'une fédération mondiale et reconnaît la légitimité des frontières (Rawls 1993; Heath 2005). Il justifie sa position par la nécessité de reconnaître l'autonomie politique des États qui, tout compte fait, permet de protéger la santé des populations. En appui à la position de Rawls, Dwyer pose trois devoirs essentiels pour en arriver à une responsabilité politique en matière de justice mondiale en santé : le devoir de ne pas faire de tort, le devoir de reconstruire et le devoir d'assister (Dwyer 2005). Ces devoirs devraient guider les discussions internationales afin de renforcer la lutte contre les injustices politiques globales, dans le but de réduire les inégalités socioéconomiques au niveau international et d'améliorer, de surcroît, la santé des populations des pays à faible et à moyen revenu. Il serait intéressant de prescrire ces devoirs non seulement aux relations internationales impliquant les gouvernements des pays à revenu élevé et des pays à faible et à moyen revenu, mais aussi dans leurs négociations avec les institutions publiques et privées susceptibles d'avoir un impact sur la santé des populations.

Labonté et Gagnon (2010) suggèrent ainsi qu'une diplomatie de la santé mondiale soit mise de l'avant en relation internationale. Celle-ci viendrait poser les questions de santé

mondiale au premier plan des politiques internationales. Le fait de poser les questions de santé mondiale au-devant de la scène des politiques internationales permettrait d'élargir l'intérêt envers la réduction des inégalités en santé mondiale. Par contre, il demeure que l'adoption d'une diplomatie centrée sur les questions de santé mondiale nécessiterait que certaines valeurs clés soient adoptées par l'ensemble des acteurs afin de favoriser l'établissement de priorités dans le développement de politiques en santé mondiale (Ruger 2009). C'est pour cette raison que Ruger propose qu'une théorie de la justice globale en santé soit élaborée, soit la théorie du « mondialisme provincial ». Ruger situe cette théorie entre le cosmopolitisme de Pogge et la théorie de la politique internationale de Rawls. Dans sa théorie, Ruger suggère que le « mondialisme provincial » s'accompagne d'un *partage de la gouvernance en santé* entre les acteurs en santé mondiale, dans le but d'accroître la justice en santé mondiale et non de viser seulement les intérêts nationaux ou privés (Ruger 2012). Un tel partage de la gouvernance en santé serait fondé sur la légitimité et l'efficacité d'une entente consensuelle entre les parties prenantes sur les valeurs morales et éthiques qui justifient la recherche d'une plus grande justice en santé mondiale, telles que l'équité en santé et le respect de la dignité humaine.

Conclusion

Les problèmes associés à la distribution inéquitable de la santé au niveau mondial constituent un sujet excessivement complexe, qui nécessite à la fois une action immédiate de la part des acteurs impliqués en santé et une réflexion poussée sur les enjeux de justice qui y sont liés. Ces enjeux de justice sont le résultat d'inégalités socioéconomiques profondes et d'injustices en politiques internationales qui exacerbent les inégalités en santé entre les nations. L'émergence de nouvelles technologies en santé est susceptible, elle aussi, d'accentuer l'exacerbation des inégalités en santé décrites jusqu'ici. Il importe donc de mener une réflexion de fond sur le type d'enjeux que ces nouvelles technologies soulèvent et le type de gouvernance en santé qui permettra de mieux intégrer les valeurs éthiques propres à l'humanité dans leur développement, telle que la solidarité, l'équité et la justice.

Chapitre 3. Méthodologie

Pour réaliser cette étude, nous avons développé une méthodologie qui nous a permis d'évaluer certains aspects scientifiques, sociaux, globaux, politiques, économiques et éthiques liés au développement de la recherche dans le domaine de la pharmacogénomique. Chacun de ces aspects a été traité dans le cadre d'une analyse spécifique ayant permis de dresser un portrait plus précis de ce que représentent les développements dans ce domaine de recherche et les bénéfices réels qui pourraient en découler pour les populations des pays à faible et à moyen revenu. L'objectif était finalement d'émettre des recommandations quant à la responsabilité en ce qui concerne l'investissement, l'implantation et l'évaluation de ces technologies de pointe dans une perspective de justice en santé mondiale.

Analyse documentaire

La première étape de notre étude consistait à comprendre les promesses sur le plan scientifique, voire médical, qu'offrent les nouvelles technologies en génomique, et particulièrement celles issues de la pharmacogénomique. Afin de mettre en évidence les avantages et les difficultés associés au développement de la médecine et des sciences biomédicales à l'ère de la génomique, nous avons réalisé une brève revue narrative de la littérature à l'aide des moteurs de recherche *PubMed* et *Google Scholar*. La revue de littérature de type narrative permet d'obtenir une perspective large sur un sujet donné, tout en fournissant une description succincte du développement d'une problématique (Green *et al.* 2006). Cette méthode se prêtait ainsi parfaitement à l'étude que nous désirions réaliser. Les termes de recherche choisis pour effectuer notre revue de la littérature comprenaient les mots clés suivants, agencés selon différentes combinaisons : *pharmacogenomics*, *genomic medicine*, *promise*, *ethics*, *development*, *success*, *global health*, et *public health*.

À partir de cette revue de la littérature, nous avons répertorié les promesses et défis principaux soulevés par le développement et l'implantation des technologies issues de la pharmacogénomique dans la littérature. Nous avons eu l'opportunité de corroborer nos

observations de revue littéraire au cours de la 4^e Conférence nationale sur la génomique et la santé publique à Bethesda en décembre 2010. En nous basant sur ces observations, nous avons entrepris une analyse de l'impact que ces technologies peuvent avoir au niveau social en effectuant une évaluation du potentiel de leur application dans le contexte de santé québécois, ainsi que des enjeux éthiques en découlant. Cette évaluation a été réalisée à l'aide du cadre d'analyse développé par Caulfield et ses collaborateurs en 2001 dans le but d'évaluer la justification du financement public de tests génétiques. Ce cadre nous a permis d'évaluer le potentiel social des technologies issues de la pharmacogénomique selon quatre principaux critères : 1) l'acceptabilité; 2) l'utilité; 3) la non-malfaisance; 4) la présence d'un bénéfice clair – à coût raisonnable – pour la population (**Chapitre 4**). Nous avons été seule à contribuer à cette étude et à rédiger l'article présenté au chapitre 4.

Une fois l'analyse de l'impact social au niveau de notre société réalisée, nous avons poursuivi notre étude en effectuant une évaluation de la valeur sociale pouvant être attribuée au développement de la pharmacogénomique pour ce qui est des populations des pays à faible et à moyen revenu. Nous avons basé notre évaluation sur un autre cadre d'analyse, développé, quant à lui, par le groupe de réflexion des Nations Unies sur la génomique et la santé mondiale (2004). Ce cadre d'analyse nous a permis d'évaluer si les technologies issues de la pharmacogénomique répondent aux critères d'implantation des nouvelles technologies présentant un potentiel pour les populations des pays à faible et à moyen revenu, soit : 1) avoir un impact positif (capacité d'amélioration); 2) faire preuve d'adéquation (coût raisonnable, justification sociale et adaptation au contexte social, culturel, politique et de soins de santé); 3) démontrer une capacité de s'intéresser aux problèmes de santé locaux; 4) pouvoir être implantées dans un temps raisonnable; 5) posséder la capacité de réduire l'écart sur le plan des connaissances (amener un avancement des connaissances); 6) apporter des bénéfices indirects (au niveau environnemental ou social, par exemple). Au terme de cette analyse, nous avons conclu que si les promesses de valeur sociale associées au développement de la pharmacogénomique se réalisent, le transfert de ces technologies vers les pays à faible ou à moyen revenu devient alors une nécessité morale (**Chapitre 5**). La revue de littérature, l'analyse et la rédaction initiale de l'article présentant cette étude, inclus au chapitre 5, ont été

effectuées par nous seule. Par ailleurs, M. Williams-Jones a revu, corrigé et participé à la finalisation de l'article qui fut publié dans la revue *Globalization and Health* en 2011.

Étude empirique

À la lumière de cette conclusion, nous avons réalisé une étude empirique afin d'évaluer si les efforts déployés en recherche dans le domaine de la pharmacogénomique entre 1997 et 2010 permettent d'entrevoir des bénéfices pour les populations des pays à faible et à moyen revenu. Cette partie de l'étude consistait à effectuer une analyse exploratoire quantitative et qualitative des publications scientifiques issues du domaine de recherche de la pharmacogénomique. Pour ce faire, nous avons analysé les publications répertoriées dans la base de données *PubMed* sous le vocable *Pharmacogenomics* (*suivi de l'année de publication, c'est-à-dire selon le modèle suivant : Pharmacogenomics 1999*). Une première évaluation quantitative a été réalisée afin d'établir le nombre de publications correspondant à ces termes de recherche entre 1997 et 2012, soit 13 534 articles.

Ce nombre d'articles étant considérable, nous avons poursuivi notre analyse exploratoire en limitant notre recherche aux années 1997 à 2003 et 2010 inclusivement. Notre recherche a permis de sélectionner 3 829 articles que nous avons analysés à l'aide de critères de sélection précis afin d'identifier les recherches à inclure dans notre base de données. Les articles d'intérêt ont été sélectionnés selon les critères d'inclusion suivant : 1) que l'étude effectuée constitue une étude clinique ou populationnelle auprès de participants (patients ou contrôle); 2) qu'elle s'interroge sur au moins un polymorphisme; 3) qu'elle porte sur un phénotype donné ou une pathologie; 4) qu'elle soit en lien avec un médicament ou un traitement spécifique; 5) qu'elle constitue un travail original. Les publications incluses répondaient obligatoirement aux critères 1 et 5, et à au moins deux des critères parmi les critères 2, 3 ou 4. Par ailleurs, les publications constituant un article de type revue de littérature, méta analyse ou étude de cas (moins de 10 participants) ont été automatiquement exclues de notre base de données.

Ces critères de sélection ont permis d’obtenir une vision d’ensemble de la recherche en pharmacogénomique et non de cibler particulièrement la recherche dirigée vers les maladies prédominantes dans les pays à faible ou à moyen revenu. Ce point est important pour notre étude dont le but était de pouvoir observer comment se situe la recherche dirigée vers les besoins en santé de ces populations dans l’ensemble de la recherche effectuée en pharmacogénomique. Notre analyse de la littérature a permis d’inclure 626 articles dans notre étude empirique. Les publications sélectionnées ont ensuite été analysées pour identifier la maladie concernée, la localisation géographique de l’équipe de recherche et l’association de celle-ci à un financement privé (compagnies pharmaceutiques). Ces données nous ont permis de dresser un tableau prospectif du développement de la recherche en pharmacogénomique dans la perspective de justice en santé mondiale que nous avons adoptée. Cette étude, qui se trouve au **Chapitre 6**, a été entièrement réalisée par nous seule, ainsi que la rédaction de l’article initial. Cet article a ensuite été commenté et corrigé par M. Williams-Jones, qui a participé à la rédaction de la version finale.

Les résultats obtenus lors de notre étude empirique nous ont apporté une vision plus complète des bénéfices pouvant être attendus, en termes d’innovations, dans les milieux de la pharmaceutique et de la médecine. Ils ont servi à nourrir notre réflexion éthique concernant les enjeux politiques et économiques associés au développement et à la distribution des technologies émergentes et des médicaments en santé mondiale. En nous inspirant des principales théories et approches de justice en santé mondiale décrites au **Chapitre 2** (Rawls, Daniels, Dworkin, Pogge, Nagel, Miller et Ruger), nous avons basé la discussion de notre thèse (**Chapitre 7**) sur la définition des responsabilités incombant aux différents acteurs en santé mondiale. Cet article d’ordre plus philosophique est le fruit entier de notre réflexion et de notre travail personnel.

Limites

Les limites de notre étude se situent principalement à trois niveaux. En premier lieu, tant la revue narrative de la littérature que l’étude empirique réalisée pour rédiger les articles

aux chapitres 4, 5 et 6 connaissent des limites en ce qui a trait à la disponibilité des articles pertinents. En effet, ces volets de la thèse ont été effectués à l'aide des moteurs de recherche *PubMed* et *Google Scholar* laissant échapper tout un pan de littérature non répertorié dans leurs bases de données respectives. Cette limite à la thèse est importante puisqu'elle n'a pas permis d'avoir accès aux articles qui auront été publiés dans des journaux provenant de pays à faible et à moyen revenu pour lesquels le coût associé à la publication des journaux présents sur *PubMed* les en auraient exclus. D'autres études peuvent aussi avoir été volontairement exclues des moteurs de recherche utilisés. Par exemple, les études réalisées par des compagnies privées ou leurs partenaires sont sujettes à faire l'objet de restrictions quant à leur publication pour des raisons de secret commercial. Il nous aura alors été impossible de les trouver dans nos recherches. De plus, il est excessivement rare que les études dont les résultats sont non concluants soient publiées dans les journaux scientifiques.

Les articles répertoriés au cours de notre étude ne sont ainsi représentatifs que d'une partie des recherches entamées dans le monde en pharmacogénomique pour la période à l'étude. Il en résulte que les résultats compilés dans notre étude empirique ne peuvent tenir compte de l'entièreté des réalités en pharmacogénomique pour les chercheurs provenant des pays à faible et à moyen revenu ou de compagnies privées, incluant les partenaires tenus par des secrets commerciaux. Il en va de même pour les défis et les enjeux soulevés par le développement et l'implantation des technologies issues de la pharmacogénomique que nous avons identifiés à l'aide la littérature. Par ailleurs les moteurs de recherche choisis pour réaliser cette étude sont ceux reconnus par l'ensemble de la communauté des sciences biomédicales comme étant garants des développements et des découvertes dans ce domaine scientifique à l'échelle mondiale. Nous pouvons ainsi dire que les résultats de notre revue narrative de la littérature et de notre étude empirique correspondent à la meilleure possibilité que nous avons d'obtenir une image représentative du contexte mondial de développement de la recherche en pharmacogénomique pour effectuer l'analyse prévue dans cette thèse.

En second lieu, l'étendue et la complexité de la littérature répertoriée dans la base de données *PubMed* pour la période allant de 1997 à 2012 et qui correspondent aux termes de recherche *Pharmacogenomics (suivi de l'année de publication)* nous ont obligé à revoir les

objectifs initiaux de notre étude empirique. Étant donné l'ampleur de ces données, nous avons décidé de concentrer notre étude sur l'analyse des publications pour les années 1997 à 2003 et pour l'année 2010. L'étude empirique que nous avons réalisée est ainsi plus modeste que ce qui avait été initialement prévu, et n'offre pas une vision complète des publications issues de la recherche dans le domaine de la pharmacogénomique jusqu'à ce jour. Par contre, le fait d'avoir choisi ces deux périodes permet de voir quels ont été les premiers intérêts ciblés en pharmacogénomique, l'évolution que ces intérêts ont connue dans le temps et la tendance qui se dessine pour les innovations à venir dans les milieux pharmaceutiques et médicaux. De plus, l'analyse de la source de financement des articles publiés (privée ou non) est limitée par la qualité de l'information fournie sur le site *PubMed* en la matière. Ainsi, nous sommes consciente que le nombre d'études issues de financement privé peut dépasser largement l'évaluation que nous en avons faite, ceci est d'autant plus vrai qu'une partie des études issues des compagnies privées et pharmaceutiques ne seraient tout simplement pas disponibles. Par contre, la faible représentation de ce type de financement dans les données recueillies est tout de même un bon indicateur de l'intérêt que les compagnies pharmaceutiques sont prêtes à afficher envers la pharmacogénomique comme domaine d'innovation et de recherche.

En troisième lieu, la littérature qui traite de la justice en santé mondiale est à la fois vaste, de par le nombre d'articles et de livres sur le sujet, et restreinte, de par les idées fondatrices de ces écrits. De plus, nous avons fait le choix conscient de ne pas nous positionner dans un cadre théorique précis pour notre analyse. De ce fait, nous avons tenté de présenter le plus d'auteurs et de théories possibles dans notre thèse, afin de refléter les courants majeurs de ce domaine. Par contre, il est possible que certains auteurs, que le lecteur considérerait comme importants, ne soient pas présents, ou encore que le traitement que nous avons accordé à certains paraisse insuffisant. Nous sommes consciente de cette limite et réitérons que le but de notre étude n'était pas d'adopter une vision appartenant à une école de pensée précise, mais bien de puiser dans l'ensemble de la littérature pour formuler une réflexion ciblée et originale.

Chapitre 4. La santé à l'ère de la génomique

Avec la fin du XX^e siècle est arrivée un tournant important dans le domaine des sciences biologiques, soit le début de l'ère de la génomique. Celle-ci a pris son envol avec le développement des technologies qui ont permis de séquencer le génome de différents organismes (tels que, entre autres, la bactérie *E. coli*, la levure *Saccharomyces cerevisiae*, le chat domestique et le cochon d'Inde). Au début des années 1990, le grand projet international de séquençage du génome humain, mené par le Human Genome Organisation (HUGO), fut ainsi lancé. Ce projet avait pour but de fournir l'information concernant l'ensemble du génome humain afin de permettre une meilleure compréhension des mécanismes régissant notre organisme. De ce fait, ce projet offrait la promesse de permettre le développement de nouveaux outils biomédicaux (tests diagnostiques, thérapies géniques, nouveaux médicaments) afin d'améliorer la santé humaine.

Après une dizaine d'années de travail par un consortium d'équipes de chercheurs internationales, la séquence complète du génome humain a pu être obtenue (Venter 2001). Ces travaux ont démontré que le génome humain présente une quantité de 20 000 à 25 000 gènes (International Human Genome Sequencing Consortium 2004). L'espoir de pouvoir prédire les mécanismes d'interaction et de régulation de l'organisme à l'aide de diverses nouvelles technologies a alors fait naître de multiples branches « -omiques », telles que la protéomique, la nutrigenomique ou l'épigénomique. Une découverte majeure faite lors du projet du génome humain a été l'identification de plus de 11 millions de polymorphismes affectant un seul nucléotide au niveau de la séquence, que l'on a nommés SNP (*single-nucleotide polymorphisms*) (Frazer *et al.* 2009). La présence de ces polymorphismes peut s'avérer tout à fait silencieuse, c'est-à-dire que ceux-ci peuvent ne rien changer au cadre de lecture ou à la séquence protéique du génome, et ainsi passer complètement inaperçus dans l'organisme. Par ailleurs, ils peuvent aussi fortement influencer les interactions moléculaires intracellulaires, la synthèse protéique et plusieurs autres mécanismes de l'expression et de la régulation des gènes ou des protéines ayant le potentiel d'affecter, de par ce fait, un nombre inconnu de

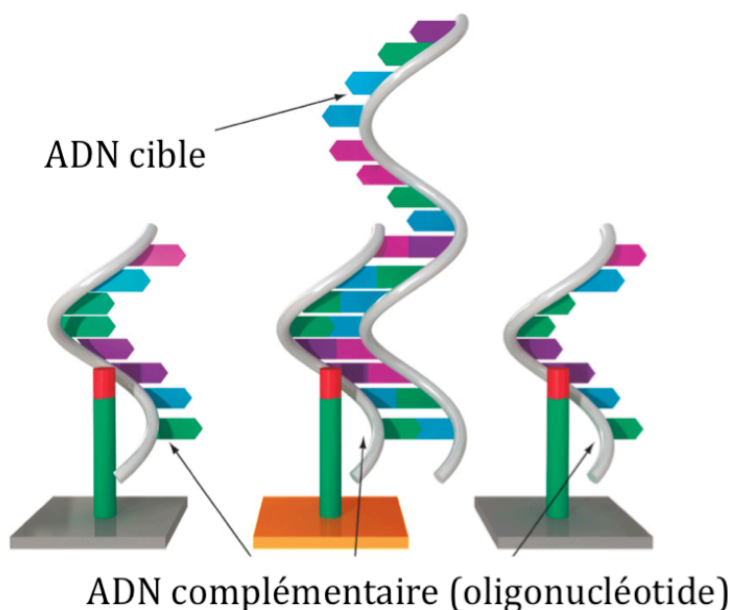
mécanismes moléculaires au sein de l'organisme (Frazer *et al.* 2009; Ginsburg et Willard 2010).

Parmi les mécanismes susceptibles d'être influencés par la présence de SNP se trouve la réponse aux médicaments. L'existence de polymorphismes au sein du génome humain constitue ainsi la base sur laquelle la pharmacogénomique s'est développée, soit la branche -omique qui s'intéresse à la réponse des individus aux médicaments (Liggett 2001). Le terme « pharmacogénomique » est apparu dans le monde scientifique au cours de l'année 1997. Par ailleurs, l'idée que la génétique pouvait avoir une influence sur la réponse des individus aux médicaments n'était pas nouvelle. C'est Archibald Garrold qui, au début du XX^e siècle, a pour la première fois parlé d'individualité chimique, et depuis divers événements ont démontré que la réaction aux médicaments peut varier d'un individu à l'autre (Ozdemir et Lerer 2005). Un exemple classique, dans l'histoire, de la variabilité de la réponse aux médicaments est celui de la thalidomide, qui, dans les années 1960, a provoqué l'apparition de malformations importantes chez les nouveau-nés après l'administration de ce médicament contre les nausées de grossesse à des femmes enceintes au Canada, en Australie et en Europe (Von Moos *et al.* 2003). Depuis, de nombreux autres exemples de variations importantes de la réponse des individus aux médicaments sont survenus, menant parfois au retrait complet des molécules sur le marché, comme ce fut le cas pour le Vioxx (Merck) en 2004 (Merck 2004; Kimmel *et al.* 2005).

L'efficacité relative des médicaments les plus utilisés dans les hôpitaux varierait ainsi de 30 à 70 % (Sadée et Daï 2005). Aux États-Unis, en 1998, une équipe de recherche a évalué à 2 millions le nombre d'hospitalisations et à 100 000 le nombre de morts par année comme conséquences d'une médication inadéquate (Lazarou *et al.* 1998). Dans cette optique, il appert clairement que l'élaboration d'un système rapide et efficace qui permettrait d'évaluer le potentiel d'un médicament pour une population donnée, ou pour un individu spécifiquement, pourrait remédier en partie aux problèmes de médication inadéquate et améliorer la santé générale de cette population. C'est ce que la pharmacogénomique tente de réaliser en utilisant, entre autres, les techniques des puces à ADN et d'analyses bio-informatiques (Jain 2000; Hedgecoe 2003).

La technologie des puces à ADN permet d'identifier rapidement les caractéristiques d'un gène ou d'un segment d'ADN inconnu, ce qui en fait une méthode utile dans l'étude de l'expression génétique à grande échelle (génomique). Cette technique est basée sur la structure en double hélice de l'ADN, dans laquelle chaque brin de l'hélice est complémentaire à son acolyte et tend à favoriser la forme à double brin (Figure 1). Ainsi, lorsque l'on expose une séquence d'ADN simple brin connue, soit déposée sur une puce à ADN, et qu'on lui présente une séquence complémentaire inconnue, celles-ci vont s'apparier pour former une molécule à double brin et permettre de déterminer la séquence exacte de la séquence d'ADN inconnue (Zhong *et al.* 2003). Plusieurs équipes de chercheurs ont compris le potentiel que représente cette nouvelle technologie, et ont mis au point des tests leur permettant d'identifier la nature de certains cancers chez leurs patients ou d'évaluer la susceptibilité de leurs patients à certaines maladies (Chadwick 2011). De plus, lorsque des systèmes d'analyses bio-informatiques à haute performance sont appliqués aux données recueillies par les puces à ADN, il est possible de passer d'une analyse individuelle, basée sur la génétique, à une analyse plus globale, basée sur la génomique.

Figure 1. Principe de base de la technique des puces à ADN



Tiré et modifié de Kurochkin et Borisenko (<http://eng.thesaurus.rusnano.com/wiki/article601>).

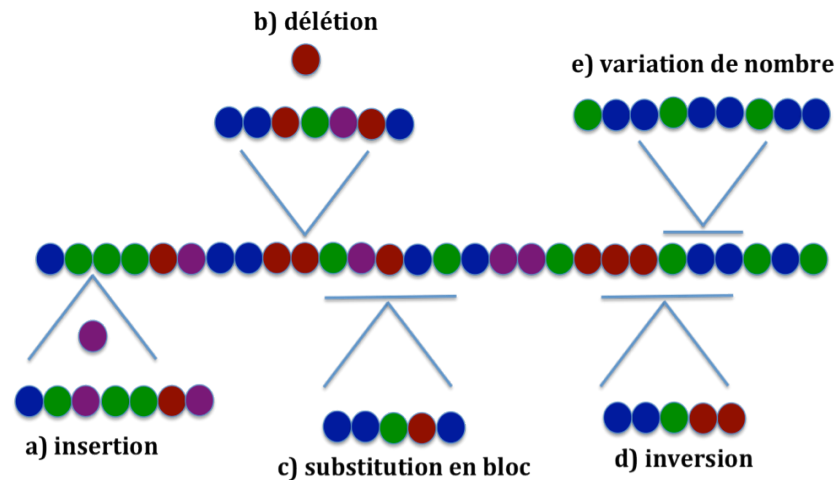
De la théorie à la pratique

L'application des technologies de la génomique dans le traitement des patients semble, de prime abord, très attrayante pour la médecine moderne. C'est ainsi que s'est développée une mouvance vers ce que l'on appelle la médecine personnalisée, c'est-à-dire une médecine à la carte qui vise à répondre à la réalité et aux particularités du patient (Chadwick 2011). Selon le Dr. Turgeon du Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), il y a longtemps que les médecins pratiquent une forme de médecine spécialisée auprès de leurs patients, mais l'intégration des données génétiques dans sa pratique participe à en améliorer les résultats (Besner 2012). Le National Cancer Institute des États-Unis (2011) décrit la médecine personnalisée comme une forme de médecine qui se base sur l'information concernant les gènes, les protéines et l'environnement d'une personne, à des fins de prévention, de diagnostic et de traitement des maladies. Ainsi, bien que la médecine personnalisée ne se limite pas à l'intégration de la génomique (ou la génétique) dans sa conception, le matériel génétique des individus y est perçu comme une source importante d'information médicale. Or, les avancées des dix dernières années dans le domaine n'ont pourtant pas permis d'en faire la panacée annoncée (Chadwick 2011).

Plusieurs raisons peuvent expliquer cet « échec » temporel de la médecine génomique. En premier lieu, il existe différents types de polymorphismes, au niveau du matériel génétique des individus, qui peuvent avoir sur les mécanismes cellulaires un impact similaire à celui des SNP. Frazer et ses collaborateurs (2009) définissent ces polymorphismes comme des variations structurelles de l'ADN. Ils comptent parmi ces variations les insertions ou délétions, les substitutions en bloc, les inversions et les variations en nombre de séquence au sein du génome (Figure 2). Ces polymorphismes étant souvent couplés au sein du génome, il devient extrêmement difficile de déterminer lesquels sont associés à un phénotype donné (Ginsburg et Willard 2010). Par ailleurs, il est rapidement devenu apparent que ce que l'information génomique a apporté à la pratique de la médecine n'est ni plus ni moins que des probabilités quant à ce qu'un déterminant génomique (tel qu'un SNP) soit associé à un certain phénotype (le risque accru de développer un cancer, par exemple) (Offit 2011). Il est donc pratiquement

impossible pour l'instant d'associer sans équivoque un SNP à une maladie donnée ou à une réponse définie pour un traitement donné.

Figure 2. Types de variations pouvant se produire au niveau du génome



L'information génétique, la génomique et l'éthique de la génération 2.0

L'application des technologies issues de la génomique en recherche ou en médecine est aussi garante de l'apparition d'un certain nombre de problèmes d'ordre éthique dans la société. Effectivement, le traitement des données obtenues par ces techniques de criblage à grande ou à petite échelle nécessite un système de classement efficace pour assurer un accès adéquat à l'information recueillie, soit la production de banques de données. À l'heure des technologies numériques, de la conservation de données dans les espaces virtuels et de la socialisation via Internet, la création de telles banques de données peut mener à l'ébranlement de plusieurs principes ou normes de bioéthique. De plus, ces banques sont créés et détenues par une variété d'acteurs dont des compagnies pharmaceutiques, des institutions, des réseaux de chercheurs, ou même des partenariats entre ces catégories d'acteurs, ce qui entraîne diverses questions en matière de droit, de justice et de propriété liées aux banques (Maschke 2005).

Le premier des principes éthiques éprouvés par la création des banques de matériel ou de données génétiques qui vient à l'esprit est celui du respect de la confidentialité (Knoppers 2010). L'information génomique contenue dans une banque de données sert, en premier lieu, aux travaux des chercheurs ou des médecins (travaillant ou non en groupe) l'ayant produite. Puis, dans le cas des banques de données issues d'un financement public, cette information peut être rendue accessible à la communauté scientifique afin de permettre d'autres recherches et innovations (Kaye *et al.* 2009). Il y a de plus en plus de projets de grande envergure qui visent la création de banques populationnelles dans le but ultime de permettre le partage de matériel et de données entre les acteurs de la recherche en santé afin de faciliter la recherche sur les maladies (Staunton et Moodley 2013). Toutes ces banques présentent des défis particuliers quant à la protection de la confidentialité et de la vie privée des individus ayant fourni matériel et information personnelle (Knoppers *et al.* 2012). Afin de protéger la confidentialité de ces personnes, les chercheurs et les médecins ont recours à des méthodes d'anonymisation des données, soit un processus qui permet de dépourvoir les données de toute attache qui pourrait permettre d'identifier ou de retracer l'individu de qui provient l'information (Grouin *et al.* 2009). Dans le cas des banques d'ADN, lequel par sa nature même permet l'identification des individus, l'anonymisation est pratiquement impossible, rendant inapplicable le principe de confidentialité des banques de données (Greely 2007; Homer *et al.* 2008).

L'anonymisation du matériel ou des données présente aussi des limites importantes au niveau éthique puisqu'elle empêche, d'une part le retour d'information aux participants, d'autre part le reconsentement lors d'une utilisation secondaire du matériel ou des données en question, et aussi le retrait du participant à tout moment (Knoppers *et al.* 2012). Plusieurs acteurs préconisent ainsi la dénominalisation du matériel et des données, c'est-à-dire la dissociation des informations nominales par le recours à des codes hautement sécurisés qui permettent un retour éventuel vers le participant, au-delà de leur anonymisation (Knoppers *et al.* 2012; Staunton et Moodley 2013). Afin de pallier aux problèmes de brèche dans la confidentialité des données et les craintes de stigmatisation ou de discrimination qui ont été soulevées à leur propos, les gouvernements et les organisations internationales (par exemple l'UNESCO) ont développé des lois et réglementations régissant l'utilisation des données

issues des banques génétiques à des fins privées (Knoppers 2010). Ainsi, les États-Unis ont élaboré le « Genetic Non-Discrimination Act » (GINA), le « Insurance Portability and Accountability Act Privacy Rule », et le Genomics and Personalized Medicine Act (GPMA) afin de protéger les citoyens de possibles effets adverses du recours à la médecine génétique dans le système de santé (Lee et Mudaliar 2009; Squassina *et al.* 2010; Teagarden et Stanek 2012). Bien que ces réglementations permettent d'assurer une certaine sécurité en matière de confidentialité pour les citoyens, leur application est loin d'être parfaite (Maschke 2005; Teagarden et Stanek 2012). De plus, ce ne sont pas tous les pays qui ont développé ce genre de réglementation faisant varier dans le monde le niveau de protection des individus acceptant de fournir leur matériel génétique ou des informations personnelles (Staunton et Moodley 2013). Cette situation soulève des enjeux de justice globale en matière de sécurité et de protection des renseignements personnels, notamment pour les populations des pays à faible ou à moyen revenu qui sont susceptibles d'avoir des politiques moins contraignantes en matière de partage et d'utilisation du matériel génétique ou des données (Knoppers *et al.* 2012; Staunton et Moodley 2013).

En plus des enjeux éthiques entourant la confidentialité des données, la création de grandes bases de données et leur utilisation secondaire soulèvent des questions sur le plan de la propriété matérielle des données génétiques et du consentement des individus (Joly et Knoppers 2006; Howard *et al.* 2011). *Qu'advient-il de cette information lorsque le chercheur ou le médecin termine son projet ou son traitement? Qui aura le droit d'en faire usage? Dans l'éventualité où l'information obtenue mène à la découverte de médicaments ou à la mise sur pied d'un test diagnostique, dans quelle proportion l'individu ayant fourni l'information est-il propriétaire de certains droits?* Voici quelques questions auxquelles les scientifiques, les bioéthiciens et même certains gouvernements tentent de répondre depuis l'apparition de ces dites banques de données (Deschênes *et al.* 2001; Godard *et al.* 2003; Cambon-Thomsen 2004; Knoppers et Chadwick 2005; Joly et Knoppers 2006; Howard *et al.* 2011). Ces questions sont exacerbées lorsque les dites banques sont créées ou détenues par des compagnies privées, telles que des compagnies pharmaceutiques. Entre alors en ligne de jeu plusieurs enjeux de justice liés au partage et à l'accès aux bénéfices pouvant découler de leur utilisation (Hjorleifsson et Schei 2006).

Il y a une volonté parmi les équipes travaillant sur les grands projets de génomique (tels que le projet international HapMap ou le projet *1000 Génomes*) de voir l'information produite rendue accessible à tous afin d'en maximiser les bénéfices pour la société (Kaye *et al.* 2009). Quelques groupes ont ainsi proposé une façon de gérer l'information dont ils avaient besoin à la population cible ou leur gouvernement afin d'en permettre une utilisation large. Un des premiers grands projets de séquençage populationnel fut celui lancé par la compagnie deCODE genetics en Islande. Dans le cadre de ce projet, le gouvernement islandais s'est entendu avec la compagnie deCODE afin de lui léguer les droits sur l'information génétique qu'elle a obtenue au sein de la population (Bear 2004). Cette compagnie s'est vue critiquée pour le peu de bénéfices apportés à la population, surtout que l'inclusion des données génétiques des islandais leur a été imposée de façon automatique et requiert d'eux une demande de retrait afin de s'en extraire (« *opting-out* ») (Arnason 2004). Pour sa part, le gouvernement anglais s'est déclaré propriétaire de certaines banques de données récoltées au sein de sa population, évitant que des compagnies privées en prennent possession (Winickoff 2007; Yuille *et al.* 2010).

Au Québec, le virage génomique est opéré en grande partie par le projet CARTaGENE. Le but du projet CARTaGENE est de créer une banque génomique populationnelle qui reflète la réalité génétique de la population québécoise. Lors de sa première phase, les chercheurs ont récolté l'ADN et de l'information sur la santé d'environ 20 000 participants. Cette banque génomique a pour objectif de faciliter la recherche sur les déterminants génétiques des maladies au sein de la population du Québec, mais aussi leur lien avec les éléments environnementaux auxquels ils sont exposés. L'équipe de CARTaGENE s'est lancée dans une nouvelle phase de recrutement, qui lui permettra de presque doubler son échantillon d'ADN populationnel (CARTaGENE 2013). Tout comme le gouvernement anglais, l'équipe de CARTaGENE propose à la population québécoise désireuse d'embarquer dans cette aventure génomique une approche participative visant à respecter les considérations de la population face au projet proposé (Knoppers et Chadwick 2005; Avard *et al.* 2009).

Tant la privatisation que la nationalisation de l'information génétique prélevée chez les individus dans le but de l'élargir à des fins d'analyses génomiques entraînent un autre

problème d'ordre éthique, soit pour le respect de la notion de consentement éclairé chez les individus. À partir du moment où l'information génétique prélevée chez un individu devient la propriété d'une compagnie ou d'un gouvernement, comment peut-on conserver le consentement éclairé du participant en question lors de l'utilisation secondaire des données? Faudra-t-il redemander le consentement de l'individu ayant fourni son matériel génétique avant de l'utiliser à d'autres fins? Comment la nécessité d'un nouveau consentement influencera-t-elle la protection de la confidentialité des individus? (Deschênes *et al.* 2001; Cambon-Thomsen 2004; Salvaterra *et al.* 2008)

L'émergence de ces questions en a mené plusieurs à proposer que la confidentialité et le consentement éclairé soient des notions à revoir en génomique. Ainsi, les questions liées au consentement des participants lors de l'utilisation secondaire de matériel génétique ou de données semblent avoir trouvé un *modus operandi* qui permettent d'en minimiser l'impact pour les individus (Knoppers *et al.* 2012). Différents types de consentement peuvent s'offrir aux participants dont le matériel ou les données génétiques contribuent à la création ou à l'enrichissement d'une banque. Il peut s'agir pour certains de donner un consentement ouvert qui permet d'avoir recours à leur matériel ou aux données génétiques dans le cas de recherche présentant des caractéristiques similaires (par exemple, traitant de la même pathologie ou correspondant au même domaine d'étude) (Master et Resnik 2013). Bien que permettant l'utilisation de l'information génétique des individus par un plus large spectre de recherche, ce type de consentement comporte certaines limitations pour les chercheurs.

Alternativement, un consentement large (« *blanket* ») permet aux individus de donner leur approbation pour que les données obtenues à partir de leurs échantillons soient utilisées à plusieurs fins en recherche, même s'ils n'en connaissent pas le but (Chadwick 2011). Le consentement large offre ainsi de plus grandes possibilités aux chercheurs qu'un consentement spécifique ou ouvert. Il risque, toutefois, d'éclipser le caractère éclairé de l'autorisation puisqu'il est difficile, voire pratiquement impossible, pour les chercheurs de prévoir la totalité des recherches pouvant nécessiter le matériel ou l'information génétique détenus (Arnason 2004; Greely 2007). Ce consentement peut tout de même conserver son caractère libre, dans la mesure où les individus impliqués en connaissent l'enjeu (Lunshof *et al.* 2008). La tendance

actuelle serait de combiner les options de consentement pour offrir un consentement en déclinaison (« tiered ») au participant qui lui permet d'en moduler l'application selon son souhait (Master et Resnik 2013).

Les enjeux éthiques entourant la confidentialité des données, la propriété des banques génomiques, le partage des données et le consentement, ainsi que les risques de stigmatisation et de discrimination demeurent vifs à l'heure du développement des technologies issues de la génomique. Comme nous le voyons, plusieurs auteurs se sont penchés et continuent à se questionner sur ses enjeux. Par ailleurs, d'autres enjeux éthiques sont liés au développement de la génomique et plus particulièrement à son application au niveau de la pharmacogénomique. Ces enjeux sont ceux de la justice, de la solidarité et de l'équité en santé.

La justice en santé au cœur de l'application de la génomique

Les technologies émergentes en pharmacogénomique comptent parmi les avancées en génomique qui recèlent le plus grand potentiel pour la santé des individus et des populations. Tel que mentionné en introduction, ces technologies promettent d'influencer la façon dont se font la recherche, le développement et la distribution des médicaments, comme les thérapies connexes. En mai 2007, lors d'une rencontre tenue à Montréal, le comité d'éthique HUGO a émis de nouvelles recommandations concernant le développement et l'application de la génomique (Chadwick 2011). Ces recommandations, regroupées dans la déclaration HUGO sur la pharmacogénomique, touchent aux enjeux de solidarité, d'équité et de gouvernance (HUGO 2007). Le comité d'éthique HUGO y stipule clairement que les enjeux de solidarité et d'équité doivent prendre une plus grande place dans l'analyse des enjeux éthiques liés à la pharmacogénomique. La solidarité puisque les individus, en raison de leur vulnérabilité commune, ont un devoir moral les uns envers les autres en ce qui concerne la santé (HUGO 2007), et l'équité puisque les avancées en génomique, afin d'apporter un bénéfice à la société, doivent être accessibles à tous (HUGO 2007). Les enjeux de justice, de solidarité, d'équité et de gouvernance liés à l'application et au développement de la pharmacogénomique peuvent ainsi être de nature tant nationale que mondiale. D'ailleurs, Knoppers et Chadwick ont décrit

les nouvelles tendances éthiques qui émergent de la génomique comme incluant la réciprocité, la mutualité, la solidarité, la citoyenneté et l'universalité (Knoppers et Chadwick 2005).

Dans un premier temps, nous nous sommes penchée sur certains des enjeux nationaux associés au développement et à l'application de la génomique pour la société québécoise (Olivier 2007). Nous avons utilisé un cadre d'évaluation développé par Caulfield et ses collaborateurs (2001) afin de déterminer la pertinence de l'investissement public dans le développement de la pharmacogénomique et de son intégration dans le système de santé québécois. Nous avons justifié la nécessité de réaliser une telle évaluation par le fait que les choix d'investissements en santé au Québec requièrent que les enjeux éthiques et sociaux liés à l'intégration de nouvelles technologies soient examinés avec soin.

Le financement de la haute technologie dans le système de santé :

Le cas de la pharmacogénomique

Olivier, C. *Les Ateliers de l'Éthique*, numéro spécial Bioéthique 2007, 2(2):15-26.

Résumé

L'exercice d'allocation de ressources en santé, relevant du ministère de la Santé, se voit fortement influencé autant par les besoins variés de la population que par les exigences des intervenants en santé. Quel rôle ces différents intérêts peuvent-ils jouer dans l'intégration de nouvelles technologies dans la distribution des soins de santé? La pharmacogénomique, branche émergente de la pharmacologie intégrant les données issues du projet génome humain au processus de développement du médicament, est perçue comme une technologie qui permettrait de personnaliser la médecine. Son intégration aux processus de développement ou de prescription de médicaments promet de minimiser l'apparition d'effets secondaires néfastes découlant de la prise de médicaments. Serait-il alors judicieux pour le gouvernement du Québec, considérant la conjoncture actuelle d'allocation de ressources, d'investir dans la pharmacogénomique en tant que nouvel outil de développement du médicament ou nouveau mode pronostic de médication pour sa population? Nous aborderons cette question à l'aide de critères de sélection dictés par Caulfield et ses collaborateurs (2001) (Caulfield *et al.* 2001) pour évaluer la pertinence de l'investissement public dans la mise sur pied d'un test génétique, soit l'acceptabilité, l'utilité, la non-malfaisance et la présence d'un bénéfice clair – à coût raisonnable – pour la population. La génomique avoisinant la génétique, ces facteurs s'avèrent applicables dans notre discussion.

Abstract

Health care resource allocation is a complex governmental task involving political decisions that are bound to be influenced by the various needs of the population and the demands of

health professionals. What influence should these different interests have on the integration of new technologies into the health care system? Pharmacogenomics, a new field in the pharmacological sciences that integrates into the drug development process genomic information developed through the Human Genome Project, has been proposed as a technology that promises to make medical practices more personalized. Its integration in drug development or prescription processes could help reduce the risk of adverse drug reactions characteristic of pharmaceutical treatments. Considering the actual allocation of health care resources in Quebec, should the provincial government invest in the integration of pharmacogenomics as a new tool for drug development or drug specification? This question will be addressed using the criteria previously described by Caulfield and colleagues (2001) in order to assess the justification of public financing for genetic testing (Caulfield *et al.* 2001), i.e., moral acceptability, utility, safety and the requirement of a noticeable benefit at an acceptable cost for society. Given the proximity of the fields of genetics and genomics, these criteria are applicable to our discussion.

Introduction

Afin d'offrir les meilleurs services de santé possibles à leur population, les ministères de la Santé se doivent de suivre les innovations dans le domaine médical. Ces innovations peuvent se caractériser par le développement de nouvelles technologies au niveau de l'appareillage utilisé, telle que la robotique ayant permis l'utilisation du robot chirurgical Da Vinci au cours de nombreuses chirurgies à l'hôpital Sacré-Cœur depuis 2003 (Baril 2003), mais aussi par le progrès des sciences biomédicales notamment des biotechnologies. Quel que soit le champ d'origine d'une nouvelle technologie, son intégration dans la pratique médicale s'accompagne généralement d'une augmentation des frais de soins de santé (Bodenheimer 2005). Ainsi, la décision d'intégrer de nouvelles technologies dans la distribution des soins de santé ne peut être prise à la légère et doit prendre en considération l'ensemble des exigences des acteurs de la santé mais aussi des besoins de la population (Lehoux et Williams-Jones 2007).

Parmi les nouvelles technologies découlant de l'innovation dans les biotechnologies, le dépistage de maladie génétique a révolutionné le traitement et le suivi de plusieurs maladies héréditaires. Le dépistage de maladie génétique à des fins de diagnostic pour des maladies telles que l'anémie falciforme, la myopathie de Duchenne ou la maladie d'Huntington figurent parmi les premiers tests génétiques ayant été développés (McCabe 1991). Aujourd'hui, en plus du dépistage de maladies héréditaires monogéniques, les tests de dépistage génétique sont utilisés afin de déterminer la susceptibilité des individus à développer des maladies complexes, tel que le dépistage des allèles BRCA1 et BRCA2 exprimés dans 5 à 10 % des cas de cancer du sein (Williams-Jones et Ozdemir 2007a). En fait, il existe actuellement environ 800 différents tests de dépistage génétique pouvant être utilisés à des fins cliniques (Bioethics Advisory Committee 2005). Ainsi, le dépistage génétique peut s'effectuer dans une variété de contextes : pour confirmer le diagnostic d'une maladie génétique chez un individu, pour identifier les individus porteurs d'une maladie récessive, pour faire la sélection préimplantatoire des embryons, pour effectuer un diagnostic prénatal d'une maladie génétique chez un fœtus, pour prédire l'existence de facteurs génétiques associés à une maladie génétique chez des individus asymptomatiques ou pour le dépistage d'une susceptibilité chez des individus sains (New York state task force on life and law 2000). Chacun de ces types de dépistage génétique se caractérise par ses avantages mais aussi ses implications éthiques et sociales. La considération éthique accompagnant ces tests va du respect de l'autonomie de l'individu jusqu'à l'équité des chances pour l'ensemble des individus d'une même famille ou de la société en général face à la maladie.

Tout comme le dépistage de maladie génétique ou de susceptibilité pour ce type de maladie, le génotypage d'individus à des fins d'études de pharmacogénomique – qui permettrait de cibler les médicaments devant être prescrits aux individus en fonction de leur origine génomique – requiert les mêmes importantes considérations éthiques. Bien qu'il ne soit pas tout à fait défini comment l'information issue d'études de pharmacogénomique pourra être directement utilisée, la transition de l'information génétique à l'information génomique ayant l'avantage de cibler des populations et non des individus spécifiques, promet de faciliter le développement de nouveaux médicaments ou la prescription de médicaments lors de traitements thérapeutiques. Par contre, étant donné que les données de pharmacogénomique se

rapportent à l'information génétique d'un ensemble d'individus, les enjeux éthiques entourant l'intégration d'études de pharmacogénomique sont similaires aux enjeux éthiques décrits pour l'utilisation de tests de dépistage génétique. Ces enjeux comprennent le respect de l'individu, la possibilité de stigmatisation ou de discrimination des individus ou des populations, ainsi que les questions de justice sociale et de justice globale relevant notamment de la propriété intellectuelle sur le vivant ou sur les médicaments et de l'accessibilité aux soins de santé (Moldrup 2002; Lagay 2003). Les questions touchant le respect et la protection de l'individu (ou des individus) face à la stigmatisation et la discrimination se voient généralement réglées en pratique par le respect de la confidentialité des données et/ou de l'information obtenues. Toutefois, lorsqu'il est question d'un groupe d'individus, le respect de la confidentialité peut se voir transcendé par le devoir et la nécessité de disséminer l'information scientifique ce qui complexifie la protection des groupes d'individus ou des populations face à la stigmatisation et à la discrimination. Le passage de l'individuel au populationnel, caractérisant le transfert de l'intérêt biomédical de la génétique à la génomique, entraîne donc l'apparition de nouveaux enjeux éthiques sur lesquels la société devra se pencher.

La pharmacogénomique a été proposée comme une solution à l'important problème de l'apparition d'effets secondaires néfastes (parfois létaux) découlant de la prise de médicaments par les individus. En effet, la prise de médicament lors du traitement de maladies peut entraîner une réponse inattendue chez les individus, que l'on qualifie d'effets secondaires (Nebert 1999). Bien qu'il soit reconnu que de tels effets secondaires peuvent toujours survenir, l'apparition d'effets secondaires plus dangereux chez des individus, pouvant aller jusqu'à la mort chez certains, ne constitue pas un événement souhaitable. En promettant de déterminer l'efficacité d'un médicament pour un groupe d'individus en fonction de données génomiques et de cibler la médication adéquate pour chaque individu en fonction de leur appartenance génomique dans le but de minimiser l'apparition d'effets secondaires néfastes, la pharmacogénomique se présente comme la nouvelle technologie qui permettrait de personnaliser la médecine actuelle (Guttmacher et Collins 2005).

L'idée du développement d'une médecine personnalisée séduit la communauté scientifique appartenant au milieu des sciences biomédicales, particulièrement les compagnies pharmaceutiques, qui croit que le facteur prédominant dans la réponse aux médicaments et le développement de maladies chez un individu donné est son matériel génétique (Gwynne et Heebner 2006). Ainsi, l'intégration d'études de pharmacogénomique, soit dans le but de maximiser le développement de nouveaux médicaments ou dans le but d'orienter la prescription de médicaments aux individus, se voit actuellement proposée par quelques compagnies de biotechnologies ou groupes de recherche en génomique (Phillips 2006), tel qu'illustré par la publication d'un récent article sur le sujet dans *Le Devoir* (Lafleur 2006). Il s'avère donc primordial que la société et ses représentants officiels se penchent sur les différents enjeux pouvant découler de l'implantation de la pharmacogénomique dans le processus médical régulier. Caulfield et ses collaborateurs (2001) ont établi des critères de sélection visant à déterminer si un test de dépistage génétique doit être fourni à la population canadienne via les fonds publics. Étant donné le parallèle qui peut être établi entre le dépistage génétique et le profilage génomique, nous utiliserons ces mêmes critères de sélection dans le présent article afin de déterminer si l'intégration de la pharmacogénomique dans les processus de développement ou de prescription du médicament doit jouir du financement public au Québec.

Selon Caulfield et ses collaborateurs (2001), afin de justifier le recours à un financement public pour l'incorporation d'un test de dépistage génétique dans la pratique médicale, ce test doit répondre à 5 critères essentiels. Ainsi, il devra être reconnu comme étant moralement acceptable, capable d'identifier un facteur génétique, utile, sans méfait et présentant un bénéfice clair – et à coût raisonnable – pour la population. Nous tenterons de répondre à la question posée ci-haut en retenant individuellement les quatre critères de sélection applicables au présent exercice, soit l'acceptabilité, l'utilité, la non-malfaisance et le bénéfice clair, tout en analysant les intérêts des différents acteurs dans le domaine de la santé. La pharmacogénomique s'intéressant à la variabilité de l'expression génétique – dictée par les différences au niveau génomique – qui peut influencer la réponse des individus aux médicaments, nous considérons que le critère de sélection concernant l'identification de facteurs génétiques ne s'applique pas au présent exercice parce qu'il n'englobe pas la

complexité de cette variabilité génétique mais fait plutôt référence à un facteur génétique spécifique. Il faut noter, par ailleurs, que ces critères peuvent être abordés différemment selon que l'on considère la pharmacogénomique comme nouvel outil de développement du médicament ou comme nouveau mode pronostic de médication.

L'acceptabilité de la pharmacogénomique

Afin de pouvoir être qualifié de moralement acceptable, un test de dépistage génétique ne doit pas aller à l'encontre des valeurs de la société dans laquelle il est proposé (Calnan *et al.* 2005). Ainsi, dans le cas d'une femme désirant avoir un enfant malgré son anomalie génétique la rendant porteuse de la dystrophie musculaire congénitale, il est possible de comprendre que le fait d'avoir recours à un test de dépistage génétique préimplantatoire chez l'embryon peut être considéré comme moralement acceptable pour la société. Par ailleurs, il est généralement convenu dans notre société que la réalisation de tests génétiques préimplantatoire pour choisir la couleur des yeux ou le sexe d'un enfant à venir ne peut être considérée acceptable (Caulfield *et al.* 2001). L'acceptabilité de la technique repose donc ici sur le fait qu'une action concrète peut être posée dans le but de prémunir d'un mal réel et immédiat affectant sa santé.

Comme les données obtenues lors d'études de pharmacogénomique concernent un groupe d'individus, elles pourront, d'autre part, plus difficilement mener à une action immédiate et concrète pour un individu donné. Effectivement, l'association de données génomiques avec un phénotype précis s'avère excessivement difficile puisqu'elle ne permet pas une contextualisation de l'information obtenue. Comment, alors, peut-on traiter la question de l'acceptabilité de l'intégration de la pharmacogénomique dans les processus de développement et de prescription des médicaments? Il s'avère que dans la mesure où les études de pharmacogénomique permettent le développement ou la prescription d'un médicament qui peut répondre aux besoins des individus de façon spécifique, éliminant du même coup la possibilité d'apparition d'effets secondaires néfastes chez ceux-ci, cette nouvelle technologie pourrait être considérée comme moralement acceptable. Par contre, afin

que la mise en marché d'un médicament ciblant un groupe d'individus d'appartenance génomique donnée puisse être acceptable et juste socialement, il faudrait favoriser le développement en parallèle d'une alternative à ce médicament pour les autres groupes « génomiques » d'individus (Phillips 2006). C'est-à-dire que les individus appartenant à un groupe présentant une susceptibilité différente au médicament produit devraient pouvoir bénéficier d'un effort de recherche et développement similaire pour le développement d'une alternative adéquate pour eux à ce médicament, et ce, même s'ils font partie d'un groupe correspondant à un marché moins lucratif ou à un groupe de pression moins influent, de façon à minimiser les injustices sociales découlant du processus de développement de médicaments.

Ainsi, la pharmacogénomique devra répondre au principe de justice sociale et de justice globale minimale afin de pouvoir être considérée comme moralement acceptable pour la société impliquée. Comme les processus actuels de production et de distribution du médicament sont déjà responsables de l'accroissement des inégalités en matière de santé dans le monde (Reich 2000), il serait irresponsable de la part d'un gouvernement d'investir dans une technologie dont la principale conséquence serait d'augmenter les injustices sociales au sein de sa population. Il faudra donc s'assurer que la multiplication de médicaments résultant d'une personnalisation de la médecine – suite à l'intégration de la pharmacogénomique dans le processus de développement du médicament – n'entraîne pas une hausse démesurée des coûts pour l'achat de médicaments prescrits. En effet, une augmentation des coûts qui limiterait l'accès d'une partie de la population au traitement médical le plus adéquat pour son génotype invalide la justification d'un financement public de l'incorporation de la pharmacogénomique dans le processus médical régulier. Cette invalidité se situe aux deux niveaux étudiés; en amont lorsqu'il est question du développement de médicaments inaccessibles pour la majorité augmentant le coût individuel et collectif en santé, mais aussi en aval lorsque la prescription de tels médicaments trop dispendieux pour la masse provoque inévitablement l'apparition d'injustices supplémentaires en ce qui a trait à la distribution de la santé.

Par ailleurs, l'association des individus à une prédisposition à certaines maladies ou à une réponse négative à une médication pourrait entraîner une résurgence des notions de races et de racismes dans la société, pouvant directement mener à une stigmatisation ou une

discrimination de ces individus par la société ou par les différents acteurs dans le milieu de la santé. Il est reconnu que la mise en évidence des différences chez les individus a tendance à provoquer un certain degré de stigmatisation et de discrimination de ceux-ci par l'ensemble de la société. Ainsi, une des peurs associées à la dissémination de l'information génétique prédisposant à certaines maladies est l'utilisation de ces données par les compagnies d'assurance. On ne peut nier qu'il est probable que les compagnies d'assurance tentent de discriminer les personnes présentant un risque accru de développer une maladie – ou même dans le cas présent de la pharmacogénomique présentant un risque plus élevé d'effets secondaires néfastes pour une médication donnée pour laquelle il n'y aurait pas d'alternative connue – en augmentant leur prime d'assurance vie ou d'assurance médicaments (Knoppers *et al.* 2004). Afin que l'intégration de tests de pharmacogénomique soit considérée comme moralement acceptable, le gouvernement devra prévoir protéger sa population contre la possibilité de stigmatisation et de discrimination par l'imposition de restrictions quant à la dissémination de l'information obtenue à l'aide de ces tests.

L'utilité de la pharmacogénomique

Pour qu'un test génétique puisse être qualifié d'utile, celui-ci doit pouvoir permettre d'influencer le déroulement du diagnostic ou du traitement d'une maladie génétique (New York state task force on life and law 2000). Par conséquent, l'utilité des tests de susceptibilité génétique à certaines maladies à développement tardif, surtout lorsqu'il est question de maladies complexes, se voit fortement critiquée. Effectivement, en absence de valeurs médicales directes, il devient difficile de justifier la nécessité de réaliser un test de dépistage génétique (Burke 2002). Selon Burke (2002), les tests de susceptibilité aux maladies génétiques ne peuvent servir qu'à titre informatif mais ne possèdent aucune valeur médicale directement applicable – bien qu'ils peuvent mener à un suivi médical plus régulier ou à l'application de mesures préventives par les individus et les professionnels de la santé – contrairement aux tests de dépistages à des fins de diagnostic de maladies génétiques qui vont mener à l'application d'un traitement immédiat.

Les études de pharmacogénomique s'apparentent davantage aux tests de dépistage de susceptibilités génétiques qu'aux tests de diagnostics. Cette similitude peut s'expliquer par le fait que les études de pharmacogénomique se concentrent sur l'identification de la présence de mutations au sein du génome susceptible d'influencer le développement d'une maladie ou l'efficacité d'une médication (Roses 2002). Par contre, il est généralement reconnu que la présence d'une mutation au sein de l'ADN n'est pas garante d'un phénotype prévisible (Hubbard et Lewontin 1996). Ainsi, dans un contexte médical la présence de mutation au sein de l'ADN aura souvent des conséquences imprévisibles puisque toutes les variations dans la séquence du génome, nommées des polymorphismes, ne mènent pas à la modification de l'expression au niveau protéique chez les individus. De plus, l'apparition d'un phénotype associé soit au développement d'une maladie ou à la réponse à certains médicaments peut découler de l'interaction entre diverses protéines ou facteurs génomiques. Cela étant, l'identification d'un polymorphisme dans le contexte d'une réponse à un médicament donné demeure ainsi principalement informative. L'incertitude persistante qui découle de l'identification de ces polymorphismes complexifie donc l'utilisation de ces données génomiques dans le processus de développement mais surtout de prescription du médicament (Gill et Richards 1998). Une interprétation erronée de données génomiques pouvant s'avérer potentiellement dangereuse pour la santé humaine, le caractère utile de la pharmacogénomique comme mode de développement et de prescription du médicament dépendra donc de la sensibilité et de la spécificité des tests qui seront développés.

Par contre, l'implantation de la pharmacogénomique dans la pratique médicale pourrait être considérée utile dans le contexte pharmaceutique, particulièrement en tant que nouveau mode de développement du médicament. En effet, il est proposé par les scientifiques œuvrant dans l'industrie pharmaceutique que la pharmacogénomique permettra de réduire de façon considérable le temps et l'investissement nécessaire au développement d'un médicament (Marshall 1997). En fait, l'utilisation d'études de pharmacogénomique dans les premières phases de développement du médicament aurait pour conséquence de mieux cibler les populations susceptibles de répondre favorablement au médicament en développement. Ainsi, le taux d'échec en phase III de développement des médicaments dû à l'apparition d'effets secondaires néfastes pour un groupe de population génomiquement incompatible avec

ledit médicament en sera grandement diminué. Une telle diminution du taux d'échec faciliterait l'accréditation des médicaments par les organismes de régulations gouvernementaux, comme la Food and Drug Administration ou Santé Canada, et réduirait le coût de développement des médicaments en permettant de réduire la taille des groupes d'individus devant être testés pour leur réponse aux médicaments (Thompson et Meyer 2001). Par ailleurs, le fait de diminuer la taille des groupes d'individus participant aux études cliniques pour la mise en marché d'un médicament pourrait avoir comme conséquence de diminuer l'enregistrement des cas d'effets secondaires desdits médicaments chez les individus et ne s'accompagnerait donc pas nécessairement d'une augmentation de la sûreté des médicaments.

En effet, le rôle de la génétique dans la réponse aux médicaments peut varier de 20 à 95 % selon les maladies et les individus (Evans et McLeod 2003). En fait, les facteurs pouvant influencer la réponse des individus aux médicaments – et même l'impact de la présence de variations au niveau de leur génome – sont multiples et peuvent moduler le rôle que jouera chacun d'entre eux dans l'organisme. Ces facteurs peuvent être de nature génétique mais aussi environnementale, physiologique, sociale ou peuvent découler d'interactions soit médicamenteuses, ou entre ces différents facteurs. À titre d'exemple, il est généralement reconnu que le sexe constitue un facteur déterminant dans la réponse aux médicaments rendant les femmes plus susceptibles à l'apparition d'effets secondaires néfastes que les hommes (Franconi *et al.* 2006). La consommation de médicament constitue donc toujours un danger potentiel pour l'individu puisqu'il est difficile de déterminer qu'elles seront les facteurs parmi ceux mentionnés ci-haut qui provoqueront l'apparition d'effets secondaires néfastes.

Les compagnies pharmaceutiques sont tenues d'enregistrer l'apparition d'effets secondaires découlant de la prise de leur médicament. La majeure partie des effets secondaires d'un médicament se voit enregistrer au cours des essais cliniques caractérisant les différentes phases de développement du médicament (phases I à III) (Corrigan 2002), mais aussi lors du suivi de la phase de mise en marché (phase IV). Ainsi, une mise en marché plus rapide des médicaments entraînera inévitablement un déplacement temporel du suivi et de l'enregistrement des effets secondaires des médicaments vers la phase IV et un transfert de la

responsabilité d'effectuer les déclarations des effets secondaires aux médecins, pharmaciens et patients; ce qui est susceptible de diminuer le nombre de cas d'effets secondaires rapportés (Corrigan 2002). Effectivement, nombre d'effets secondaires découlant de la prise de médicaments pourraient se voir assimiler à la progression de la maladie chez l'individu par les patients et les professionnels de la santé et ne seraient, par conséquent, pas déclarer par ceux-ci. D'ailleurs, une étude réalisée en 1993 avait permis de démontrer que, malgré la déclaration de réactions non désirées découlant de la prise de médicament par des patients dans un hôpital britannique, les médecins n'enregistraient que rarement ces réactions en tant qu'effets secondaires dans le dossier médical de leurs patients (Cook *et al.* 1993). Dix ans plus tard, la situation ne semblait pas avoir changé puisque une situation similaire a pu être décelée à propos de l'utilisation d'antidépresseurs (Medawar et Herxheimer 2003) qui depuis a été associé avec une augmentation des risques de suicide chez les patients (Rubino *et al.* 2006). De plus, ce phénomène de manquement au report d'effets secondaires dû à la prise de médicament est d'autant plus susceptible de survenir dans le cas de médicaments vendus sans ordonnances, ce parce qu'il repose sur la détection d'effets secondaires néfastes par les pharmaciens ou les patients n'ayant pas nécessairement le bagage de connaissances médicales leur permettant de les déceler. Dans cette éventualité, la distribution de médicaments sans ordonnances en fonction de caractéristiques génomiques des individus pourrait s'avérer dangereuse pour la population.

La non-malfaisance de la pharmacogénomique

La question de la sûreté des médicaments porte la réflexion vers le troisième critère de sélection que devrait respecter l'implantation de la pharmacogénomique dans les processus de développement et de prescription du médicament afin de bénéficier d'un financement public, soit la non-malfaisance. Effectivement, la non-malfaisance se réfère à l'absence de mal provoqué à autrui. Elle est donc souvent associée au principe de bioéthique de bienfaisance (Durand 1999). Ce critère de sélection fait appel à la notion du respect de la vie et de la qualité de cette vie. Ainsi, une technologie – ou l'application de celle-ci – qui ne respecterait pas la vie ou la qualité de vie des individus ciblée par elle, et ce en provoquant un

certain mal chez ceux-ci, ne pourrait être considérée comme adéquate pour une société. Par exemple, en provoquant une augmentation des coûts des médicaments par la multiplication des produits sur le marché, le recours à des études de pharmacogénomique pourrait avoir comme résultat de diminuer la qualité de vie des individus en réduisant leur accès aux soins. Le rôle des gouvernements étant de protéger leur population, il serait donc injustifié pour le ministère de la Santé d'investir dans une technologie ayant le potentiel de brimer ses individus. Les notions de bien et de mal étant variables en fonction des personnes concernées, il faut donc déterminer dans quelle mesure l'application d'une technologie comme la pharmacogénomique peut respecter le principe de non-malfaisance pour l'ensemble des acteurs en santé.

Du point de vue des compagnies pharmaceutiques et de biotechnologie, l'implantation de cette technologie dans le processus médical régulier respecterait le principe de non-malfaisance puisque le recours de façon courante aux études de pharmacogénomique multiplierait la demande pour ce type de services offerts par les compagnies de biotechnologie, tant lors du développement de nouveau médicament (profilage génomique) que lors de la prescription de médicaments (tests dépistage génomique), rendant par là même ces compagnies économiquement viables. Comme le domaine de la biotechnologie est un domaine d'importance sur le marché du travail québécois, la justification de leur existence par la demande publique aurait des retombées positives pour l'ensemble de la société (Lafleur 2006). En fait, le Canada se classerait au second rang mondial dans le domaine des biotechnologies justifiant que le gouvernement avantage l'investissement dans ce domaine (Watson 2001). De plus, le ciblage de la médication en fonction des données génomiques d'une population permettrait de maximiser l'utilisation de médicaments, en développement ou sur le marché, en augmentant la tolérance des individus et la durée de vie de certains médicaments (Thompson et Meyer 2001).

Ajoutons que dans la mesure où l'utilisation de tests de pharmacogénomique tiendrait la promesse de personnaliser la médecine et d'éliminer des effets secondaires néfastes découlant de la prise de médicaments par les individus, celle-ci concorderait avec le principe de non-malfaisance envers la population québécoise. Par contre, il est pratiquement impossible

de garantir que la prise de médicament pourrait être exempte de tous risques. Ainsi, une fausse représentation de sûreté des médicaments résultant d'une personnalisation de la médication, se voyant dès lors prescrite en fonction d'une appartenance génomique, pourrait avoir des effets néfastes pour la population. En effet, un sentiment indu de sécurité chez les individus face au danger potentiel inhérent à toute prise de médicament pourrait entraîner une augmentation de l'ordonnance de médicaments par les médecins et conséquemment de la consommation des médicaments par la population. Étant donné que la réponse aux médicaments par les individus est aussi modulée par un ensemble de facteurs environnementaux, sociaux, physiologiques et par des interactions médicamenteuses possibles, il est difficile de prédire de façon précise quelle sera la réponse d'un individu à un médicament (Temple 2001). Cette dernière observation est d'autant plus véridique que la réponse d'un même individu à un médicament donné peut varier dans le temps. Ainsi, la personnalisation de la médecine pourrait avoir des conséquences n'ayant pas été envisagées par la communauté scientifique du milieu biomédical, accentuant le danger ayant trait à la prise de médicaments en créant un faux sentiment de sécurité face aux médicaments chez la population et les médecins les prescrivant.

Le bénéfice clair – à coût raisonnable – apporté par la pharmacogénomique

Le dernier critère de sélection auquel l'implantation de la pharmacogénomique dans le processus de développement et de prescription du médicament devrait répondre pour pouvoir bénéficier d'un financement public est qu'elle se doit d'apporter un bénéfice clair pour la population et à coût raisonnable pour la société. Au cours des points précédents, certains bénéfices de cette nouvelle technologie ont été exposés. Nous avons vu que le recours aux tests de pharmacogénomique pour le développement de nouveaux médicaments ou la prescription de médicaments pourrait permettre de personnaliser la pratique de la médecine. Or, on associe souvent une minimisation de l'apparition d'effets secondaires néfastes découlant de la prise de médicament à la personnalisation de la médecine. Sachant que ces effets secondaires sont responsables d'un fort taux de morbidité et de mortalité, allant jusqu'à 106 000 décès et plus de 2 millions d'hospitalisations par années aux États-Unis (Lazarou *et al.* 1998), une personnalisation de la médecine paraît souhaitable pour la société. Les données

de Santé Canada confirment qu'il y aurait eu, au Canada, au-delà de 10 000 cas d'effets secondaires importants rapportés en 2004, dont 4 % aurait mené à des décès. La société pourrait donc tirer un bénéfice clair de l'application de cette personnalisation de la médecine. Mais, combien coûterait à la société l'inclusion des tests de pharmacogénomique dans les processus de développement et de prescription des médicaments?

La mise en évidence de la présence de polymorphismes au sein du génome des individus pour une région donnée a permis le développement de la pharmacogénomique. Le type de polymorphisme le plus commun au sein du génome se caractérise par la présence d'une variabilité affectant un nucléotide unique dans la séquence génomique donnée (SNP) (Liggett 2001). Tel que mentionné précédemment, ces mutations pouvant se trouver ou non dans une séquence codant pour une protéine vont donc avoir un effet variable sur l'expression des gènes des individus. Comme les polymorphismes localisés dans une même région génomique peuvent être transmis en bloc de génération en génération, un projet d'identification et de séquençage de l'ensemble des SNP chez l'humain (projet HapMap) a été lancé en parallèle au projet de séquençage du génome humain (International HapMap Consortium 2003). La caractérisation des SNP identifiés par le projet HapMap a pour but de fournir une banque de marqueurs génomiques qui faciliterait le séquençage de région génomique pour l'identification de polymorphismes pouvant être associé avec une maladie donnée ou la réponse à un médicament donné (International HapMap Consortium 2005). Ces SNP marqueurs sont utilisés afin de repérer notre positionnement physique sur le génome lors du séquençage de région génomique. Ainsi, pour séquencer un polymorphisme unique il est nécessaire de réaliser le séquençage d'une région génomique comprenant des centaines de nucléotides.

Le coût évalué pour le séquençage d'un polymorphisme unique se situait à 3 \$ en 2001 mais devrait pouvoir être optimisé à 5 ¢/polymorphisme d'ici 2010 (Thompson et Meyer 2001). Par contre, il faut noter que même à un coût minimal de 1 ¢/polymorphisme, le séquençage d'un nombre de 100 000 polymorphismes pour un individu représente un coût de 1 000 \$. Comme il a été estimé qu'afin de pouvoir réaliser des associations génomiques il est nécessaire de séquencer 100 000 polymorphismes par individu, ce coût est représentatif de la

réalité pouvant se présenter lors du développement de nouveaux médicaments (Issa 2002). Par ailleurs, le coût de génotypage d'une région donnée, comprenant quelques marqueurs génomiques permettant la mise en évidence de polymorphismes chez un individu, s'établirait actuellement entre 500 \$ et 2 000 \$ en fonction de la taille de la région génomique devant être étudiée pour une maladie ou une médication donnée (Phillips 2006). Sachant que de tels coûts pourraient être nécessaires pour chaque individu nécessitant la prescription de médicament, il est possible d'imaginer que l'implantation de cette technologie dans le processus de prescription de médicament pourrait rapidement engendrer une augmentation importante des coûts en soins de santé. Par contre, puisque les études de pharmacogénomique pourraient dans certains cas réduire la quantité de médicaments devant être consommés par un individu et, conséquemment, les coûts reliés à la médication – comme dans le cas des personnes souffrant de troubles cardiaques ou de cancer qui se voient prescrire plusieurs médicaments afin de stabiliser leur état de santé – le recours à cette technologie pourrait alors s'avérer bénéfique pour ceux-ci.

Considérant que le développement de médicament basé sur une appartenance à un groupe génomiquement défini aura certainement pour effet – tel que vu précédemment – de multiplier la quantité de médicaments en développement (Coats 2000), il est possible d'envisager que cette multiplication des produits entraînerait une augmentation de la compétition dans le marché pharmaceutique, ce qui pourrait s'avérer à court terme bénéfique pour le consommateur qui verrait les prix des médicaments déjà sur le marché diminué. Par contre, il est plus réaliste – sachant qu'un coût d'environ 300 millions \$ est associé au développement et à la mise en marché d'un nouveau médicament – d'envisager que la multiplication des médicaments en développement entraînera probablement des coûts de vente élevés pour les nouveaux médicaments lors de leur mise en marché afin d'assurer une rentabilité aux compagnies ayant investi dans leur développement. Une telle augmentation des coûts aura donc, à moyen terme, comme conséquence d'accentuer les difficultés d'accès aux nouveaux médicaments dans les populations pauvres, et ce, autant au Québec que dans les pays en voie de développement. Comme il est difficile de faire admettre un nouveau médicament sur la liste des médicaments couverts par les assurances – ou sur la liste des médicaments essentiels pour les pays en voie de développement – il est probable que lors de la

mise en marché de médicaments ciblant un groupe d'individus d'appartenance génomique donnée leurs coûts les rendent inaccessibles pour une bonne proportion de la population.

La question qu'y se pose alors est : serait-il justifiable de favoriser une augmentation des coûts associés aux médicaments tout simplement pour augmenter la quantité de médicaments permettant de cibler une même maladie? Actuellement, l'industrie pharmaceutique se caractérise par le développement de nouveaux médicaments ciblant les mêmes problèmes médicaux (« me-too drugs ») dans le but précis de maximiser les profits des compagnies via la protection offerte par l'attribution de nouveaux brevets sur ces produits permettant aux compagnies pharmaceutiques de prolonger leur exclusivité de distribution sur le marché, mais augmentant du même coup les inégalités sociales relatives à l'accessibilité aux soins de santé (Ozdemir et Williams-Jones 2006a). D'ailleurs, l'attribution de brevets par les gouvernements aux compagnies pharmaceutiques pour de nouveaux médicaments constitue une excellente opportunité pour ce dernier d'exercer un pouvoir sur la médication offerte à sa population. Au Canada et au Québec, les médicaments étant en partie couverts par les fonds publics, il serait dans l'intérêt du gouvernement – et de la population – de promouvoir le développement de nouveaux médicaments avantageux pour tous, soit par leur rentabilité ou leur caractère innovateur. Ainsi, sachant que l'intégration de tests de pharmacogénomique dans le processus de développement du médicament aura pour résultat de faciliter la production des « me-too drugs », le gouvernement québécois devrait émettre des conditions de production de médicament permettant d'augmenter l'accessibilité aux médicaments découlant de cette technologie s'il désire s'embarquer dans l'aventure génomique.

Recommandations et conclusion

Malgré la promesse d'un avantage médical pouvant résulter de l'intégration de tests de pharmacogénomique dans les processus de développement et de prescription du médicament, il semblerait que cette technologie ne rencontre pas présentement les critères de sélection justifiant un financement public tel qu'énoncé par Caulfield et ses collaborateurs (Caulfield *et al.* 2001). Effectivement, le recours à ces tests de pharmacogénomique ne rencontre pas le

critère d'acceptabilité puisqu'il pourrait en découler un accroissement des injustices sociales en santé, ainsi qu'une possibilité de stigmatisation ou de discrimination des individus – ou des populations – identifiés comme potentiellement prédisposés à certaines maladies ou à l'apparition d'effets secondaires néfastes lors de traitements médicaux.

D'autre part, bien que l'intégration de tests de pharmacogénomique dans le processus médical régulier puisse s'avérer utile pour les compagnies pharmaceutiques et de biotechnologie principalement dans le processus de développement de nouveaux médicaments, son utilité potentielle pour la population en général notamment lors du pronostic de médication pour un traitement thérapeutique demeure incertaine. Cette incertitude a deux origines, la première étant le caractère imprévisible de l'expression phénotypique d'un polymorphisme et la seconde étant la complexité génique des maladies communes. Ces deux phénomènes constituent la principale barrière à l'intégration de la pharmacogénomique dans le processus de développement du médicament (Horrobin 2000). En fait, puisque l'expression des polymorphismes est imprévisible et que les maladies communes sont souvent associées à de multiples gènes, l'utilisation de cette technologie – basée sur des données génomiques – dans le développement de nouveaux médicaments pourrait porter atteinte à la sécurité des individus en augmentant indûment leur confiance et celle des médecins face à la prise de médicament dans un contexte de médecine personnalisée. Cette technologie, en créant un sentiment de sécurité biaisé face aux médicaments qui se verraient prescrits, pourrait ainsi entraîner l'apparition d'effets secondaires néfastes chez un plus grand nombre d'individus. Une telle atteinte à la sécurité des individus nous révèle que l'implantation de la pharmacogénomique ne permettrait par conséquent pas de répondre au troisième critère de sélection décrit par Caulfield et ses collaborateurs en 2001, la non-malfaisance.

Avec l'intégration de la pharmacogénomique dans le processus médical, on assisterait donc à un transfert de la problématique du manque de spécificité des médicaments « Blockbusters » à une problématique d'une trop grande spécificité des nouveaux médicaments ciblant un groupe d'appartenance génomique réduisant les possibilités de leur distribution. Il faudra donc que les compagnies pharmaceutiques multiplient les efforts afin de développer des médicaments pouvant répondre à la panoplie de réalités génomiques,

multipliant du même coup la quantité de médicaments disponibles sur le marché. Bien que l'implantation de tests de pharmacogénomique dans les processus de développement et de prescription du médicament pourrait s'avérer dès lors économiquement bénéfique pour les industries pharmaceutique et biotechnologique via un accroissement de leur part de marché, elle pourrait se traduire par une augmentation de la prescription de médicaments par les médecins et conséquemment une augmentation des coûts des soins de santé pour la société. Dans l'éventualité où l'implantation de cette nouvelle technologie provoquerait la multiplication des médicaments présents sur le marché et une augmentation de la prescription de médicaments par les médecins, il n'est donc pas clair que celle-ci représenterait un bénéfice pour l'ensemble de la société.

En fait, la multiplication de médicaments visant une même maladie pourrait avoir comme conséquence d'augmenter le coût de ces médicaments et de diminuer l'accessibilité aux médicaments pour les populations pauvres. Ainsi, afin de représenter un bénéfice clair pour la société, il faudrait que les nouveaux médicaments issus de la pharmacogénomique entraînent réellement une diminution importante des effets secondaires néfastes chez les individus ou qu'ils permettent de diminuer la charge physiologique et économique des individus souffrant de maladies chroniques en diminuant la quantité de médicaments devant leur être prescrits. De plus, l'intégration de cette nouvelle technologie coûtant au bas mot – et uniquement pour le profilage génomique – un minimum de 1 000 \$ par individu, elle s'avère représenter encore un investissement trop important pour un ministère de la Santé dont la plus grande partie de la population ne souffre pas de maladies chroniques nécessitant un investissement excessif dans les médicaments.

Pour permettre à cette nouvelle technologie de rencontrer les critères de sélection exposés en introduction, certaines recommandations peuvent être faites. Ainsi, pour que leur implantation respecte les valeurs sociétales de justice, d'ouverture et de tolérance, les tests de pharmacogénomique devraient être limités au processus de prescription de médicament tant qu'une alternative adéquate de médication ne puisse être proposée aux individus ayant une prédisposition négative aux médicaments existants sur le marché. De plus, des mesures devraient être établies qui assureraient la protection de la confidentialité des données obtenues

lors des tests de pharmacogénomique dans le but de minimiser la possibilité de stigmatisation ou de discrimination des individus ou des populations. D'autres mesures devraient être instaurées pour conscientiser les médecins et la population au risque que la prise de médicaments comporte.

De plus, sachant que le gouvernement du Québec vient d'annoncer le dégel des coûts des médicaments couverts par le régime public d'assurance mais ne couvrira pas des hausses de coûts supérieures au taux d'inflation (environ 2 % pour 2007), il est possible de prévoir qu'une hausse des coûts des médicaments devra être pris en charge par les consommateurs (Horrobin 2000). Ainsi, un contrôle des prix des nouveaux médicaments devrait être mis en place par le gouvernement pour garantir à la population une meilleure accessibilité aux nouveaux médicaments. Afin de minimiser la hausse potentielle des coûts des nouveaux médicaments développés pour des maladies déjà soignées avec des médicaments existants, un contrôle accru des droits de propriété intellectuelle attribués pourrait être mis sur pied. Notamment, un effort pourrait être fourni qui stimulerait le développement de médicament pour les populations ou les maladies n'étant pas ciblées dans le contexte présent de médication.

En bref, il ne serait pas justifié dans le contexte actuel que le ministère de la Santé du Québec investisse les fonds publics dans la pharmacogénomique en tant que nouveau mode de développement et de prescription du médicament. Par contre, cette technologie étant émergente et son mode d'utilisation toujours indéfini, un investissement dans la recherche scientifique qui permettrait d'améliorer son potentiel se verrait justifié. Ainsi, il se peut que, suite à l'application des recommandations ci-haut, l'intégration de certains tests de pharmacogénomique dans le processus médical régulier soit motivée; d'autant plus qu'ils pourraient réellement participer à réduire la morbidité et la mortalité associées à la prise de médicaments dans certains cas. Toutefois, tout comme pour les tests de dépistage génétique, il est peu probable que la totalité des tests de pharmacogénomique répondent aux critères justifiant un financement public.

Remerciements

La réalisation de ce texte n'aurait pas pu être possible sans les commentaires judicieux de L. Dansereau et B. Williams-Jones, que je remercie sincèrement pour leur précieuse contribution. Je remercie aussi M. St-Pierre pour les nombreuses relectures.

Références

Baril, D. **Un robot chirurgical révolutionnaire. Le premier robot chirurgical Da Vinci au Canada est entré en fonction à l'Hôpital du Sacré-Cœur.** *Forum* 2003, **30** avril.

Bioethics Advisory Committee. *Genetic testing and genetic research*. Singapore; 2005.

Bodenheimer, T. **High and Rising Health Care Costs. Part 3: The Role of Health Care Providers.** *Ann Intern Med* 2005, **142**(12_Part_1):996-1002.

Burke, W. **Genetic testing; a review.** *New England Journal of Medicine* 2002, **347**(23):1867-1875.

Calnan, M., D. Montaner and R. Horne. **How acceptable are innovative health-care technologies? A survey of public beliefs and attitudes in England and Wales.** *Social Science & Medicine* 2005, **60**:1937-1948.

Caulfield, T.A., M.M. Burgess, B. Williams-Jones *et al.* **Providing genetic testing through the private sector: A view from Canada.** *ISUMA:Canadian Journal of Policy Research* 2001, **2**(3):72-81.

Coats, A.J.S. **Pharmacogenomics: Hope or Hype?** *Intl. J. of Cardiology* 2000, **76**:1-3.

Cook, M., A. F. and R. E. **Adverse drug reactions: who is to know?** *British Medical Journal* 1993, **307**:481-482.

Corrigan, O.P. **A risky business: the detection of adverse drug reactions clinical trials and post-marketing exercises.** *Social Science & Medicine* 2002, **55**(3):497-507.

Durand, G. *Introduction générale à la bioéthique: histoire, concepts et outils*. Montréal: Fides; 1999:208-223.

- Evans, W.E. and H.L. McLeod. **Pharmacogenomics- Drug disposition, drug targets, and side effects.** *New England Journal of Medicine* 2003, **348**(6):538-549.
- Franconi F., B.S., L. Steardo and V. Cuomo. **Gender differences in drug responses.** *Pharmacol Res.* 2006, **Nov. 6.**
- Gill, M. and T. Richards. **Meeting the challenge of genetic advance.** *BMJ* 1998, **316**(7131):570.
- Guttmacher, A.E. and F.S. Collins. **Realizing the promise of genomics in biomedical research.** *JAMA* 2005, **294**(11):1399-1402.
- Gwynne, P. and G. Heebner. **Pharmacogenomics: The path toward personalized medicine.** *Science* 2006.
- Horrobin, D.F. **Innovation in the pharmaceutical industry.** *Journal of the Royal Society of Medicine* 2000, **93**:341-345.
- Hubbard, R. and R.C. Lewontin. **Pitfalls of genetic testing.** 1996, **334**(18):1192-1194.
- Issa, A.M. **Ethical perspectives on pharmacogenomic profiling in the drug development process.** *Nature Reviews Drug Discovery* 2002, **1**:300-308.
- Knoppers, B.M. *et al.* **Réflexion sur la génétique et l'assurance vie au Canada.** *Canadian Medical Association Journal* 2004, **170**(9).
- Lafleur, C. **Génomique- Le futur est parmi nous.** *Le Devoir* 2006.
- Lagay, F. **Pharmacogenomics: Revolution in a Bottle?** 2003. [<http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/7459.html>]
- Lazarou, J., B.H. Pomeranz and P.N. Corey. **Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies.** *JAMA* 1998, **279**(15):1200-1205.
- Lehoux, P. and B. Williams-Jones. **Mapping the integration of social and ethical issues in health technology assessment.** *Intl. J. of technology assessment in health care* 2007, **23**(1):1-8.
- Ligget, S.B. **Pharmacogenetic applications of the Human Genome project.** *Nature Medicine* 2001, **7**(3):281-283.

- Marshall, A. **Getting the right drug into the right patient.** *Nature Biotechnology* 1997, **15**:1249-1252.
- McCabe, E.R. **Genetic screening for the next decade: application of present and new technologies.** *Yale J. Biol. Med.* 1991, **64**(1):9-14.
- Medawar, C. and A. Herxheimer. **A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine.** *International Journal of Risk & Safety in Medicine* 2003, **16**:5-19.
- Moldrup, C. **Medical technology assessment of the ethical, social, and legal implications of pharmacogenomics. A research proposal for an Internet Citizen Jury.** *Intl. J. of technology assessment in health care* 2002, **18**(3):728-732.
- Nebert, D.W. **Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist?** *Clinical Genetics* 1999, **56**:247-258.
- Ozdemir, V. and B. Williams-Jones. **Democracy unleashed- Unpacking the tooth fairy in drug industry R&D.** *Nature Biotechnology* 2006, **24**:1324-1326.
- Phillips, M. *Pharmacogenomics: Advanced healthcare for the future.* Université de Montréal, Département de pharmacie; 2006.
- Reich, M.R. **The global drug gap.** *Science* 2000, **287**:1979-1981.
- Roses, A.D. **Genome-based pharmacogenetics and the pharmaceutical industry.** *Nature Reviews Drug Discovery* 2002, **1**:541-549.
- Rubino, A. *et al.* **Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine, and dothiepin: retrospective cohort study.** *British Medical Journal* 2006, **Dec. 12.**
- Temple, L.K.F. *et al.* **Essays on science and society: Defining Disease in the Genomics Era.** *Science* 2001, **293**(5531):807-808.
- The International HapMap Consortium. **The International HapMap Project.** *Nature* 2003, **426**:789-796.
- The International HapMap Consortium. **A haplotype map of the human genome.** *Nature* 2005, **437**:1299-1320.

The New York state task force on life and law (Editor). *Genetic testing and screening in the age of genomic medicine*. Albany, NY; 2000:1-47.

Thompson, J. and J. Meyer. **Pharmacogenomics: Myths, misconceptions, and unanswered questions**. *icspub* 2001, Editor's Page:5-6.

Watson, P. **The biotechnology job outlook in Canada**. *Nature Biotechnology* 2001, **19**:489-490.

Williams-Jones, B. and V. Ozdemir. **Challenges for Corporate Ethics in Marketing Genetic Tests**. *Journal of Business Ethics* 2007. Advance online publication: DOI: 10.1007/s10551-006-9299-7.

Conclusion

Les découvertes et les avancées en génomique offrent la promesse de voir la pratique de la médecine se transformer de façon significative. Cette transformation laisse présager le développement d'une médecine plus personnalisée, qui vient intégrer l'ensemble des éléments constitutifs des individus dans la définition de leurs besoins en santé et en thérapeutique. Parmi ces éléments l'on compte l'information génétique et la prédisposition génomique (par exemple les SNP), mais aussi tout le bagage environnemental et social. Elle fait ainsi poindre le rêve de voir naître une médecine plus proactive et préventive, qui contraste avec le modèle épisodique et réactif que nous connaissons actuellement (Ginsburg et Willard 2010).

De telles modifications nécessitent la cueillette et la conservation de données individuelles qui peuvent être très sensibles (telles que les séquences génomiques), et donc de nombreux enjeux éthiques émergent avec le développement des technologies de la génomique. Le présent chapitre a permis de discuter rapidement de plusieurs de ces enjeux, tels que ceux concernant la confidentialité, la propriété ou le partage des données. Il a aussi permis de souligner les risques associés à la conservation et à l'utilisation de ce type de données, et ce, à une époque où l'Internet et les technologies numériques redéfinissent notre relation avec la vie privée et la confidentialité. Bien que ces enjeux éthiques soient importants, ils ne constituent pas le cœur des enjeux que cette thèse souhaite approfondir.

Ce sont les enjeux de justice, de solidarité et d'équité en santé liés au développement de la pharmacogénomique que la présente thèse désire explorer. Ces enjeux ont des répercussions au niveau de l'application tant nationale que mondiale des technologies issues de la pharmacogénomique. Dans un premier temps, ce chapitre a résumé les enjeux pouvant découler du financement de l'intégration des technologies de la pharmacogénomique dans le système de santé québécois (Olivier 2007). La discussion entamée a questionné, entre autres, le bien-fondé qu'il y a en société de favoriser le développement de médicaments plus dispendieux pour un petit groupe de la population. *Jusqu'à quel point est-ce la responsabilité globale de la société de financer de telles avancées quand il existe possiblement des alternatives thérapeutiques disponibles moins personnalisées certes, mais moins coûteuses?*

Le contexte social et scientifique du Québec a changé depuis que nous avons effectué cette évaluation en 2007, notamment en ce qui concerne la place accordée aux technologies issues de la génomique et à la médecine personnalisée. De plus, certaines avancées dans le domaine ont transformé les enjeux liés à leur implantation dans un système de santé public. Il importe donc de revoir certains des arguments soulevés dans l'article précédent à la lumière des nouvelles données disponibles. Un point qui nous apparaît important est le fait que la discussion concernant le développement des technologies et des connaissances issues de la génomique a pris une nette teinte vers le potentiel en santé publique que ces technologies présentent (Berg *et al.* 2011; Khoury *et al.* 2011; Brand *et al.* 2008). Il est donc à dire que le discours sur la médecine personnalisée s'est, peu à peu, éloigné de la vision individualiste des potentiels bénéfiques pouvant en découler pour adopter une vision plus communautaire.

Ceci n'est pas sans impact sur notre analyse puisqu'il est beaucoup plus facile de justifier un investissement social envers le développement de technologies qui ont une visée de bénéfices pour la santé de la population plutôt que pour la santé individuelle. Le lancement en 2009 et la poursuite du projet CARTaGENE ont certainement contribué à modifier le discours au Québec concernant la place de la génomique en médecine (CARTaGENE 2013). Les Fonds de recherche du Québec en santé soutiennent d'ailleurs la recherche dans ce domaine de façon soutenue depuis le début des années 2000 et la médecine personnalisée figure parmi les priorités du gouvernement du Québec identifiées dans sa nouvelle politique nationale sur la recherche et l'innovation (MESRST 2013). Il demeure, malgré cela, que les enjeux liés à la protection de la confidentialité et de la vie privée des individus ne sont pas complètement abordés par le cadre législatif et réglementaire tant à l'international qu'au Québec (Lévesque *et al.* 2005). Les dispositifs légaux permettant de protéger la confidentialité et la vie privée des individus ou l'utilisation de matériel à des fins de recherche ou de traitement reposent sur la Loi sur la protection des renseignements personnels du Canada, la loi sur l'accès à l'information et le Code civil du Québec, mais ceux-ci peuvent s'avérer insuffisants dans le contexte de la médecine génomique (Hamet et Gossard 2007). Les craintes formulées quant au risque que les compagnies d'assurances vie et médicament utilisent l'information génomique concernant les individus et les populations à mauvais escient restent donc vives.

L'association de la médecine génomique aux bénéfices visés en santé publique entraîne une pression supplémentaire pour que la distinction entre la pharmacogénomique en tant qu'outil de développement du médicament et la pharmacogénomique en tant qu'outil de pronostic de la médication soit mieux définie. En effet, les promesses associées au développement des technologies issues de la pharmacogénomique entremêlent souvent ces deux facettes, ce qui est reflété dans l'article inclus à ce chapitre. Cet entremêlement se retrouve aussi au plan des applications proposées pour la pharmacogénomique en médecine. Ainsi, les vocables *médecine génomique* et *médecine personnalisée* sont-ils utilisés tous deux pour en définir les applications. Et ce, malgré que leurs différences épistémologiques recèlent des concepts bien séparés qui ramènent à la dualité entre les bénéfices pour la santé de la population et ceux pour la santé individuelle.

Lorsque cet article a été rédigé, il y avait moins de 1000 tests de dépistage génétique/génomique offerts à la population. Aujourd'hui ce nombre atteint environ 1800 tests disponibles sur le marché pour les consommateurs (Khoury *et al.* 2011; Teagarden et Stanek 2012), dont la majorité ne sont pas reconnus ou accrédités par les instances de contrôle de la qualité et de la sécurité comme la Food and Drug Administration (FDA) (Tucker 2008). La multiplication de ces tests s'explique par le fait que les coûts de séquençage de l'ADN ont connu une diminution beaucoup plus rapide que prévue, rejoignant le 1000\$ par génome cité comme coût prospectif dans notre article et même moins selon certains (Manolopoulos *et al.* 2011). Une raison pour laquelle la FDA est frileuse à l'idée de reconnaître la plupart de ces tests est le manque d'évidence du lien direct qu'il y a entre le génotype testé et l'efficacité ou la sécurité d'un médicament donné (Garrison *et al.* 2008; Hall *et al.* 2010). Pour cette même raison, la FDA a décidé de ne pas exiger des tests pharmacogénomique sur la vaste majorité des médicaments approuvés et laisse le temps à ces technologies de faire leur preuve tout en soutenant leur développement (Phillips et Van Bebber 2006). La crainte soulevée dans notre article qu'un sentiment de sécurité ou d'avantage biaisé risque de survenir suite à l'intégration des technologies de la pharmacogénomique dans le système de santé est donc justifiée par la réticence observée au sein des instances de contrôle du médicament.

L'adage selon lequel il y a impossibilité de prédire avec précision la réponse qu'aura un individu à un médicament demeure ainsi bien réel. Étant donné cet adage, il y a peu de chance que des tests compagnons, c'est-à-dire prédisant les réponses auxdits médicaments, soient développés en même temps que de nouveaux médicaments sont proposés à la population (Garrison *et al.* 2008). Le développement de ces tests s'avèrerait pourtant bénéfique, voire essentiel, pour stimuler l'implantation des technologies de la pharmacogénomique en médecine (Phillips et Van Bebber 2006). Les barrières à cette implantation ne sont pas uniquement associées aux difficultés scientifiques qu'il y a de développer des tests compagnons efficaces et sécuritaires, mais aussi au manque d'éducation en matière de génétique et de génomique au sein des professionnels de la santé (Dodson 2011; Dodson et Van Riper 2011; Manolopoulos *et al.* 2011). En plus de l'investissement nécessaire à la recherche en pharmacogénomique et au développement des tests de pronostic de médication et de médicament par les compagnies de biotechnologies et pharmaceutique, il faudra prévoir un investissement important dans la formation des professionnels de la santé si la pharmacogénomique est pour avoir un impact sur la santé de la population (Veenstra et Burke 2009; Dodson 2011; Manolopoulos *et al.* 2011).

L'impact sur la santé de la population et la santé publique en général que pourront avoir ces technologies réside beaucoup dans l'effort déployé pour offrir des nouvelles possibilités de traitement et de prévention des pathologies. Il peut s'agir de développer de nouveaux médicaments ou autres types de traitements qui visent à soigner, mais aussi qui visent à prémunir des risques d'atteintes par une maladie (Squassina *et al.* 2010). En ce sens, la promesse qui perdure d'une réduction de temps et d'investissement nécessaires pour le développement de nouveaux médicaments qui accompagne les technologies de la pharmacogénomique nourrit toujours l'engouement dont celles-ci jouissent en société (Preziosi 2004), et ce malgré que cette promesse ne se soit pas tout à fait concrétisée (Garrison *et al.* 2008). Cet engouement a aussi atteint les compagnies de biotechnologies et pharmaceutique qui se sont engagées volontairement dans la création de grandes banques de matériel et de données génétiques afin de faciliter le développement de nouveaux médicaments (Knoppers *et al.* 2012). Au Québec, l'industrie biopharmaceutique a connu un ralentissement suite à la crise économique mondiale de 2008. Par ailleurs, son secteur

biotechnologique lui permet de conserver une place de meneur de peloton en la matière au Canada (Mercure 2012). La question de l'investissement dans le développement de la pharmacogénomique par et pour le bénéfice de ces compagnies est donc bien d'actualité.

L'intégration des technologies de la pharmacogénomique dans le processus de développement du médicament n'est pas sans risque pour la population (Lunshof et de Wert 2004). Ainsi, les compagnies de biotechnologies ou pharmaceutique peuvent avoir recours à ces technologies dans le seul but d'éliminer de leur chaîne de développement les médicaments susceptibles d'induire des effets secondaires néfastes chez les groupes de population correspondant à leur marché cible, ce dans le but de réduire les coûts de recherche et développement (Phillips et Van Bebber 2006). Tel que mentionné dans l'article, cette réalité risque d'exclure certains groupes des bénéfices potentiels pouvant découler de la pharmacogénomique et nécessite que l'on se penche sérieusement sur les enjeux de justice et d'équité liés à son développement. Le potentiel de la pharmacogénomique en santé publique dépend ainsi sur la capacité qu'il y a de développer des médicaments ou autres technologies utiles pour prévenir la maladie chez les individus à plus haut risque, mais tout cela à un ratio coût-bénéfice intéressant pour la population (Hall *et al.* 2010).

En fait, il reste à savoir s'il incombe à l'ensemble de la société de financer le bénéfice pouvant découler d'une nouvelle technologie ou d'un nouveau médicament qui risque de ne s'appliquer que pour un petit groupe de la population lorsque son coût est jugé irraisonnable. Le modèle de développement du médicament est lui-même garant de nombreuses injustices en santé. De ce fait, l'intégration des avancées en pharmacogénomique pourrait venir exacerber ces injustices, mais aussi à l'inverse s'avérer être un outil de justice en santé bien plus important que préalablement escompté.

* * * * *

Le cadre d'évaluation choisi dans l'article contenu dans le présent chapitre nous a permis d'explorer l'acceptabilité, l'utilité, la non-malfaisance et la présence d'un bénéfice clair – à coût raisonnable – pour la population découlant du développement et de l'application de la pharmacogénomique au Québec. Notre analyse suggère que le fait de pouvoir améliorer la santé des individus en réduisant les effets nuisibles, voire néfastes, de la prise de médicaments rend l'intégration de la pharmacogénomique souhaitable pour la société. En revanche, son utilité et les bénéfices escomptés pour les individus ne rendent pas son intégration aux soins de santé offerts acceptable pour la société. Afin de pouvoir être considérée comme socialement acceptable, cette intégration doit se faire dans un souci de justice sociale. Le risque de coûts élevés des médicaments développés, produits et prescrits à l'aide des technologies de la pharmacogénomique, ainsi que les risques de stigmatisation et de discrimination constituent des barrières importantes à son acceptabilité. Ces risques sont d'ailleurs bien fondés, puisque le coût des médicaments qui ont été développés sur la base de réalités génomiques (Herceptin, par exemple) est très élevé, ce qui soulève de sérieuses questions de justice au niveau social (Fleck 2012). Fleck (2012) qualifie ce problème issu de la pharmacogénomique d'abysse, voire de précipice éthique.

D'autre part, la complexité du génome humain et des interactions avec son environnement – regroupées sous l'appellation d'épigénomique – rend le développement de la pharmacogénomique beaucoup moins avantageux pour le milieu pharmaceutique. Ce désavantage découle de deux éléments importants. Le premier est le fait qu'il est extrêmement difficile d'associer un génotype à un phénotype donné, tel que nous l'avons expliqué précédemment (Ginsburg et Willard 2010; Offit 2011). Le second est le fait que les compagnies pharmaceutiques qui se lancent dans le développement de médicaments à l'aide des technologies issues de la pharmacogénomique sont appelées à délaisser le modèle de développement du meilleur vendeur (« *blockbuster* »), qui a été si rentable pour elles au fil des années. La perte de brevets sur de multiples médicaments étoiles, le faible taux d'innovation ayant caractérisé le développement du médicament et une demande croissante pour des produits efficaces et sécuritaires de la part des consommateurs, dans les dernières années, sont tous des facteurs qui poussent l'industrie pharmaceutique à revoir son mode de fonctionnement (Kaitin 2010). Les compagnies se voient ainsi dans l'obligation de spécialiser

leurs activités, de faire de nouveaux partenariats et de partager le monde de l'innovation avec de nouveaux joueurs si elles désirent poursuivre leurs activités de recherche et développement.

Nous avons étudié déjà les répercussions que peut avoir l'abandon par les compagnies pharmaceutiques du modèle du meilleur vendeur pour l'adoption d'un mode de développement du médicament à l'aide des technologies issues de la pharmacogénomique (Olivier *et al.* 2008). Dans un article rédigé à partir de cette étude⁵, nous argüons que, dans la mesure où les technologies issues de la pharmacogénomique constituent une promesse réelle d'avantage thérapeutique, il est justifié pour les compagnies pharmaceutiques d'investir dans leur développement. De prime abord, un investissement de ce type peut faire craindre un effondrement du marché du médicament aux compagnies habituées par le modèle « *blockbuster* », qui prime dans l'industrie depuis de nombreuses années. Or, nous croyons que l'intégration des technologies issues de la pharmacogénomique permettra d'assurer une plus grande viabilité des médicaments sur le marché, ce qui représenterait un avantage à long terme pour les compagnies pharmaceutiques.

Nous avançons que l'industrie pharmaceutique vit de profonds bouleversements qui mettent en péril son ancien modèle de fonctionnement basé sur le modèle du médicament unique pour tous (« *one-size fits all* »). Seul un développement du médicament plus responsable, qui vise à répondre aux besoins des populations de façon à inclure des considérations de justice sociale et de justice globale en santé, permettra aux compagnies pharmaceutiques de faire face aux transformations de l'industrie. En lien avec cette idée de développement responsable du médicament se trouve le concept de réciprocité. Meslin et Cho (2010) décrivent d'ailleurs l'intégration de la génomique en médecine comme un processus de réciprocité (« *recipe for reciprocity* »). Selon eux, l'avènement de la génomique appelle la redéfinition du contrat social en science afin d'y inclure les principes de la mutualité, du respect et de la justice pour tous. Cette redéfinition du contrat social en science sous-entend la révision du *modus operandi* des acteurs en science afin d'y intégrer les nouvelles attentes de la population qu'ils desservent. Plus particulièrement, dans le cas de la génomique il est à prévoir

que les médicaments développés répondront aux besoins d'une population selon des caractéristiques précises, ce qui empêchera les compagnies de présenter des médicaments uniques pour tous (« *one-size fits all* »). Il émergera alors des prérequis de justice envers le reste de la population mondiale pour laquelle aucun produit n'aura été proposé.

Le dialogue éthique sur la justice en santé mondiale en lien avec la pharmacogénomique diffère quelque peu de celui concernant la justice sociale en santé. Il est donc nécessaire de faire une analyse spécifique du potentiel que peuvent offrir les technologies issues de la pharmacogénomique au niveau mondial, afin d'évaluer l'impact que celles-ci peuvent avoir sur la justice globale en santé. À cette fin, nous avons utilisé le cadre d'évaluation proposé par Acharya et ses collaborateurs (2004a).

En nous basant sur les six critères d'évaluation de ce cadre – 1) l'impact de ces technologies; 2) l'adéquation de ces technologies; 3) la capacité de répondre aux besoins locaux; 4) la faisabilité d'une implantation dans un temps raisonnable; 5) la capacité de réduire l'écart des connaissances; 6) la capacité d'apporter des bénéfices indirects –, nous avons conclu que le développement de la pharmacogénomique peut constituer un avantage pour la justice en santé publique mondiale. De par ce fait, les médicaments produits à l'aide des technologies issues de la pharmacogénomique peuvent représenter un « luxe » nécessaire pour la santé publique mondiale.

Pour le prochain article, qui a été publié en 2011 dans la revue *Globalization & Health*, la contribution des auteurs s'établit comme suit : Catherine Olivier a effectué la revue de littérature et a mené l'analyse. Elle a par la suite rédigé une première version complète de l'article, laquelle a été soumise à Bryn Williams-Jones pour commentaires et suggestions de révision quant au contenu et à la présentation, voire pour l'ajout de certaines informations afin

⁵ Olivier, C., B. Williams-Jones, B. Godard, B. Mikalson and V. Ozdemir. **Personalized Medicine, Bioethics and Social Responsibilities: Re-thinking the Pharmaceutical Industry to Remedy Inequities in Patient Care and International Health.** *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2008, 6:108-120.

de renforcer le texte. Les versions subséquentes ont suivi le même processus jusqu'à ce que les auteurs s'entendent sur une version finale prête pour soumission.

Chapitre 5. Pharmacogenomic technologies: A necessary “luxury” for better global public health?

Olivier, C.[§] and B. Williams-Jones. *Globalization & Health* 2011, 7(30). [<http://www.globalizationandhealth.com/content/7/1/30/>]

§Corresponding author

Catherine Olivier
Université de Montréal
Département de médecine sociale et préventive, Programmes de bioéthique
C. P. 6128, succ. Centre-ville
Montréal (Québec) Canada H3C 3J7

Abstract

Background

Pharmacogenomic technologies aim to redirect drug development to increase safety and efficacy of individual care. There is much hope that their implementation in the drug development process will help respond to population health needs, particularly in developing countries. However, there is also fear that novel pharmacogenomic drugs will remain too costly, be designed for the needs of the wealthy nations, and so constitute an unnecessary “luxury” for most populations. In this paper, we analyse the promise that pharmacogenomic technologies hold for improving global public health and identify strategies and challenges associated with their implementation.

Discussion

This paper evaluates the capacity of pharmacogenomic technologies to meet six criteria described by the University of Toronto Joint Centre for Bioethics group: 1) impact of the

technology, 2) technology appropriateness, 3) capacity to address local burdens, 4) feasibility to be implemented in reasonable time, 5) capacity to reduce the knowledge gap, and 6) capacity for indirect benefits. We argue that the implementation of pharmacogenomic technologies in the drug development process can positively impact population health. However, this positive impact depends on *how* and for *which purposes* the technologies are used. We discuss the potential of these technologies to stimulate drug discovery in the case of rare (orphan diseases) or neglected diseases, but also to reduce acute adverse drug reactions in infectious disease treatment and prevention, which promises to improve global public health.

Conclusions

The implementation of pharmacogenomic technologies may lead to the development of drugs that appear to be a “luxury” for populations in need of numerous interventions that are known to have a demonstrable impact on population health (e.g., secure access to potable water, reduction of social inequities, health education). However, our analysis shows that pharmacogenomic technologies do have the potential to redirect drug development and distribution so as to improve the health of vulnerable populations. Strategies should thus be developed to better direct their implementation towards meeting the needs and responding to the realities of populations of the developing world (i.e., social, cultural and political acceptability, and local health burdens), making pharmacogenomic technologies a necessary “luxury” for global public health.

Keywords

Pharmacogenomic technologies; drug development; health innovations; global; public health; developing world populations; University of Toronto Joint Centre for Bioethics criteria; inequity; luxury.

Background

Luxuries are generally defined as goods that respond to *wants* rather than *needs*, and are more often associated with things that are *frivolous* rather than those that constitute a *necessity*. An economic concept, a “luxury good” refers to goods for which the costs, in terms of household expenditures, rise more rapidly than income (Kemp 1998). Consequently, sports cars, expensive jewellery, spacious homes and rare foods or wines are all goods that we voluntarily classify as luxuries in richer countries. However, defining goods as luxuries may depend in important ways on the cultural and social realities in which the goods are distributed. Access to certain types of housing, food or education even at their simplest level may, for example, constitute luxuries in the context of low-income countries. The distribution of certain goods in a context of significant global inequalities can raise doubts regarding their uselessness, and thereby change the perception of luxury or necessity in a given context.

Healthcare services and goods are usually perceived of as *needs*, and so health innovations such as genomic technologies, which apply information obtained from the genome (complete genetic material) of individuals or organisms to medical innovations, often benefit from wide public support. However, international health inequities raise questions about the global acceptability of many health innovations. Inequities in health are described as inequalities that can be considered both unjust and avoidable (Whitehead 1992); and they are increasingly affecting the least favoured populations of the world. Although discussions are still ongoing in the bioethics literature with regards to *how* and *why* inequalities can be declared unjust or avoidable, these inequities can often be attributed directly to various economic, political and social determinants. It is argued that the reduction of health inequities may more easily result from increased access to basic needs (e.g., food, potable water, shelter), than from public investments in health innovations that show low potential for responding to pressing population health needs (Marmot 2005; Daniels 2008) . Thus, although a good deal of hype surrounds the potential of emerging genomic technologies to improve public health, these might be reasonably considered a luxury for populations of the developing world that have clearly identified and pressing needs for basic public health interventions.

Genomics medicine as a field of study emerged with the sequencing of the human genome. It is considered by many to have the potential not only to revolutionize the way we do medicine, but also to lead to technologies that will help reduce the significant gap in life expectancies that exist amongst various populations of the world (Acharya *et al.* 2004b). Pharmacogenomics, which integrates genomics information in the drug development and prescription processes, is one example of such technologies. The potential of genomic technologies to revolutionize medicine derive from two important observations: 1) the implementation of prior technological innovations in medical practice have been a major contributor to the decrease in global mortality and increase in life expectancy for the period spanning 1960 to 1990 (UN 2001), and 2) genomics knowledge can be understood as a global public good that can have a potential positive impact at the international level.

Global public goods are goods that are both non-excludable (can be enjoyed by all, e.g., water) and non-rivalrous (can be consumed by many without suffering from depletion, e.g., air), and made public across national borders (Halla *et al.* 2003). One such public good is scientific knowledge, and for our purposes, genomics. As genomics research and medicine result from population-based knowledge and applications, and because the field has from the outset transcended national or institutional borders (e.g., international collaborations, publishing in scientific journals, submitting raw data to public Internet databases), the “publicness” of genomics has also shifted from a national to a global level (Halla *et al.* 2003). Genomics knowledge and resulting technologies should thus be seen as a public good to benefit all of humanity – and especially those populations most in *need* – and not simply as a luxury resource to meet the *wants* of populations in developed countries.

Assessing the Potential of Genomics Technologies in Public Health

In 2002, the University of Toronto Joint Centre for Bioethics published a study that aimed to identify the Top 10 biotechnologies most likely to improve health in developing countries in the next 5 to 10 years (Daar *et al.* 2002). Their study was the result of an initiative that followed the 2000 United Nations presentation of the Millennium Development Goals

(MDG), which aim to significantly reduce poverty and improve health at the global level by 2015. The Toronto group hoped to identify technologies associated with genomics that could contribute to global efforts to reach the MDG. Their study provides clear indications on the types of technologies that should benefit from public investment in order to reduce global inequities in health. These include (Daar *et al.* 2002):

1. modified molecular technologies for affordable, simple diagnosis of infectious diseases,
2. recombinant technologies to develop vaccines against infectious diseases,
3. technologies for more efficient drug and vaccine delivery systems,
4. technologies for environmental improvement (sanitation, clean water, bioremediation),
5. sequencing pathogen genomes to understand their biology and to identify new antimicrobial drugs,
6. female-controlled protection against sexually transmitted diseases, both with and without contraceptive effect,
7. bioinformatics to identify drug targets and to examine pathogen-host interactions,
8. genetically modified crops with increased nutrients to counter specific deficiencies,
9. recombinant technology to make therapeutic products more affordable,
10. combinatorial chemistry for drug discovery.

The Toronto study was initiated in 2001, and the 5 to 10 years period during which the technologies identified should have an impact on population health has now passed. Given technological developments in the last decade, a similar study today would probably lead to the identification of different technologies, and include, we suggest, pharmacogenomic technologies. Pharmacogenomic technologies, which integrate genomic information obtained following the completion of the human genome project and other genomics initiatives (e.g., the HapMap project) in drug development and distribution protocols, hold the promise of reducing adverse drug effects or reactions (ADRs) that result from genomic polymorphisms that affect individual drug metabolism and elimination (Hedgecoe 2003). These technologies include pharmacogenomic tests for predicting individual drug response and drug testing for their genomic efficacy, leading to the development of pharmacogenomic drugs. Their implementation in the healthcare context promises to increase safety and efficacy by personalising the treatment of diseases and health related problems (Mancinelli *et al.* 2000;

Evans and Relling 2004), and much hope – and hype – has accompanied their development (Williams-Jones and Corrigan 2003).

At the global level, it has been suggested that pharmacogenomic technologies hold the potential to improve knowledge about neglected and orphan diseases, and to lead to the development of novel drugs that could improve global population health (Pang 2003; Daar and Singer 2005; Peterson-Iyer 2008) . Not surprisingly, initiatives have emerged in some low or middle-income countries (e.g., Thailand, Mexico and India) to integrate pharmacogenomics into their efforts to meet the MDG (Seguin *et al.* 2008a; Seguin *et al.* 2008b; Hardy *et al.* 2008). The potential of pharmacogenomic technologies to positively impact global public health depends on their development and application at both national and international levels, something that necessitates national and international policy-making, health related agreements and public investment. A systematic evaluation of the potential of these technologies is thus needed to help identify issues and considerations susceptible to impact their effective implementation. Such an evaluation can help determine whether pharmacogenomic technologies should be seen as a “luxury” or a “necessity” for populations of low- and middle-income countries (can they really improve global public health?), and thus empower local and international decision makers to make informed choices about the funding (or not) of pharmacogenomic innovations.

This article is the first step in a study that seeks to evaluate the potential that pharmacogenomic technologies hold to address the needs of population health and reduce global injustice in health through access to safe and effective medicines. The criteria chosen for the current evaluation are the ones initially described by the Toronto group and the United Nations report on Genomics and Global Health in 2004. They can be summarised in six major points (Daar *et al.* 2002; Acharya *et al.* 2004a):

1. impact of the technology (capacity for improvement),
2. technology appropriateness (affordability, adjustability to health care settings, as well as social, cultural and political acceptability),
3. capacity to address local burdens,
4. feasibility to be implemented in a reasonable time,

5. capacity to reduce the knowledge gap (provide knowledge advancement), and
6. capacity for indirect benefits (e.g., environmental or social).

Each of these criteria will be examined in turn and applied to pharmacogenomic technologies. This analysis does not aim to *prove* that current pharmacogenomic technologies *will* or *can actually* meet population health needs. Instead, the aim is to provide a structured analysis of the *promises* of pharmacogenomic technologies in order to clarify what they *would have to accomplish*, and the associated challenges, in order to contribute to improving population health and global justice.

Discussion

The current international public health context is one where many populations have significant problems in accessing appropriate healthcare services and medications, thus constituting a major global injustice. This injustice is further exacerbated by the fact that technological and medical innovations have historically been developed for populations of high-income countries in the developed world, thereby contributing to disparities in world health. This is particularly apparent in the “90/10 gap”, where 90% of investment in drug development is directed towards meeting the needs (or wants) of developed world populations, while only 10% is directed towards the needs of developing world populations (Reich 2000; Hale *et al.* 2005). In 2011, the CIA World Factbook estimates a 40 year difference in the life-expectancies between the world’s richest and poorest populations; the countries with the highest life-expectancy are Andorra and Japan at 82 years, while the lowest life-expectancy can be found in Angola, at 38 years (CIA 2011). Ten countries are listed as having a life-expectancy of 50 years or less, 9 of which are from the African continent (CIA 2011).

This population life-expectancy gap clearly demonstrates that certain populations, but not others, have the tools and opportunities that enable them to lead or expect to lead longer and healthier lives. Moreover, these disparities inequitably and unjustly affect the peoples of the developing world. The root causes are numerous and tied to national realities that make it

exceedingly difficult to address at a global level (Hale *et al.* 2005). Nonetheless, there are some tools or opportunities developed and provided by groups or institutions with global activities that can have an impact on local or national public health realities. One such actor is the pharmaceutical industry, which has benefited from the globalization of markets and is constantly increasing drug distribution around the globe (Faunce 2005). Among the tools developed in this industry are pharmacogenomic technologies and drugs. But, it is not clear yet how pharmacogenomic technologies can or will be applied in today's global health context. *In brief, can the implementation of pharmacogenomic technologies in the drug development process contribute to meeting the health needs of vulnerable populations of the developing world?* In working through the Toronto group's framework, the present analysis evaluates the potential of pharmacogenomic technologies and identifies means by which various actors in pharmacogenomics can begin addressing pressing global public health needs.

1) Potential impact of pharmacogenomics

The idea that genetics might have an influence on individual responses to various medications is far from new. It was Archibald Garrold, at the beginning of the 20th century, who first described chemical individuality in drug response (Garrod 2002). Since then, numerous examples of varying individual responses to specific drugs have been identified. A now classic case is Merck Frosst's star product Vioxx, withdrawn from the market in September 2004 following evidence of significant ADRs. This non-steroidal anti-inflammatory drug, introduced in the late 1990s as a replacement for classic anti-inflammatory drugs such as ibuprofen, is part of the Cox-2 inhibitor family which has since been shown to have variable effects on the cardiovascular system and blood pressure, notably increasing the risk of heart attacks and strokes in some individuals (FitzGerald and Patrono 2001; Clark *et al.* 2004).

Diversity in drug reaction due to genetic differences is a major factor in ADRs, in combination with physiological (weight, gender and age), environmental (pollution and diet) and social (wealth, education and family) factors that are susceptible to impair treatment

success and that can even lead to death (Shastry 2006). The relative efficiency of a specific drug or treatment commonly used in hospitals has been shown to vary between 30 and 70% (Sadee and Dai 2005). A milestone publication on the topic demonstrated that in the United States alone, there are approximately 2 million hospitalisations and 100,000 deaths per year attributable to ADRs (Lazarou *et al.* 1998). A more recent meta-analysis suggests that ADRs account for approximately 5% of hospital admissions in Western countries (Kongkaew *et al.* 2008), with higher rates among the elderly (up to 16.6%) (Beijer and de Blaey 2002). Interestingly, a 2005 study of emergency department admissions in India found that between 6 and 7% of admissions were due to ADRs, and that in most cases (60%) these were avoidable (Patel *et al.* 2007). These studies show that the occurrence of ADRs constitutes a significant population health problem worldwide.

In the US, close to 50% of the population uses at least one prescription drug on a regular basis; the most common drugs are for treating asthma in children, and antidepressants and cholesterol lowering drugs (Gu *et al.* 2010). In the developing world, prescription drug sales have been on the rise and IMS Health (Intercontinental Medical Statistics) estimates that the \$67 billion in sales in 2003 will jump to a staggering \$265 billion by 2013 (Johnson 2009). Pharmaceutical companies such as Pfizer or Novartis are building on the promise of market expansion and have a growing number of sales representatives marketing their star products, such as Lipitor, to doctors and clinics in low-income countries (Johnson 2009). Considering the importance that prescription drugs play in modern medical and public health practices, tools to enable more effective evaluations of the safety and efficacy of a drug in a particular population, or for specific individuals, in order to reduce the occurrence of ADRs could have an important positive impact on global public health.

In taking into account the genetic factors susceptible to influence the metabolic outcome of specific drugs for individuals or for segments of the population, pharmacogenomics promises to contribute to better success in disease treatment and an increase in the general health of the population (Greely 2002). For example, the integration of genomic information relating to drug metabolism during the drug development process will hopefully enable the pharmaceutical industry to develop drugs better suited for the treatment

of diseases in particular ethnic groups or for a portion of the population sharing similar genomic characteristics. Moreover, a shift towards the development of pharmacogenomic drugs may justify focusing research and development efforts on diseases or biological susceptibilities (ADRs, response to pathogens or predispositions to diseases) that are characteristic of specific populations. This can be extremely important for populations disfavoured by the current 90/10 context in drug development, namely the populations of low and middle-income countries.

The implementation of pharmacogenomic technologies in the drug development and distribution context could thus have a positive impact on population health. But these technologies may also raise serious ethical concerns in other spheres of society (e.g., social, cultural or political) that could undermine the appropriateness of these technologies.

2) Appropriateness of pharmacogenomic technologies

The second criteria used by the University of Toronto Joint Centre for Bioethics study for the evaluation of novel technologies most susceptible to impact health in developing world countries is the technology's *appropriateness* (Daar *et al.* 2002). Daar and colleagues describe this criterion in relation to the technology's affordability, robustness, adjustability to the local contexts and social, cultural or political acceptability.

Affordability

Affordability is clearly a major concern in a developing world context. But it is not sufficient to say that “the drugs are too expensive”; drug costs, and thus their affordability, are associated both with the social cost of investing in these technologies (upstream innovation) and the resulting (downstream) cost of then integrating these technologies in the drug development and distribution process. One third of the world's population currently does not have access to basic essential medicines (Cohen-Kohler 2007), and this proportion extends to half the population in the poorest regions of the globe (e.g., certain regions in Africa and

Asia). Not surprisingly, then, drug accessibility constitutes an important element in preoccupations about global justice (Hale *et al.* 2005). Drug inaccessibility is in large part due to the fact that many drugs are simply too costly for people to purchase, especially those living in low- or middle-income countries that invariably lack universal healthcare insurance programs.

This situation is exacerbated by the defence – on the part of the pharmaceutical industry and governments of developed countries – of strong intellectual property rights (IPRs), i.e., patents. IPRs are presented as an essential constituent in the drug development process, a means for companies to protect (and recoup) their economic investment in an innovation (e.g., a drug), thereby making it worthwhile for pharmaceutical companies to invest in research and development of new drugs. The broad and international application of strong IPRs for medicines followed the 1995 Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights agreement (TRIPS) of the World Trade Organization (WTO) (Basu 2005). These strong IPRs combined with pricing practices designed for the wealthy developed countries can have a significant negative impact on drug distribution, making novel and effective drugs simply unaffordable and thus inaccessible for people in the world's poorest countries.

Similarly, the ways that pharmaceutical drugs are regulated in different national contexts can have important repercussions on the accessibility and affordability of novel drugs for populations in need (Laing *et al.* 2001; Maiga and Williams-Jones 2010). The lack of regulations on the pricing or reimbursement of drugs made expensive by the implementation of novel pharmacogenomic technologies in their development process can limit the potential use of these new drugs in low and middle-income countries. The development of new technologies, such as pharmacogenomics, often requires sophisticated equipment, infrastructure and specialised human resources. Unfortunately, high tech equipment and knowledgeable human resources are two elements that can be very costly for research groups and companies interested in investing in pharmacogenomic technologies. This situation increases the incentives for pharmaceutical companies to raise the costs of drugs produced using such novel technologies in order to offset their initial investment. When combined, these

costs constitute a significant barrier to the provision of pharmacogenomic drugs in the developing world.

The lack of comprehensive and universal public health insurance in most developing world countries means that these populations bear the financial burden of ill health. Out-of-pocket health expenditures are situated at around 50% in low-income countries (Carlson and Glandon 2009), among which the greatest part is directed towards drug purchases (e.g., 70% in India (Garg and Karan 2009) and over 80% in certain Sub-Saharan countries). These purchases constitute the second most important household expenditure, after food (WHO 2004; Cameron *et al.* 2009). For example, the mean direct costs of the three major diseases affecting populations of the developing world (malaria, tuberculosis and HIV/AIDS) represent between 2.5 and 7% of household income (Russel 2004). Furthermore, self-medication and over-the-counter drug purchases are extremely frequent, increasing the pharmaceutical drug share of household expenditures (Enemark *et al.* 2005). Thus, even though funding of health sectors has increased 88% between 1995 and 2006 in most developing nations (excluding Sub-Saharan Africa) (Lu *et al.* 2010), the financial burdens of meeting individual health needs inevitably reduces health benefits for these vulnerable populations. Increasing the financial burden of drugs for individuals (who are paying out-of-pocket) or government organizations (e.g., public health programs) with limited funds could be an important disincentive for doctors and pharmacists to prescribe or sell novel drugs, because these prescriptions would not be filled nor their costs reimbursed by state health agencies. As a result, novel medicines would prove to be unaffordable and thus inaccessible for the populations of low and middle-income countries, thereby limiting the potential benefits of pharmacogenomic technologies for these populations.

Robustness

Robustness is a concept linked to the capacity of a system to survive or resist unpredictable perturbations. It is a difficult concept to assess at the social level, but can be evaluated through the identification of variables that may affect its vulnerability within a given

setting (e.g., healthcare services) (Anderies *et al.* 2004). When it comes to implementing novel technologies in healthcare services, many variables can affect long term efficiency and thus impair robustness. Among these variables, funding availability and allocation are significant factors since they can dictate priorities and shape the direction of technological development, elements that impact the eventual sustainability and success of a given technology, and thus its robustness. Insufficient funding for drug research and development (R&D) can, for example, make it more difficult to develop novel drugs that can better meet population health needs.

Funds devoted to drug R&D take a variety of forms, the principal ones being: public funds, philanthropic donations, government investment or tax deductions (Hecht *et al.* 2009). To increase access to drugs for their populations, certain low- (e.g., Kenya) and middle-income countries (e.g. India, Thailand, Brazil and South Africa) have invested in the establishment of national pharmaceutical industries (Morel *et al.* 2005). These local pharmaceutical companies invariably focus on producing cheaper generic drugs for their populations, but are also involved in developing new drugs. Indian companies, for example, account for 2% of drug patents awarded in the US and almost 2% in Europe (Lanjouw and McLeod 2005).

Although pharmaceutical companies around the world have benefited from a range of funding sources, including government agencies promoting public health oriented R&D agendas, actual investment in R&D geared at meeting the needs of low- and middle-income country populations has not risen significantly (Hecht *et al.* 2009). In India, the proportion of funds allocated for R&D for diseases predominant in the developing world has actually dropped from 16% in 1998 to 10% in 2003 (Lanjouw and McLeod 2005). The appeal of greater sales and profit in high-income countries may thus divert drug developers' intentions to respond to the needs of poorer populations. Finally, political and economic pressures, such as the global financial crisis that weakened national economies in Europe and North America since 2008, may also contribute to a decrease in funds available from national governments and donors for drug R&D.

There are not many indications that the implementation of pharmacogenomics in the drug development process will change the current trend in R&D funding or orientation. Higher

costs associated with their development, as described in the previous section, may significantly impair their long term use and thus reduce their overall robustness.

Adjustability to local contexts

The current drug R&D context already strongly disfavours developing world populations. A study of the number of publications found in the major scientific journals (via *Medline*) demonstrates that this situation is not changing; in 2004 only 1.25% of published clinical studies related to tropical diseases (Lanjouw and McLeod 2005). It has been proposed, however, that pharmacogenomic technologies may help reduce both the cost and time needed for drug development and maximize drug potential through reattribution of medical purpose for previously rejected drugs (Marshall 1997). Thus, it is not obvious that these novel technologies will necessarily increase the market cost for novel drugs. As already mentioned, these promises have led some authors to argue that pharmacogenomic technologies can contribute to the reduction of global health inequities (Pang 2003; Olivier *et al.* 2008; Peterson-Iyer 2008).

Pharmacogenomic technologies have the potential to help scientists identify individuals likely to respond positively to a given class of drugs. This capacity can enable researchers to better circumscribe the sample population used for clinical testing, thereby reducing sample sizes and better adjusting the study to local contexts. It also reduces the period of time during which clinical tests need to be conducted by ensuring better response possibilities in the sample population. Indeed, the possibility of screening participants for certain genomic predispositions to drug response (e.g., testing for specific major drug metabolism enzyme alleles) could provide companies better chances of obtaining a positive response in the majority of individuals during clinical trials. Such positive responses would then 1) reduce the number of trials needed to support the potential benefit of tested drugs, 2) reduce the amount of time required for these clinical trials, 3) facilitate the accreditation of new drugs by national review agencies such as the US Food and Drug Administration (FDA),

and ultimately 4) help reduce the cost of drug development and thus the overall price of drugs on the market (Crews 2008).

However, the conduct of clinical drug trials in developing countries raises a host of ethical and practical challenges, and pharmacogenomics research would likely be no different. Notable concerns include: the ability to obtain valid informed consent (Bhutta 2004; Vallely *et al.* 2010); the exploitation of vulnerable individuals who bear the risks and burdens of research while being unlikely to benefit from the results (Caplan 2010; Ballantyne 2010); the scientific validity of clinical studies conducted in contexts that lack appropriate regulation and governance mechanisms (Glickman 2009); and the respect of the research participant's right to withdraw from clinical trials (Emanuel *et al.* 2004).

Finally, the integration of pharmacogenomic information in the context of clinical trials could be used to unfairly exclude groups of individuals with greater risks of developing ADRs to the drug being tested. On the one hand, severe ADRs in individuals may not be assessed in clinical trials that preselect participants based on their potential to respond positively to a given drug. Alternative drug development may be abandoned for the least interesting vulnerable groups of individuals that prove at higher risk of ADRs for the major drug being developed. Pharmaceutical companies could thus use this information to take important decisions on the withdrawal from the development pipeline of drugs that are shown to have limited market potential (the population who would benefit is too small, too poor, etc.), even though these could prove to be safer and more efficient for the vulnerable populations of low and middle-income countries.

Social, cultural or political acceptability

The development of drugs that are better suited to the local context in terms of population and cost can increase the possibility for populations of developing countries and their governments to purchase much needed drugs. The implementation of pharmacogenomic technologies in the drug development and distribution context can in this sense be considered

socially and politically acceptable; however, it is not obvious that the implementation of such technologies will necessarily respond to norms of cultural acceptability.

The first drug labelled for a racially identified population was BiDil, approved in 2005 by the FDA for treatment of chronic heart failure in individuals of African-American origin (Weigmann 2006). This drug was shown to reduce mortality by 43% and hospitalisations by 39% in African-Americans, but showed no specific increase in efficiency for other racial groups (Taylor *et al.* 2004). At first glance, the development of a drug that is specific to a particular ethnic or racial group, and which addresses an important health need, is a perfect example of progress towards developing personalised medicines that meet the needs of specific communities, and not only the general population. However, important critiques have been raised about the BiDil study's validity (e.g., regarding participant selection procedures) (Kahn 2003; Kahn and Sankar 2006; Brody and Hunt 2006), and its distribution in a race-based manner (Sankar and Kahn 2005; Lee 2007; Jordan 2008). Notably, the high cost of BiDil raises questions about the utility of developing drugs based on race or ethnicity that may provide more personalised treatment to individuals, but prove to be inaccessible to those populations most in need (Bibbins-Domingo and Fernandez 2007).

The BiDil case also highlights more general concerns about ethno-typing in pharmacogenomics studies. In focusing on rough ethnic or racial categories (instead of more neutral genomic or biomarker categories), studies in pharmacogenomics may lead to undue and incorrectly linear associations of specific genetic dysfunctions with ethnic groups, thereby contributing to or augmenting pre-existing racial discrimination and ethnic stigmatization. Furthermore, instead of using pharmacogenomic information on a vulnerable population to direct drug development to meet their specific needs, such information can be used as a population exclusion criteria. That is, companies or governments might want to exclude certain populations from studies because they are vulnerable (i.e., are socially or politically sensitive) and not sufficiently wealthy to afford the resulting product.

It is also important to consider social and cultural factors related to the perception of Western medicines in comparison with traditional forms of medicine. Specifically, people may have very different views – informed by religious/spiritual, cultural or social factors –

regarding the utility and function of pharmaceutical drugs (Burroughs *et al.* 2002), who should prescribe them (Lam 2001), who they are appropriate for, and how they should be used (Ni *et al.* 2002; Horne *et al.* 2004). Such factors will likely have an impact both on participation in clinical trials of pharmacogenomic technologies, and in the uptake of any resulting pharmacogenomic drugs. Further, in contexts where there is little or no universal drug insurance – the case for most low- and middle-income countries – individual consumers will often be the final decision maker (purchasing the drug from a pharmacist or street vendor) about which drug is appropriate for them and their families, regardless of the actual clinical indication of pharmacogenomic specificity.

Possible racial discrimination and stigmatization in the drug development and distribution process, along with important variation in how peoples perceive novel Western medicines, place pharmacogenomics in an ambiguous situation with regards to the ability to address inequities in global health. The benefits gained from the integration of pharmacogenomic technologies into medical practices might thus be accompanied by significant social disadvantages that actually impair the capacity of these technologies to address local health burdens. Companies and governments investing in pharmacogenomics must therefore pay careful attention to both the needs and the socio-cultural contexts of the populations that they are seeking to help.

3) Capacity to address local burdens

Pharmacogenomic technologies may provide powerful tools to *enable* the pharmaceutical industry to develop drugs that are specific for diseases that afflict the developing world population, promising important modifications to the current drug development and distribution system. In targeting sub-groups or populations, these technologies have the potential to fragment the market for innovative drugs (many sub-populations, many competing drugs) and so force pharmaceutical companies to move away from their traditional blockbuster (1 disease = 1 drug) model (Olivier *et al.* 2008). It is thus not

clear that these technologies will favour a *change* in the current philosophy of drug discovery that is focused on meeting the demands of wealthy countries.

The development of a multiplicity of pharmaceutical drugs that can respond to novel disease niches could help compensate for this market segmentation, creating new market opportunities for the various actors in drug development and distribution (Olivier *et al.* 2008). Obviously such segmentation does not guarantee that drug development will be geared towards meeting the needs of developing country populations. However, it may make smaller or less profitable markets, such as low and middle-income countries, more attractive for drug developers (Olivier *et al.* 2008). This is especially true when population size is taken into consideration, since low- and middle-income countries account for most of the world population. Segments or sub-groups of the population in these contexts have the potential to be greater in number than in developed countries and so can represent more interesting market shares. Nonetheless, pricing models (drugs priced for developed world markets) would also need to change for the benefits associated with market segmentation to be actualised. In reality, introducing pharmacogenomic technologies into drug R&D processes may increase the cost (and thus market price) for novel drugs and lead some pharmaceutical companies to choose not to invest in sectors with less attractive market potential, namely, lower cost drugs addressing the needs of developing world populations. Pharmacogenomic drugs will thus become costly “luxuries”, only available to wealthy members of genomic sub-populations, thereby contributing to a widening of the already significant global gap in access to safe and effective medicines.

The ongoing HIV/AIDS epidemic and access to anti-retroviral therapy (ART) is one example of the current challenges in making safe and effective medicines accessible. The highest HIV prevalence in the world is in developing countries, with 68% of HIV-infected individuals in the Sub-Saharan region (UNAIDS 2010). ARTs are currently the most effective means of treating HIV-infected individuals, but they are very expensive and so unaffordable for most. Regional governments and non-governmental organisations (NGOs) in a number of countries (e.g., Uganda, Brazil, Thailand) have established universal drug plans for ART. Unfortunately, a great deal of stigmatization and discrimination is still associated with HIV+

status, which negatively impacts compliance with ART protocols and thus limits efforts to contain the epidemic.

It is also well documented that ARTs induce important ADRs in certain individuals, ranging from coetaneous reactions (rash) to severe gastrointestinal or liver reactions (Sharma *et al.* 2008). As a consequence, 25% of patients do not adhere completely to their treatment plan, increasing risks of HIV transmission in the general population (Sharma *et al.* 2008). These variations in individual response to ART are increasingly recognised as being associated with genetic factors (Tarr and Telenti 2007). As such, pharmacogenomic technologies could help public health professionals better target specific HIV treatments for infected individuals, and also facilitate the development of drugs that are better suited to sub-populations based on their shared genomic background. Pharmacogenomic technologies could then improve patient experiences and thus compliance with ART, and compliment social and cultural efforts to reduce stigmatisation of HIV+ individuals.

As suggested in the previous section, reductions in the costs of drug R&D could constitute an important incentive for companies to invest in pharmacogenomics research that targets diseases that are predominant in the developing world but costly to treat (such as HIV), as well as those that have not yet been well explored (e.g., orphan or neglected diseases). For example, it has been suggested that pharmacogenomics could be used in drug response predictions for treatments for Crohn's disease (Mascheretti and Schreiber 2004). Crohn's disease is a disorder characterized by lifelong inflammation of the intestinal *muccosae* for which no cure presently exists, and is sometimes classified as a rare disease (e.g. Orphanet database on rare diseases and orphan drugs (Orphanet 2011)). In the US, the prevalence of Crohn's disease is estimated to be approximately 500,000 individuals. This prevalence excludes it from the classical definition, which defines an "orphan disease" as a disease affecting less than 200,000 individuals. Crohn's is nonetheless not a very common disease. Regular treatment of individuals with Crohn's disease includes the use of Tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors, such as Infliximab (Remicade[®]). However, infusion of this monoclonal antibody induces remission in only 30-40% of cases. Two polymorphisms have been identified on the TNF- α receptor that are associated with drug response, making

pharmacogenomic technologies useful in the prediction of treatment efficacy in Crohn's disease patients (Mascheretti and Schreiber 2004), and in directing drug development.

The development of new drugs targeting diseases that affect less fortunate populations may not be considered profitable for the pharmaceutical companies of developing countries, many of which are still struggling to move beyond the traditional blockbuster model that focuses on the diseases of the rich. The potential of pharmacogenomic technologies to change the research focus of pharmaceutical companies towards the diseases predominant in the developing world is not obvious in the current context.

4) Feasibility and timeliness of implementation

One major limitation of emerging technologies is their successful implementation. To evaluate this factor, the Toronto group proposed that these technologies should have an impact on the health of developing world populations in a reasonable time frame (i.e., 5 to 10 years). The health needs of developing world populations are great, and so technologies should be evaluated (and prioritised) based on their potential for timely implementation.

A number of pharmacogenomic drugs (e.g., Herceptin, Gleevec, Velcade or Erbitux) and drug sensitivity tests (e.g., for abacavir, tamoxifen or warfarin) have been developed. Nonetheless, the relative success of pharmacogenomics technology implementation in the drug development and distribution process is still limited (Hulot 2010). The low level of development of these technologies is even more evident when attention is focused on the needs of developing world populations. Only one of the 14 drugs approved by the FDA for which pharmacogenomics data are available – i.e., abacavir, a treatment for HIV+ patients – is geared specifically towards meeting the needs of populations in the developing world. There has been little success (or interest?) in gathering relevant pharmacogenomic information on drugs presently in use. Some progress appears to be happening with cancer treatments, with 7 of the 14 drugs for which pharmacogenomic tests are available being geared towards cancer; but the same cannot be said for diseases prevalent in the developing world.

The translation of scientific research into drug discovery and development is a process that can take between 5 to 10 years. Pharmacogenomic technologies are for the most part still in the early stages of development, so it is possible that their successful implementation in drug development is not yet feasible, nor easy to measure accurately. An interim evaluation may be possible, however, by examining the place of pharmacogenomics science in the global health research context. For example, qualitative and quantitative data on the amount and type of research being done using pharmacogenomic technologies (e.g., through an analysis of scientific publications) could provide some indication of whether pharmacogenomics research is actually targeting the needs (e.g., diseases) of developing world populations. The current reality, however, is that pharmacogenomic technologies have not yet met the requirement for successful implementation in a reasonable time frame as proposed by the Toronto group.

5) Capacity to reduce the knowledge gap (provide knowledge advancement)

Pharmacogenomic information, especially about population variations in genomic polymorphisms that relate to drug metabolism, may allow for the rapid and efficient screening of a variety of drugs that are in use or in development, in order to identify the best correspondence between treatment, disease and population. The international HapMap consortium sought to develop such information for four populations of African, Asian and European ancestry (Altshuler *et al.* 2005). More than 4 million single nucleotide polymorphisms (SNPs) were initially identified, providing valuable information for gene expression variation and pharmacogenomic studies (Weigmann 2006; Zhang *et al.* 2008). However, these SNPs were mostly from people of Caucasian descent, which created a genomics knowledge gap in the translation of this science at a global level (Chen *et al.* 2010). Phase 3 of the project was thus extended to include 11 global populations (International HapMap Consortium 2010), and 26 million SNPs have now been genotyped, thereby allowing genomic studies in peoples from diverse ethnic backgrounds (Armengol *et al.* 2009; Andiapan *et al.* 2010; Chen *et al.* 2010; Montgomery *et al.* 2010).

The information provided remains sparse, with a little over 1000 individuals having had their DNA genotyped during the project. It is thus still very difficult to extrapolate from these small samples to full populations, or to translate the scientific knowledge into clinically applicable information. Other initiatives, such as the 1000 Genome Project (to genotype the full genome of over a 1000 individuals worldwide) can contribute to gathering more of this valuable genomic information (Zhang and Dolan 2010). Nonetheless, the high costs and technological requirements associated with these projects suggest that research centres based in developing countries may not easily contribute to nor benefit from the information obtained. Three upper middle-income countries – Brazil, South Africa and Mexico – and two lower middle-income countries – India and Thailand – have developed a research framework that allows the integration of genomic technologies into their national scientific research settings (Acharya *et al.* 2004b; Seguin *et al.* 2008a; Hardy *et al.* 2008; Seguin *et al.* 2008c); such infrastructure and human resources are simply not present in low-income countries. This situation introduces a technological gap between scientists from the developed and developing worlds and is likely to reduce the amount of information gathered concerning the populations of these latter countries.

The creation of a knowledge gap in genomics research capacity can translate into asymmetrical pharmacogenomics drug R&D that favours those populations for which more data are available. The geographic locations in which pharmacogenomics research centres operate thus becomes an important factor in defining the populations that will benefit from discoveries in pharmacogenomics. The impact that genomics knowledge can have on public health depends to a large extent on how and why this information influences drug R&D. The use of genomic information on the vulnerability of a population to an HIV treatment, for example, may be very beneficial if it encourages the development of alternate treatments that are safer and more effective for a given population. However, the same information could negatively impact public health if it were used to reduce treatment opportunities, for example, where novel treatments are developed only for populations that show certain genomic characteristics. To cite an old adage, “knowledge is power”, and in the case of pharmacogenomics, much will depend on what knowledge is collected and who has the power to put it to use.

6) Capacity for indirect benefits

Direct benefits of developing and distributing novel pharmacogenomic drugs that better respond to the needs and realities of developing world populations can be easily identified; amongst these are the recognition of specific health needs, faster and safer access to new drugs (Ohashi and Tanaka 2010), increased population health (Nyika 2009), reductions in social and global health inequities known to impair individual health opportunities (Daniels *et al.* 1999; Kawachi *et al.* 2005; Daniels 2006; Marmot and Friel 2008), and increased market or work opportunities for secondary actors in the drug distribution context (e.g., grocery stores, market stalls, itinerant hawkers or mobile vendors (Patrouillard *et al.* 2010)). All these benefits can positively impact local population health, which would undoubtedly be positive for global public health. However, the possibilities that the costs of healthcare provision may increase due to the introduction of pharmacogenomic technologies in the drug development process could counterbalance the previously mentioned benefits. It thus becomes important to evaluate the indirect benefits that could follow from the implementation of pharmacogenomic technologies in the drug development process, in order to better assess their potential in global health.

Two potential indirect benefits are worth considering: 1) the building of a sense of “worthiness” in vulnerable populations, and 2) economic growth for the developing world. The recognition of the specific health needs of populations of low- and middle-income countries by different health actors through the implementation of innovative pharmacogenomic technologies can support a growing sense of worthiness for these populations. Indeed, vulnerable populations (e.g., elderly populations or minorities) can build a collective sentiment of self-esteem when their needs are recognised and addressed (Woo *et al.* 2002; Gilchrist *et al.* 2010). This increased self-esteem at the collective level helps build a sense of worthiness and identity in a population that can have significant social impact, such as a reduction in violence (Du Toit 2004). In the context of low or middle-income countries where conflicts often occur, a reduction of violence can be significantly important to increasing the security of the population and enhancing population health. For example, it has been shown that conflict increases the risk of HIV in vulnerable populations, thereby

impairing population health in these nations (Mills *et al.* 2006). Conversely, the isolation and rejection that individuals feel in the HIV epidemic increases the level of violence and the risk of conflicts in high prevalence nations (Gordon *et al.* 2004). So innovations that indirectly help building a greater sense of worthiness in vulnerable populations, and thus reduce violence and risk of conflict, can contribute to improving global public health.

Furthermore, the social burden that accompanies poor population health can have a significant negative impact on the economy and development of low- and middle-income nations. Poor health can reduce life opportunities for individuals, thereby perpetuating situations of poverty in populations that are already facing limited resources and are in dire need of basic goods such as food, education, shelter and healthcare services (Daniels 2006; Marmot and Friel 2008). At the population level, the collective reductions in individual opportunities translate into a reduced potential for economic development for national governments, because these reduced opportunities significantly decrease the size of the active/working population in these nations.

For example, diseases such as HIV or malaria in sub-Saharan Africa disproportionately affect young adults, are directly linked to and reinforce poverty, and so reduce a nation's competitiveness at the international level (Stabinsky *et al.* 2003). Of the 13 countries with the lowest life expectancy predictions for 2011, 10 have a per capita GDP under \$1000 (CIA 2011; IMF 2011; World Bank 2011). Thus the burden of a weak national economy and poor health outcomes seem to correlate directly. There are numerous ways in which these factors can affect one another, and so improvements in population well-being can thus come from initiatives at either or both levels. The development of drugs that can increase the potential for better health or better response to treatments in the population, and thus contribute indirectly to the stabilization of the human capital of a nation, then become a social necessity. In this view, drugs that may at first appear to constitute a *luxury* (e.g., pharmacogenomic drugs) may actually be a *necessity*.

Conclusions

The current economic world order is based on principles of globalization that have made it possible for pharmaceutical companies and their shareholders to become extremely prosperous (Faunce 2005). Pharmaceutical companies engage in drug development in order to both address the health needs of populations, and to contribute to economic well being through wealth creation; and as a result of current drug marketing models (i.e., strong IPR, high priced drugs), the needs of people in developed countries are invariably favoured over those in developing countries. In this context, it remains unclear whether pharmacogenomic technologies can be put at the service of developing world populations to enable more equitable development of drugs that are oriented to meeting the health needs of these neglected populations.

Our application of the University of Toronto Joint Centre for Bioethics criteria (i.e., impact, appropriateness, capacity to address local burdens, implementation in a reasonable time, capacity to reduce the knowledge gap, and capacity for indirect benefits) shows, we argue, that pharmacogenomic technologies have the *potential* to make a significant positive impact on the population health of developing world countries. But in order for this potential to be actualised, the implementation of these technologies in the particular healthcare contexts of developing countries must be carefully scrutinized. There must be further investigation of the questions *how*, *where*, and for *which purpose* are pharmacogenomic technologies being developed? Answering these questions would allow for the identification of activities in pharmacogenomics R&D that show real promise, and so should be favoured (e.g., through technical and financial support) in order to maximise the potential positive impact on the health of low- and middle-income countries. It may also provide crucial information on the responsibilities of the various actors involved in the implementation of pharmacogenomic technologies aimed at meeting the needs of developing world populations.

Pharmacogenomic technologies can contribute to shifting the pharmaceutical industry from its traditional blockbuster model of drug development towards a more personalised and preventive approach. These companies have international activities and so are not limited by national boundaries, policies or realities; as such, they have the potential to make important

contributions to improving global population health and ensuring justice in access to needed healthcare services. But given the complexity of genomic information and the still early stage of development of most pharmacogenomic technologies, caution is needed when considering how best to integrate these technologies into the drug development process to ensure that existing social inequities are not exacerbated. In some cases, pharmacogenomic drugs may be a “luxury” given other pressing health needs and the existence of more proven and effective public health interventions. But it is in the development of drugs that are better suited to the specific needs and realities of developing world populations that we see that pharmacogenomic technologies can, in some cases, be considered a *necessary “luxury”* in global public health.

List of abbreviations

ADR: adverse drug effects or reactions

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome

ART: anti-retroviral therapies

DNA: deoxyribonucleic acid

FDA: US Food and Drug Administration

HIV: human immunodeficiency virus

IMS Health: Intercontinental Medical Statistics, Health

IMF: International Monetary Fund

IPR: intellectual property rights

MDG: Millennium Development Goals

NGO: non-governmental organisation

PPP: public-private partnership

R&D: research and development

SNPs: single nucleotide polymorphisms

TRIPS: Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights

WTO: World Trade Organization

Competing interests

The authors have no competing interest to declare.

Authors' contributions

CO conceived the study design, analysed the data and wrote the first draft of the manuscript. BWJ helped with the analysis and revision of the manuscript. Both authors read and approved all versions of the text, as well as the final manuscript.

Acknowledgements

Catherine Olivier is supported by a Banting and Best Superior Study PhD Scholarship from the Canadian Institute of Health Research (CIHR). Williams-Jones' research is supported by grants to from the Quebec Fonds de recherche sur la société et la culture (FQRSC) and the Ethics Office of the CIHR.

References

- Acharya, T., A.S. Daar, E. Dowdeswell, P. Singer and H. Thorsteinsdottir. **Genomics and Global Health**. Toronto: The genomics working group of the science and technology task force of the United Nations Millenium Project; 2004:96.
- Acharya, T., N.K. Kumar, V. Muthuswamy, A.S. Daar and P.A. Singer. **"Harnessing genomics to improve health in India" - an executive course to support genomics policy**. *Health research policy and systems / BioMed Central* 2004, **2**(1):1.
- Altshuler, D., L.D. Brooks, A. Chakravarti, F.S. Collis, M.J. Daly and P. Donnelly. **A haplotype map of the human genome**. *Nature* 2005, **437**(7063):1299-1320.
- Anderies, J.M., M.A. Janssen and E. Ostrom. **A framework to analyze the robustness of social-ecological systems from an institutional perspective**. *Ecology and Society* 2004, **9**(1).
- Andiappan, A.K., R. Anantharaman, P.P. Nilkanth, Y. Wang de and F.T. Chew. **Evaluating the transferability of Hapmap SNPs to a Singapore Chinese population**. *BMC genetics* 2010, **11**:36.
- Armengol, L., S. Villatoro, J.R. Gonzalez, L. Pantano, M. Garcia-Aragones, R. Rabionet, M. Caceres and X. Estivill. **Identification of copy number variants defining genomic differences among major human groups**. *PloS one* 2009, **4**(9):e7230.
- Ballantyne, A.J. **How to do research fairly in an unjust world**. *Am J Bioeth* 2010, **10**(6):26-35.
- Basu, P. **International patent law-boon or bane of biotech?** *Nature biotechnology* 2005, **23**(1):13-15.
- Beijer, H.J. and C.J. de Blaey. **Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies**. *Pharm World Sci* 2002, **24**(2):46-54.
- Bhutta, Z.A. **Beyond informed consent**. *Bulletin of the World Health Organization* 2004, **82**(10):771-777.
- Bibbins-Domingo, K. and A. Fernandez. **BiDil for heart failure in black patients**. *Ann Intern Med* 2007, **147**(3):214-215; author reply 215-216.

- Brody, H. and L.M. Hunt. **BiDil: assessing a race-based pharmaceutical.** *Annals of family medicine* 2006, **4**(6):556-560.
- Burroughs, V.J., R.W. Maxey, L.M. Crawley and R.A. Levy. **Cultural and Genetic Diversity in America: The Need for Individualized Pharmaceutical Treatment.** National Pharmaceutical Council and National Medical Association; 2002:32.
- Cameron, A., M. Ewen, D. Ross-Degnan, D. Ball and R. Laing. **Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis.** *Lancet* 2009, **373**(9659):240-249.
- Caplan, A.L. **Clinical trials of drugs and vaccines among the desperately poor in poor nations: ethical challenges and ethical solutions.** *Clinical pharmacology and therapeutics* 2010, **88**(5):583-584.
- Carlson, K. and D. Glandon. **Tracking Household Health Expenditures in Developing Countries through Major Population-based Surveys.** In *Health Systems 20/20 project.* Edited by Abt Associates I. Bethesda: USAID; 2009.
- Chen, J., Y.Y. Teo, D.S. Toh and C. Sung. **Interethnic comparisons of important pharmacology genes using SNP databases: potential application to drug regulatory assessments.** *Pharmacogenomics* 2010, **11**(8):1077-1094.
- CIA. **The World Factbook;** 2011. [<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/rankorder/2102rank.html#top>]
- Clark, D.W.J., D. Layton and S.A.W. Shakir. **Do Some Inhibitors of COX-2 Increase the Risk of Thromboembolic Events?: Linking Pharmacology with Pharmacoepidemiology.** *Drug Safety* 2004, **27**(7):427-456.
- Cohen-Kohler, J.C. **The morally uncomfortable global drug gap.** *Clinical pharmacology and therapeutics* 2007, **82**(5):610-614.
- Crews, M. **Pharmacogenomics: Tailoring the Drug Approval Process for Designer Drugs.** *J Contemp Health L & Pol'y* 2008, **24**:363-398.
- Daar, A.S. and P.A. Singer. **Pharmacogenetics and geographical ancestry: implications for drug development and global health.** *Nature Reviews Genetics* 2005, **6**(3):241-246.
- Daar, A.S., H. Thorsteinsdottir, D.K. Martin, A.C. Smith, S. Nast and P.A. Singer. **Top ten biotechnologies for improving health in developing countries.** *Nat Genet* 2002, **32**(2):229-232.

- Daniels, N. **Equity and Population Health: Toward a Broader Bioethics Agenda.** *Hastings Center Report* 2006, **36**(4):22-35.
- Daniels, N. *Just Health. Meeting health needs fairly.* Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
- Daniels, N., B.P. Kennedy and I. Kawachi. **Why justice is good for our health: the social determinants of health inequalities.** *Daedalus* 1999, **128**(4):215-251.
- Du Toit, P. **"Parity of Esteem": A Conceptual Framework for Assessing Peace Processes, with a South African Case Study.** *International Journal of Comparative Sociology* 2004, **45**(3-4):195-212.
- Emanuel, E.J., D. Wendler, J. Killen and C. Grady. **What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research.** *The Journal of infectious diseases* 2004, **189**(5):930-937.
- Enemark, U., A. Alban, E.C. Seoane-Vasquez and A. Seiter. **Purchasing Pharmaceuticals.** In *Spending Wisely: buying health services for the poor.* Edited by A.S. Preker and J.C. Langenbrunner. Washington, D.C.: The World Bank; 2005:251-266.
- Evans, W.E. and M.V. Relling. **Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics.** *Nature* 2004, **429**(6990):464-468.
- Faunce, T.A. **Global Intellectual Protection for Innovative Pharmaceuticals: Challenges for Bioethics and Health Law.** In *Globalisation and Health.* Edited by B. Bennet and G.F. Tomossy. Dordrecht: Springer; 2005:87-108.
- FitzGerald, G.A. and C. Patrono. **The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2.** *The New England journal of medicine* 2001, **345**(6):433-442.
- Garg, C.C. and A.K. Karan. **Reducing out-of-pocket expenditures to reduce poverty: a disaggregated analysis at rural-urban and state level in India.** *Health policy and planning* 2009, **24**(2):116-128.
- Garrod, A.E. **The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. 1902 [classical article].** *Yale J Biol Med* 2002, **75**(4):221-231.
- Gilchrist, A., M. Bowles and M. Wetherell. **Identities and Social Action: Connecting Communities for a Change.** Economic & Social Research Council; 2010.

- Glickman, S.W., J.G. McHutchison, E.D. Peterson, C.B. Cairns, R.A. Harrington, R.M. Califf and K.A. Schulman. **Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research.** *The New England journal of medicine* 2009, **360**(8):816-823.
- Gordon, P., R. Jacobson and T. Porteous. **A study to establish the connections between HIV/AIDS & conflict.** John Snow International (UK); 2004:74.
- Greely, H.T. **Pharmacogenomics: promise, prospects, and potential problems.** *Medical Ethics* 2002, **9**(1).
- Gu, Q., C.F. Dillon and V.L. Burt. **Prescription Drug Use Continues to Increase: U.S. Hale, V.G., K. Woo and H.L. Lipton. Oxymoron No More: The Potential Of Nonprofit Drug Companies To Deliver On The Promise Of Medicines For The Developing World;** 2005, **24**(4):1057-1063.
- Halla, T., S.D. Abdallah, D.S. Richard and A.S. Peter. **Genomics? A global public good?** *Lancet* 2003, **361**(9361):891-892.
- Hardy, B.J., B. Seguin, P.A. Singer, M. Mukerji, S.K. Brahmachari and A.S. Daar. **From diversity to delivery: the case of the Indian Genome Variation initiative.** *Nature reviews* 2008, **9** Suppl. 1:S9-14.
- Hecht, R., P. Wilson and A. Palriwala. **Improving Health R&D Financing for Developing Countries: A Menu of Innovative Policy Options.** *Health Aff* 2009, **28**(4):974.
- Hedgecoe, A.M. **Terminology and the construction of scientific disciplines: the case of pharmacogenomics.** *Science Technology and Human Values* 2003, **28**:513-537.
- Horne, R., L. Graupner, S. Frost, J. Weinman, S.M. Wright and M. Hankins. **Medicine in a multi-cultural society: the effect of cultural background on beliefs about medications.** *Social science & medicine (1982)* 2004, **59**(6):1307-1313.
- Hulot, J.S. **Pharmacogenomics and personalized medicine: lost in translation?** *Genome medicine* 2010, **2**(2):13.
- International Monetary Fund. **Data and statistics.** [<http://www.imf.org/external/data.htm>]
- Johnson, A. **Drug Firms See Poorer Nations as Sales Cure.** In *Wall Street Journal*; 2009.
- Jordan, S.R. **Race, Medicine, and Social Justice: Pharmacogenetics, Diversity, and the Case of BiDil.** *Review of Policy Research* 2008, **25**(1):53-69.

- Kahn, J. **Getting the numbers right: statistical mischief and racial profiling in heart failure research.** *Perspectives in biology and medicine* 2003, **46**(4):473-483.
- Kahn, J. and P. Sankar. **Being specific about race-specific medicine.** *Health affairs (Project Hope)* 2006, **25**(5):w375-377.
- Kawachi, I., N. Daniels and D.E. Robinson. **Health disparities by race and class: why both matter.** *Health affairs (Project Hope)* 2005, **24**(2):343-352.
- Kemp, S. **Perceiving luxury and necessity.** *Journal of Economic Psychology* 1998, **19**(5):591-606.
- Kongkaew, C., P.R. Noyce and D.M. Ashcroft. **Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies.** *The Annals of pharmacotherapy* 2008, **42**(7):1017-1025.
- Laing, R.O., H.V. Hogerzeil and D. Ross-Degnan. **Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries.** *Health policy and planning* 2001, **16**(1):13-20.
- Lam, T.P. **Strengths and weaknesses of traditional Chinese medicine and Western medicine in the eyes of some Hong Kong Chinese.** *Journal of epidemiology and community health* 2001, **55**(10):762-765.
- Lanjouw, J.O. and M. MacLeod. *Statistical Trends in Pharmaceutical Research for Poor Countries.* Edited by WHO: WHO; 2005.
- Lazarou, J., B.H. Pomeranz and P.N. Corey. **Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies.** *JAMA* 1998, **279**(15):1200-1205.
- Lee, S.S. **The ethical implications of stratifying by race in pharmacogenomics.** *Clinical pharmacology and therapeutics* 2007, **81**(1):122-125.
- Lu, C., M.T. Schneider, P. Gubbins, K. Leach-Kemon, D. Jamison, C.J. Murray. **Public financing of health in developing countries: a cross-national systematic analysis.** *Lancet*, **375**(9723):1375-1387.
- Maiga, D. and B. Williams-Jones. **Assessment of the impact of market regulation in Mali on the price of essential medicines provided through the private sector.** *Health policy (Amsterdam, Netherlands)* 2010, **97**(2-3):130-135.

- Mancinelli, L., M. Cronin and W. Sadée. **Pharmacogenomics: The promise of personalized medicine.** *The AAPS Journal* 2000, **2**(1):29-41.
- Marmot, M. **Social determinants of health inequalities.** *Lancet* 2005, **365**(9464):1099-1104.
- Marmot, M. and S. Friel. **Global health equity: evidence for action on the social determinants of health.** *Journal of epidemiology and community health* 2008, **62**(12):1095-1097.
- Marshall, A. **Getting the right drug into the right patient.** *Nature Biotechnology* 1997, **15**:1249-1252.
- Mascheretti, S. and S. Schreiber. **The role of pharmacogenomics in the prediction of efficacy of anti-TNF therapy in patients with Crohn's disease.** *Pharmacogenomics* 2004, **5**(5):479-486.
- Mills, E.J., S. Singh, B.D. Nelson and J.B. Nachega. **The impact of conflict on HIV/AIDS in sub-Saharan Africa.** *Int J STD AIDS* 2006, **17**(11):713-717.
- Montgomery, S.B., M. Sammeth, M. Gutierrez-Arcelus, R.P. Lach, C. Ingle, J. Nisbett, R. Guigo and E.T. Dermizakis. **Transcriptome genetics using second generation sequencing in a Caucasian population.** *Nature* 2010, **464**(7289):773-777.
- Morel, C.M., T. Acharya, D. Broun, A. Dangi, C. Elias, N.K. Ganguly, C.A. Gardner, R.K. Gupta, J. Haycock, A.D. Heher *et al.* **Health innovation networks to help developing countries address neglected diseases.** *Science* 2005, **309**(5733):401-404.
- Ni, H., C. Simile and A.M. Hardy. **Utilization of complementary and alternative medicine by United States adults: results from the 1999 national health interview survey.** *Medical care* 2002, **40**(4):353-358.
- Nyika, A. **Ethical and practical challenges surrounding genetic and genomic research in developing countries.** *Acta Tropica* 2009, **112**(Supplement 1):S21-S31.
- Ohashi, W. and H. Tanaka. **Benefits of pharmacogenomics in drug development-earlier launch of drugs and less adverse events.** *J Med Syst* 2010, **34**(4):701-707.
- Olivier, C., B. Williams-Jones, B. Godard, B. Mikalson and V. Ozdemir. **Personalized Medicine, Bioethics and Social Responsibilities: Re-thinking the Pharmaceutical Industry to Remedy Inequities in Patient Care and International Health.** *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2008, **6**(2):108-120.

- Pang, T. **Impact of pharmacogenomics on neglected diseases of the developing world.** *Am J Pharmacogenomics*, 3(6):393-398.
- Patel, K.J., M.S. Kedia, D. Bajpai, S.S. Mehta, N.A. Kshirsagar and N.J. Gogtay. **Evaluation of the prevalence and economic burden of adverse drug reactions presenting to the medical emergency department of a tertiary referral centre: a prospective study.** *BMC clinical pharmacology* 2007, 7:8.
- Patouillard, E., K.G. Hanson and C.A. Goodman. **Retail sector distribution chains for malaria treatment in the developing world: a review of the literature.** *Malaria journal* 2010, 9:50.
- Peterson-Iyer, K. **Pharmacogenomics, ethics, and public policy.** *Kennedy Institute of Ethics journal* 2008, 18(1):35-56.
- Prescription Drug Data for 2007-2008.** *NCHS Data Brief* 2010, 42.
- Reich, M.R. **The global drug gap.** *Science* 2000, 287:1979-1981.
- Russell, S. **The Economic Burden of Illness for Households in Developing Countries: A Review of Studies Focusing on Malaria, Tuberculosis, and human immunodeficiency Virus/Acquired Syndrome.** *Am J Trop Med Hyg* 2004, 71(2_suppl):147-155.
- Sadee, W. and Z. Dai. **Pharmacogenetics/genomics and personalized medicine.** *Hum Mol Genet* 2005, 14 Spec. No. 2:R207-214.
- Sankar, P. and J. Kahn. **BiDiL: race medicine or race marketing?** *Health affairs (Project Hope)* 2005, Suppl. Web Exclusives:W5-455-463.
- Seguin, B., B.J. Hardy, P.A. Singer and A.S. Daar. **Universal health care, genomic medicine and Thailand: investing in today and tomorrow.** *Nature reviews* 2008a, 9 Suppl. 1:S14-19.
- Seguin, B., B.J. Hardy, P.A. Singer and A.S. Daar. **Genomics, public health and developing countries: the case of the Mexican National Institute of Genomic Medicine (INMEGEN).** *Nature reviews* 2008b, 9 Suppl. 1:S5-9.
- Seguin, B., B.J. Hardy, P.A. Singer and A.S. Daar. **Genomic medicine and developing countries: creating a room of their own.** *Nature reviews* 2008c, 9(6):487-493.

Sharma, A., R. Vora, M. Modi, A. Sharma and Y. Marfatia. **Adverse effects of antiretroviral treatment.** *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 2008, **74**(3):234-237.

Shastry, B.S. **Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine.** *The Pharmacogenomics Journal* 2006, **6**:16-21.

Stabinski, L., K. Pelley, S. Jacob, J. Long and J. Leaning. **Reframing HIV and AIDS.** *British Medical Journal* 2003, **327**:1101-1103.

Tarr, P.E. and A. Telenti. **Toxicogenetics of antiretroviral therapy: genetic factors that contribute to metabolic complications.** *Antiviral therapy* 2007, **12**(7):999-1013.

Taylor, A.L., S. Ziesche, C. Yancy, P. Carson, R. D'Agostino Jr., K. Ferdinand, M. Taylor, K. Adams, M. Sabolinski, M. Worcel *et al.* **Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure.** *The New England journal of medicine* 2004, **351**(20):2049-2057.

The portal for rare diseases and orphan drugs. [[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Crohn-disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group_of_diseases=Crohn-disease&title=Crohn-disease&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Crohn-disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group_of_diseases=Crohn-disease&title=Crohn-disease&search=Disease_Search_Simple)]

The World Bank. **Data.** [<http://data.worldbank.org/>]

UNAIDS. **Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010.** *UNAIDS* 2010:364.

United Nations. *Human Development Report: Making new technologies work for human development.* New-York: Oxford University Press; 2001.

Vallely, A., S. Lees, C. Shagi, S. Kasindi, S. Soteli, N. Kavit, L. Vallely, S. McCormack, R. Pool and R.J. Hayes. **How informed is consent in vulnerable populations? Experience using a continuous consent process during the MDP301 vaginal microbicide trial in Mwanza, Tanzania.** *BMC medical ethics* 2010, **11**:10.

Weigmann, K. **Racial medicine: here to stay? The success of the International HapMap Project and other initiatives may help to overcome racial profiling in medicine, but old habits die hard.** *EMBO reports* 2006, **7**(3):246-249.

Whitehead, M. **The concepts and principles of equity and health.** *Int J Health Serv* 1992, **22**(3):429-445.

WHO. *Achieving Health Equity: from root causes to fair outcomes*. Edited by Health CoSDo. Geneva: WHO; 2004.

Williams-Jones, B. and O.P. Corrigan. **Rhetoric and hype: where's the 'ethics' in pharmacogenomics?** *Am J Pharmacogenomics* 2003, **3**(6):375-383.

Woo, J., T. Kwok, F.K.H. Sze and H.J. Yuan. **Ageing in China: health and social consequences and responses**. *International Journal of Epidemiology* 2002, **31**(4):772-775.

Zhang, W. and M.E. Dolan. **Impact of the 1000 genomes project on the next wave of pharmacogenomic discovery**. *Pharmacogenomics* 2010, **11**(2):249-256.

Zhang, W., M.J. Ratain and M.E. Dolan. **The HapMap Resource is Providing New Insights into Ourselves and its Application to Pharmacogenomics**. *Bioinform Biol Insights* 2008, **2**:15-23.

* * * * *

L'article que nous venons de présenter a permis de démontrer que les promesses d'un bénéfice potentiel qui découlerait de l'implantation des technologies issues de la pharmacogénomique dans le processus de recherche et de développement du médicament sont justifiées. Par ailleurs, les conditions qui prévalent actuellement dans le domaine pharmaceutique ne laissent pas présager que ces promesses seront remplies. Il y a donc un décalage entre *ce qui est possible*, *ce qui est souhaitable* et *ce qui est*. D'après les récentes percées en pharmacogénomique, ce qui semble possible est le développement de médicaments aidant à augmenter l'efficacité et la sécurité pour la fraction des individus qui ne répondent pas positivement aux traitements traditionnels existants. Partant de cette constatation, il est possible de déterminer que ce qui est souhaitable serait que les médicaments développés favorisent les réalités et les besoins des populations des pays à faible et à moyen revenu. Mais en fait, la réalité est que peu de médicaments ont été développés jusqu'à maintenant à l'aide des technologies issues de la pharmacogénomique.

Est-ce que ce faible taux d'innovation résulte de la difficulté qu'il y a à appliquer les principes de pharmacogénomique aux étapes de recherche et de développement du médicament? Ou cette réalité cache-t-elle un manque d'intérêt à d'autres étapes ou chez d'autres acteurs impliqués en santé mondiale? Dans cette thèse, nous émettons l'hypothèse que le faible taux d'innovation de médicaments consécutivement à l'implantation de la pharmacogénomique pourrait en partie résulter d'un manque d'intérêt en amont, soit au niveau de la recherche en milieu universitaire et dans d'autres centres de recherche fondamentale et clinique. Particulièrement, nous souhaitons vérifier si le manque d'intérêt perçu en ce qui a trait aux maladies prédominantes dans les pays à faible ou à moyen revenu peut être mesuré au sein des publications scientifiques issues de la recherche dans ces milieux.

Nous avons ainsi réalisé une étude empirique cherchant à mesurer les intérêts en termes de maladies ciblées par les publications en pharmacogénomique, mais aussi les tendances en la matière qui caractérisent la recherche effectuée dans les pays à faible ou à moyen revenu eux-mêmes. Cette étude empirique fait l'objet du prochain chapitre de notre thèse, et est présentée sous forme d'un article qui sera publié dans la revue *Global Public Health*. Pour cet article, la contribution des auteurs s'établit comme suit : Catherine Olivier a effectué la revue de littérature et a conduit l'étude. Elle a par la suite rédigé une première version complète de l'article, laquelle a été soumise à Bryn Williams-Jones pour commentaires et suggestions de révision quant au contenu et à la présentation, voire pour l'ajout de certaines informations afin de renforcer le texte. Les versions subséquentes ont suivi le même processus jusqu'à ce que les auteurs s'entendent sur une version finale prête pour soumission.

Chapitre 6. Global Pharmacogenomics: Where is the research taking us?

Accepted *Global Public Health*

Authors: Catherine Olivier* and Bryn Williams-Jones

* Corresponding author:

Catherine Olivier
Université de Montréal
Département de médecine sociale et préventive, Programmes de bioéthique
C. P. 6128, succ. Centre-ville
Montréal (Québec) Canada H3C 3J7

Abstract

Pharmacogenomics knowledge and technologies, which couple genomics information with pharmaceutical drug response, have been promised to revolutionize both drug development and prescription worldwide. One notable promise of pharmacogenomics is the potential to contribute to some of the Millennium Development Goals (MDGs) and so increase justice in global health, by incentivizing public research laboratories and pharmaceutical companies to develop drugs for populations (e.g., in low and middle-income countries) that have been neglected by the traditional drug development model. To evaluate the credibility of this promise, we examined – both quantitatively and qualitatively – those scientific papers published between 1997 and 2010 and indexed in PubMed, with a view to describing the major orientations and tendencies characterizing the development of pharmacogenomics research. Our results demonstrate that pharmacogenomics research has focused on three major non-communicable categories of diseases: cancer, depression and other psychological disorders, and cardiovascular and coronary heart disease. Few publications – and thus, by extension, little scientific interest – concerned orphan diseases, infectious diseases or maternal

health, indicating that pharmacogenomics research over the last decade has replicated the well-known 90/10 ratio in drug development. As such, research in the field of pharmacogenomics fails in its promise to contribute to reducing global health inequalities and achieving the MDGs.

Introduction

Pharmacogenomics, the science that studies the interaction between genomic information and drug response, has been described as holding the promise to allow personalized medicine to blossom to its full potential (McLeod and Evans 2001; Evans 2007).⁶ For example, pharmacogenomics tests are increasingly included in US Food and Drug Administration (FDA) recommendations for drug prescribing (Frueh *et al.* 2008; Lesko and Zineh 2010), suggesting that the research associated with this technology has been somewhat successful. Specific promises associated with pharmacogenomics research and technologies are increased safety and security for individuals through better drug prescription and prognostics, i.e., the right drug, for the right condition, for the right person or sub-group (Gutmacher and Collins 2005). Other promises include increased efficiency in drug development through the ability to identify those patient sub-groups likely to benefit from a drug and so to include in clinical trials, and those who might be at risk and so should be excluded from potentially dangerous trials. The resulting cost-savings of safer and more efficient clinical trials could then create an incentive for pharmaceutical companies to develop drugs for a wider range of diseases, including those that are rare or have been neglected (Pang 2003; Olivier *et al.* 2008; Olivier *et al.* 2011). Yet, the success of pharmacogenomics drugs or other interventions have thus far been mitigated (Ma & Lu, 2011). For such promises to

⁶ While often used interchangeably, “pharmacogenomics” can be distinguished from “pharmacogenetics” because the former is focused on the development and use of *genomic* information, i.e., the description of characteristics of population groups with regards to drug response, whereas the latter is focused on individual *genetic* information, i.e., individual characteristics or differences in drug response (McLeod and Evans 2001). In practice, pharmacogenomics research has largely replaced research in pharmacogenetics, because the latter has turned out to be a far less fruitful avenue of research (e.g., few direct genotype-phenotype associations; discovery of numerous low frequency markers for drug response that nonetheless map onto identifiable population sub-groups) (Ma and Lu 2011).

translate to the bedside, the upstream scientific research – whether conducted in university or industry laboratories – must first demonstrate interest and investment in these diseases (Pinxten *et al.* 2012).

Rare and neglected diseases have often received limited interest from the pharmaceutical industry, leading to significant issues of justice in global health (Schroeder and Singer 2011). It is generally acknowledged that the distribution of research and technology in global health (e.g., access to essential medicines) follows a 90/10 ratio: 90% of the funding for health research, including drug development, is invested in treating the wealthy 10% of the world's population (Reich 2000; Hale *et al.* 2005). This health gap between rich and poor populations led the United Nations to include drug development for the least advantaged under Objective 8 of the Millennium Development Goals (MDGs) (UN 2013). To date, other national initiatives and policies such as the US Orphan Drug Act (1983) or the EU regulatory framework to stimulate research on rare diseases (2000) have failed to reduce local or global inequalities in access to drugs for rare or neglected diseases (Pinxten *et al.* 2012; Davies *et al.* 2012).

Barriers to the development of drugs that respond to the needs of LMIC populations have been linked to two major challenges: 1) the difficulty in conducting clinical trials in the context of LMIC, and 2) a low interest in upstream research for LMIC diseases (Bollyky *et al.* 2010; Lexchin 2010). Pharmacogenomics technologies have been promised to address both of these challenges by creating the incentives to stimulate drug R&D geared towards meeting the health needs of LMIC populations. Pharmacogenomics technologies provide the tools that allow molecular biology to participate more directly in pharmaceutical development through upstream research, making this science more appealing for a greater number of research teams. These technologies can also increase the long-term return on investment of novel drugs by providing better-suited treatments to individuals in need (Olivier *et al.* 2008). This latter promise of greater long-term return on investment makes newly developed pharmacogenomic drugs favourable candidates for the further capital investment, as these drugs would arguably be at less risk of failure during the drug development process. Yet, past investment in pharmacogenomic drugs have shown limited success in delivering on the promises of better

and more affordable care (Ma and Lu 2011), raising questions about the potential of pharmacogenomics to deliver in the context of both HIC and LMIC populations.

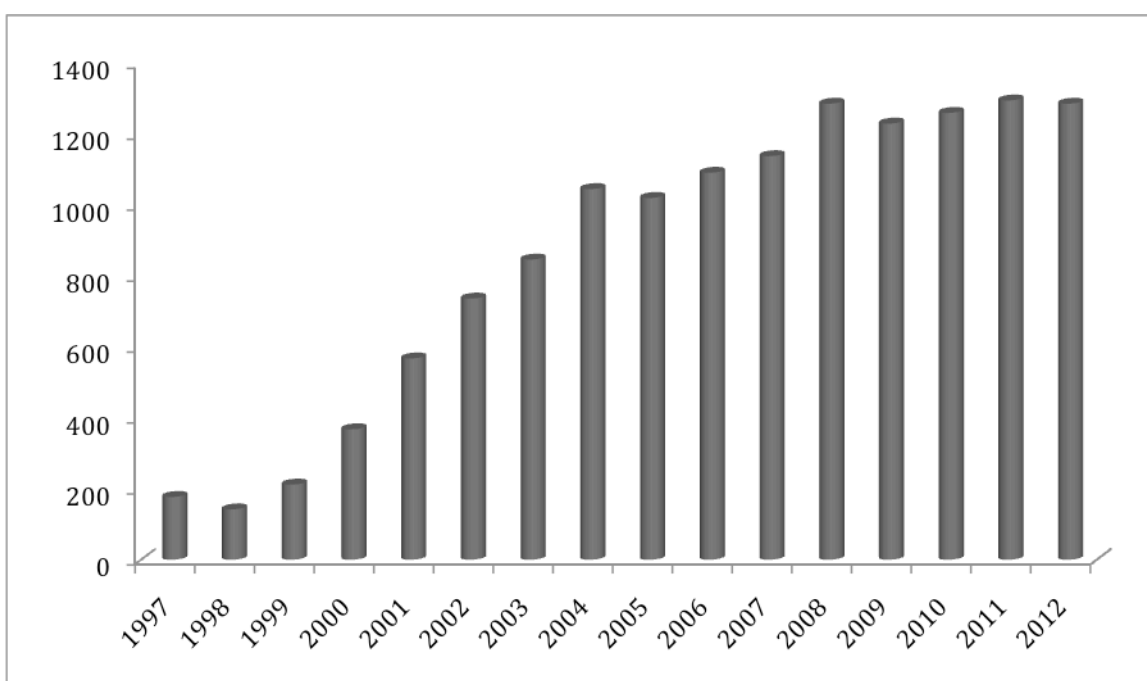
In this paper, we present the results of an exploratory study that aimed to qualify the nature of the upstream research being conducted in the field of pharmacogenomics. Our objective was to identify the major orientations that pharmacogenomics research has followed since 1997 (when the term was first introduced) in order to determine if interests in LMIC prevalent diseases have increased with these technologies. Unfortunately, our results suggest that research based on pharmacogenomics knowledge and technologies replicates the 90/10-health gap ratio present in mainstream drug development. As such, pharmacogenomics does not appear to provide the hoped for incentive for drug R&D, falling as it does far short of the promises of its proponents that it would help increase justice in global health and so support the Millennium Development Goals (Howitt *et al.* 2012).

Method

We conducted an exploratory quantitative and qualitative evaluation of the field of pharmacogenomics research since 1997. A PubMed search using the search term “pharmacogenomics”, followed by the corresponding year (e.g., pharmacogenomics 1997), was conducted for each year between 1997 and 2012 in order to quantify the number of scientific publications in the field (n=13,534 scientific articles since 1997) (Figure 3). To gain some understanding into the nature or type of pharmacogenomics research being published, and whether tendencies changed over time, we analysed article abstracts published between 1997 and 2003, as well as in 2010 (n=3,829). Our inclusion criteria were as follows: the study had to be either a clinical study or a population study (i.e., using healthy human or patient participants), inquire about a specific polymorphism, be linked to either a disease or a drug response, and constitute original material. Review articles, case studies (i.e., with less than 10 participants) and meta-analyses were excluded. Based on these criteria, 626 articles were included in our dataset. Each of these articles was examined to determine the disease being investigated, the geographical location of the research team that conducted the study, and any

association with a pharmaceutical company (e.g., sponsor, affiliation of authors). This information enabled us to map historical and current tendencies for the development of pharmacogenomics research (e.g., what diseases, drugs or population groups are being studied) and evaluate the efforts deployed by pharmacogenomics researchers to contribute to reducing inequalities in global health and address the population health needs of LMIC.

Figure 3. Number of PubMed publications in pharmacogenomics between 1997 and 2012



Data were collected using the search word “pharmacogenomics” and corresponding year (e.g., pharmacogenomics 1998). The number of publications found for each year was corrected for non-inclusive year data.

Results

The number of journals from which the articles included in our study were selected increased between the 1997 to 2003 period (n=79) and the 2010 period (n=94). Between 1997 and 2003, most of the articles in our study were published in the journal *Pharmacogenetics*

(n=274/410), while in 2010 the highest number of articles published in one journal was 41 (n=216) in the journal *Pharmacogenomics*. Further, the number of articles that met our inclusion criteria doubled between 2003 and 2010 (Figure 4). These results show that interest in pharmacogenomics technologies and knowledge increased consistently since 1997. Even though we were able to include a greater number of articles in our database for 2010, the proportion of articles published that did not constitute an original study (e.g., review, comment or debate articles) increased from 15% in 1997 to 54% in 2010 (Table 2). These results suggest that the proportion of original pharmacogenomics studies published in PubMed has actually declined. Our analysis also suggests that the interest of pharmaceutical industry-funded researchers to publish studies related to pharmacogenomics knowledge and technologies increased regularly between 1997 and 2002, but then dropped significantly in the following years (Table 3).

Figure 4. Number of articles included in our study, by year

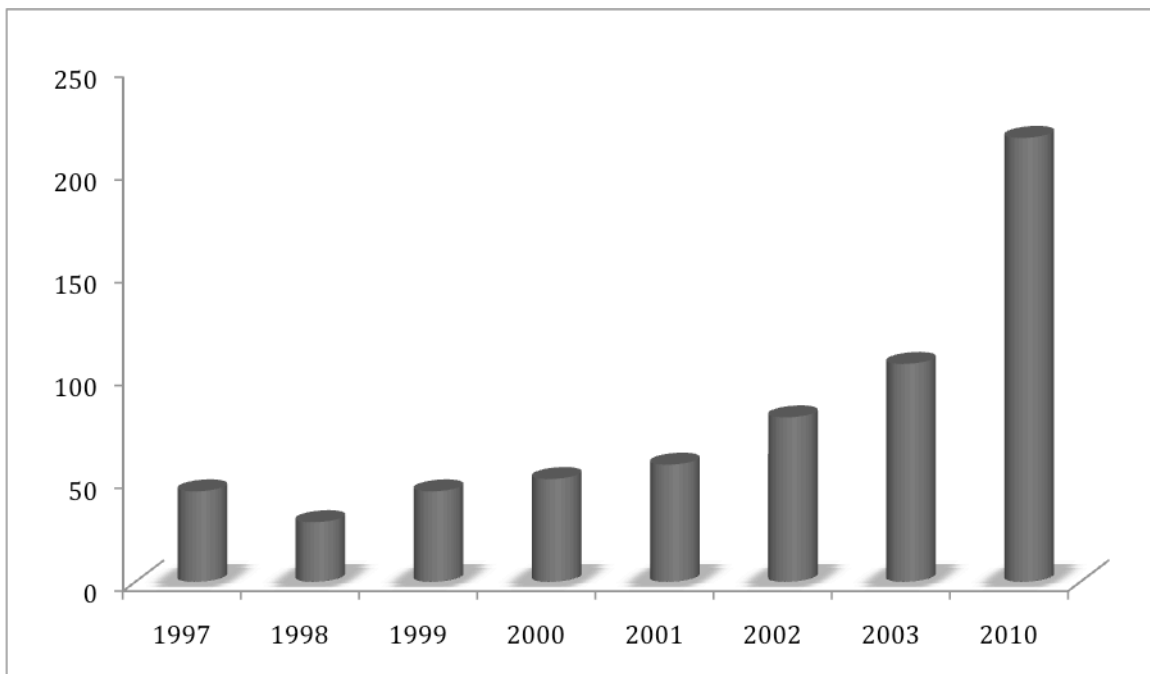


Table 2. Distribution of articles included, excluded and review articles* by year of publication

Year of publication	Total Nb	Included articles		Excluded articles		Review articles	
		Nb	%	Nb	%	Nb	%
1997**	174	44	25.3	56	32.2	26	14.9
1998	142	29	20.4	47	33.1	27	19.0
1999	206	44	21.4	66	32.0	58	28.2
2000	356	50	14.0	59	16.6	174	48.9
2001	487	57	11.7	93	19.1	209	42.9
2002	636	80	12.6	117	18.4	307	48.3
2003	744	106	14.2	127	17.1	374	50.3
2010	1084	216	19.9	193	17.8	580	53.5
Total	3829	626	16.3	758	19.8	1755	45.8

* Review articles include commentaries, debates, conference abstracts and promotional papers.

** The articles included in the year 1997 correspond to publications from 1996 and 1997 that came out in our research in PubMed using the term Pharmacogenomics 1997.

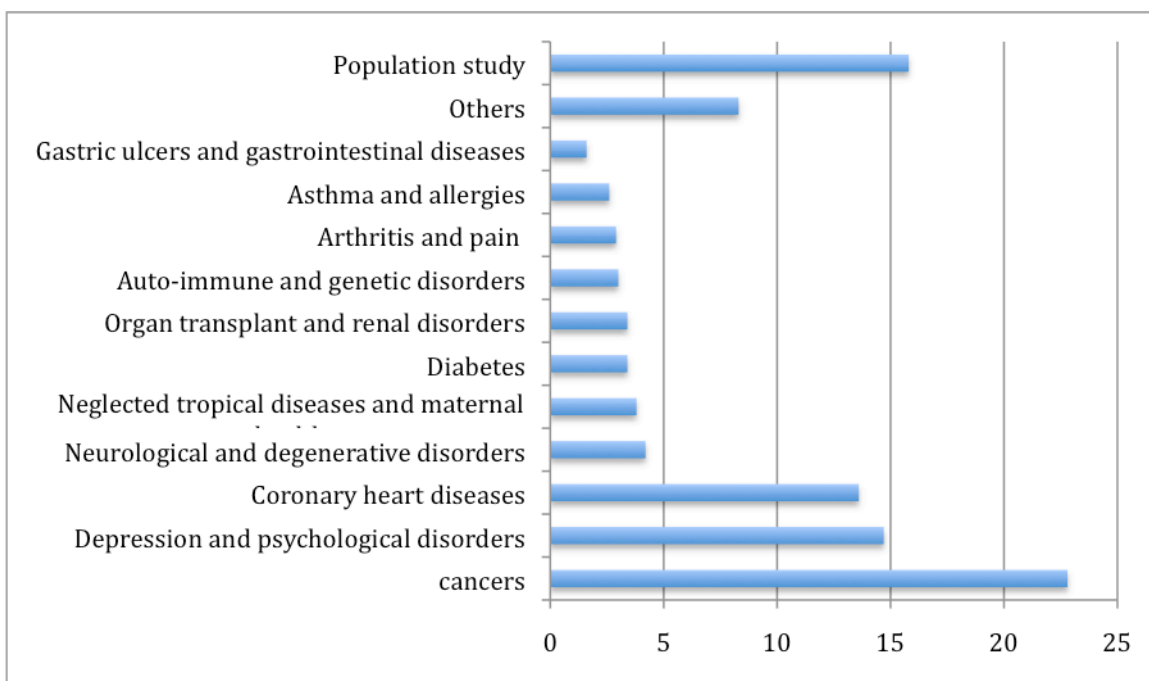
Table 3. Proportion of articles published in pharmacogenomics directly associated with pharmaceutical companies, by year.

Year of publication	Amount (Nb)	Proportion (%)
1997	14	8.0
1998	9	6.3
1999	16	7.8
2000	46	12.9
2001	61	12.5
2002	95	14.9
2003	73	9.8
2010	32	3.0
Total	346	9.0

With regards to topics of interest for pharmacogenomics researchers, our findings show that the primary area is oncology; with all cancers confounded, oncology accounts for 22.8% of the articles included in our database (Figure 5). Other categories of disease that stimulated noticeable interest in pharmacogenomics research were depression and psychological

disorders (14.7%) and coronary heart disease (13.6%). Interest for neglected or infectious tropical diseases and maternal health amount to only 3.8% of articles, although interest for these diseases more than doubled between 2003 and 2010 (Table 4). The other categories of disease that garnered some interest, as represented by articles published, include: neurological and degenerative disorders (4.2%), diabetes (3.4%), renal disorders and organ transplant (3.4%), auto-immune and genetic disorders (3%), arthritis mellitus and pain (2.9%), asthma and allergies (2.6%), and gastric ulcers and gastrointestinal diseases (1.6%) (Figure 5).

Figure 5. Distribution of disease interests among the articles in pharmacogenomics



This distribution is given in percent of studies that related to a given disease category within the articles selected with our inclusion criteria.

Table 4. Number of articles published within each category of disease of interest by year of publication

Category of disease	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2010
Cancers	8	15	11	16	16	14	18	45
Depression and psychological disorders	6	2	5	6	10	9	14	40
Coronary heart diseases	2	1	4	3	7	10	15	43
Neurologic and degenerative disorders	0	1	1	3	5	4	4	8
Neglected tropical diseases and maternal health	2	0	3	3	1	1	4	10
Diabetes	3	1	2	1	0	4	1	9
Renal disorders and organ transplant	0	1	0	0	2	2	5	11
Auto-immune and genetic disorders	1	2	1	1	0	7	2	5
Arthritis and pain (analgesia)	1	0	1	2	3	4	4	3
Asthma and allergies	0	0	0	2	2	3	2	7
Gastric ulcers and gastrointestinal diseases	1	0	1	0	1	2	3	2
Others	6	3	9	3	3	3	12	13
Population Study	14	3	6	10	7	17	22	20

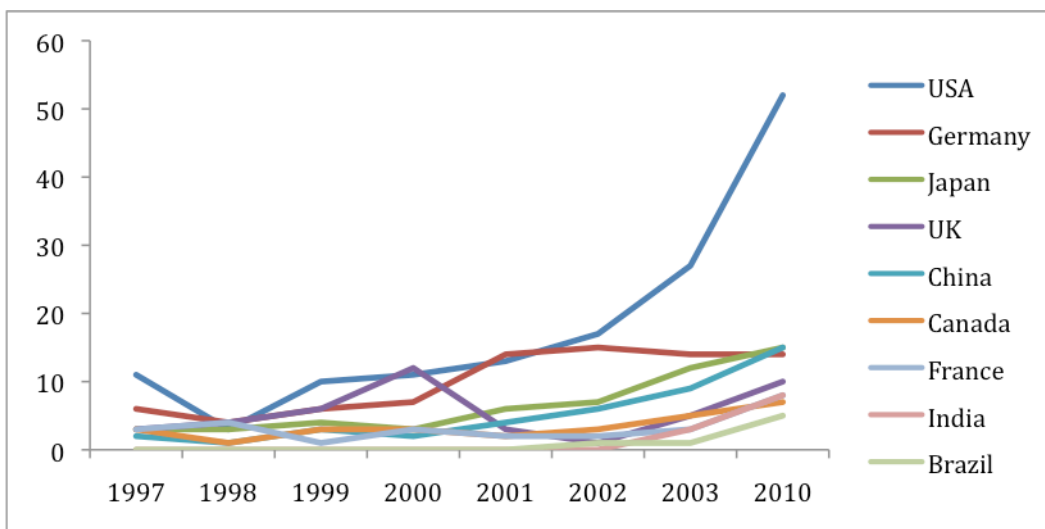
Population studies that aim to characterize the distribution of a specific polymorphism or of a drug response within or across populations constituted 15.8% of the studies published between 1997 and 2003, and in 2010; of note, 34% of pharmacogenomics studies published by research teams from the BRICS countries (i.e., Brazil, Russia, India, China and South Africa) were population studies (Table 5). The BRICS countries show a growing interest towards research in pharmacogenomics, accounting for 46% of 2010 publications included in our study (Figure 6). Somewhat surprising, however, was our finding of an apparent low interest on the part of BRICS research teams in neglected or infectious tropical diseases and maternal health, with only two out of 65 articles focusing on this category of disease (Table 5).

Table 5. Distribution of disease interest in pharmacogenomics articles published by teams in BRICS countries

Disease	Brazil	Russia	India	China	South Africa
Cancers	1	0	1	3	0
Depression and psychological disorders	4	0	0	11	1
Coronary heart diseases	0	0	1	3	0
Neurological and degenerative disorders	0	0	5*	1	0
Neglected or infectious tropical diseases and maternal health	0	0	0	2	0
Diabetes	0	0	1	4	0
Organ transplant and renal disorders	0	0	0	0	0
Auto-immune and genetic disorders	0	0	0	0	0
Arthritis and pain	0	0	0	1	0
Asthma and allergies	0	0	0	2	0
Gastric ulcers and gastrointestinal diseases	0	0	0	0	0
Others	0	0	0	1	1
Population study	2	1	3	14	2
Total	7	1	11	42	4

* Interestingly, all the studies included here focused on epilepsy.

Figure 6. Geographical distribution research team number of publications for the top seven countries (United States, Germany, Japan, UK, China, Canada and France) and the top two LMIC (Brazil and India)



Discussion

Our study findings have made it possible to map how interest in the development of pharmacogenomics knowledge and technologies has unfolded in upstream research at the global level. Specifically, our findings show that research in pharmacogenomics focuses primarily on three categories of non-communicable disease that present an important disease burden/incidence in HIC but may be of lower incidence in LMIC (Di Cesare *et al.* 2013): 1) cancer, 2) depression and psychological disorders (mental health), and 3) cardiovascular and coronary heart disease.

The global burden of cancer

Cancer is a leading cause of mortality worldwide, responsible for 13% of all deaths each year (WHO 2013b). The prevalence and incidence of various forms of cancer are increasing rapidly among populations of LMIC, with these populations accounting for 60% of newly diagnosed cancers (Lopez-Gomez *et al.* 2013). These statistics may support to some extent the argument for massive investment towards research in this area over other types of disease (Maher and Sridhar 2012). Some cancers result from infectious diseases (e.g., liver cancer and hepatitis B virus (HBV), cervical cancer and human papillomavirus (HPV), stomach cancer and *Helicobacter pylori*) and have historically been more associated with LMIC populations; other cancers, believed to be associated with lifestyle and diet, (e.g., lung, breast and colorectal cancers) have been more predominant in high-income countries.

The growing incidence of these latter types of cancer in LMIC populations is changing to some extent the nature of the global burden of cancer; but it is already the case that around 70% of cancer deaths globally occur in LMIC populations. A major problem in LMIC populations is access to cancer treatments because of high drug prices, limited availability of traditional treatments and poor rates of screening or detection in the population (André *et al.* 2013). So while the development of pharmacogenomic drugs or therapies that provide better cancer treatment (e.g., because of improved detection, increased efficacy with reduced adverse effects) may be positive for the populations of HIC, the high costs of these treatments will

likely mean that there will be little uptake and thus a limited impact on LMIC populations. For example, even though campaigns have been developed to make Herceptin (one of the first pharmacogenomics drugs developed to treat breast cancer) more affordable and thus accessible for a wider population, the costs are still prohibitive for most LMIC populations: e.g., in India, the treatment cost is estimated at 72,000 rupees (approx. USD\$1,340) per month (Silverman *et al.* 2013), in a context where the average per capita monthly income is 5,130 rupees (approx. USD\$88) (Financial Express 2013). Further, Herceptin is far from being a grand panacea; while it has important benefits for those women in its target population, it does not cure but merely extends survival, usually by only a matter of months. Given its cost, it can be considered at best a limited success.

In light of the longstanding problem of LMIC populations obtaining access to affordable essential medicines (Lexchin 2010), implementation of novel chemotherapy treatments (e.g., metronomics) (André *et al.* 2013) or of less invasive and affordable public health measures have been suggested as more efficient and cost-effective approaches to address the needs of LMIC populations unable to afford high-cost pharmacogenomics oncology drugs (Di Cesare *et al.* 2013). Barring radical changes in pharmaceutical industry drug pricing and/or technological changes that significantly reduce the cost of pharmacogenomics therapies (e.g., low cost full genome sequencing), the above considerations lead one to conclude that the important efforts currently being deployed towards cancer research in pharmacogenomics are aimed at meeting the health needs of HIC, and so will have little effect in reducing inequalities in global health.

Mental health as a marketable class of disease

Diseases associated under the umbrella term ‘mental health’ have various origins and expressions, and while less directly associated with population mortality rates, mental illnesses can still have a significant impact on global health (WHO 2013c). For example, depression is one of the most important single causes of disability worldwide and affects predominantly

vulnerable groups, such as women and people living with HIV/AIDS (WHO 2013c). Furthermore, the prevalence of mental illness has a significant impact on the economic situation of populations, both at the national and household levels (WHO 2010; World Economic Forum 2011). Individuals suffering from a mental illness are thus rightly considered as vulnerable and deserving of special measures to help them cope with their disease (Hurst 2008).

The determinants of mental illness include individual characteristics, such as genetic factors or the presence of other medical conditions, but also social, political, economic and environmental causes (WHO 2013c). Consequently, drug treatments to help ease the suffering of affected individuals are only one piece of the puzzle in the management of the global burden of mental illness. Yet, both the general population and health professionals often perceive drugs as a first line treatment for individuals with psychological disorders (Barker and Buchanan-Barker 2012). Significant criticism has been levied at the pharmaceutical industry for engaging in disease mongering (Wollinsky 2005) and other marketing practices that have made drugs for mental illnesses some of the most prescribed and marketed medications in the world.

BCC Research, which forecasts the market evolution for different pharmaceutical fields, has estimated that the global mental health pharmaceutical industry will be valued at \$88.3 billion in 2015 (BCC Research 2012). However, these drugs are among the ones inducing the most significant levels of adverse reactions in the population (Reynolds 2012). It is no surprise, then, that there is substantial interest in pharmacogenomics research related to the treatment of depression and other psychological disorders (14.7% of the articles in our study). Since the validity of antipsychotic drug prescription is being challenged, we find problematic the fact that the promise of good financial returns from research in the field of mental health diverts much of this pharmacogenomics research energy towards this category of disease. We argue that this energy could better contribute to reducing inequalities in global health if directed towards neglected and infectious tropical diseases or maternal health. Furthermore, the most recent model list of essential medicines from the WHO includes far more indications for drugs for infectious diseases (120 drug indications) than for drugs

addressing mental health (15 drug indications) (WHO 2011). This observation suggests that the current trend in pharmacogenomics research does not follow the WHO model list of essential medicines and thus has limited potential to contribute to global health needs as currently defined.

Cardiovascular and coronary heart disease

Cardiovascular and other heart diseases are the only category of disease identified in our study that are included in the top ten causes of death for populations of low-income, middle-income and high-income countries (WHO 2011). As a result, they constitute the dominant cause of death worldwide (Lenfant 2013). They also constitute a category of disease for which pharmacogenomics research has provided important knowledge that can help guide clinical decision-making, notably concerning the use and dosing of warfarin (an anticoagulant) and clodiprogel (an antiplatelet agent) (Johnson *et al.* 2011). Our finding that this category of disease is among the top three areas in pharmacogenomics research is thus not surprising. Furthermore, the FDA has recommended that pharmacogenomics indications be included for nine drugs aimed at treating cardiovascular or other heart diseases currently on the market, among which figure warfarin and clodiprogel (FDA 2013). This number contrasts with the 37 drugs to treat cancers and 26 drugs under the psychiatry therapeutic area for which the FDA has approved specific pharmacogenomics indications.

With warfarin and clodiprogel, pharmacogenomics research in the field of cardiovascular and other heart diseases has proven to be promising for reducing the overall death tolls associated with these diseases (International Warfarin Pharmacogenetics Consortium 2009; Gladding *et al.* 2009). However, the potential to reduce global health inequalities depends on the ways in which the findings from such research (e.g., improved detection and therapies) will be distributed (Howitt *et al.* 2012). For example, although generic forms of warfarin are being distributed at low costs, pharmacogenomics testing for this drug has been deemed non-cost efficient (there are also problems with clinical efficacy), thereby limiting the benefits that pharmacogenomics technologies can provide (Meckley *et al.* 2010).

Lost opportunities for such knowledge transfer to the bedside might explain the drop in the number of pharmaceutical industry-funded researcher publications observed in our results, suggesting a decrease of interest from the pharmaceutical industry in pharmacogenomics knowledge and technologies.

Another problem we foresee with pharmacogenomics research for cardiovascular and coronary heart disease is that these are non-communicable diseases that can in part be prevented by modifying lifestyle or dietary habits (So and Ruis-Esparza 2012). It may thus be more efficient for governments and non-governmental organizations implicated in global health to focus their efforts towards much needed prevention and control of these diseases (Maher and Sridhar 2012), rather than investing large sums of money in the development of pharmacogenomics technologies that will prove to be inaccessible and provide limited benefits for LMIC populations (Dauda and Diereckx 2012).

Conclusion

Neglected or infectious diseases and maternal health related conditions are still predominant causes of mortality, accounting for 45.5% of deaths in LIC and 14.9% of deaths in MIC in 2008 (WHO 2011). In particular, in Africa and South Asia, these diseases surpass all non-communicable diseases as causes of death (Di Cesare *et al.* 2013). Not surprisingly, then, drug indications concerning infectious diseases are still predominant in the WHO model list of essential medicines that aims to improve accessibility in LMIC. Research and health innovations aimed towards neglected or infectious diseases and maternal health are thus more likely to help reduce health inequalities at the global level. Yet, our results show that scientific interest in pharmacogenomics research for these areas is very limited, with a mere 3.8% of the publications included in our study focused on these illnesses. Equally problematic, in our view, is the apparently limited interest from LMIC pharmacogenomics research teams in studying neglected or infectious diseases and maternal health. Those countries with the most to gain from such pharmacogenomics research are not contributing to the upstream research that would reduce important global health inequalities (So and Ruis-Esparza 2012).

Our study demonstrates that internationally, US researchers are the most productive (in terms of numbers of articles) in publishing pharmacogenomics research; by extension, areas of interest for these research teams will likely have an impact on the recommendations to include pharmacogenomics indications for specific drugs coming from the FDA, and so will have a wider impact on pharmacogenomics drug distribution worldwide. Interestingly, seven drugs aimed at treating infectious diseases presently have FDA pharmacogenomics indications on their label (FDA 2013), a number similar to drugs aimed at treating cardiovascular diseases. This suggests that pharmacogenomics research on neglected and infectious diseases can provide valuable information for the treatment of populations in need, just as indications for cardiovascular disease has modified practices in heart disease treatment. The fact that these indications have been included in FDA recommendations even though efforts deployed towards neglected and infectious diseases have been low also suggest that pharmacogenomics knowledge and technologies can contribute to achieve some of the objectives included in the MDGs (Howitt *et al.* 2012), although proof of their efficiency is still needed to be provided (Frueh *et al.* 2008). Alongside increased downstream clinical research in LMIC to address local health needs, the missing piece of the puzzle to ensure greater justice in global health through the promises of pharmacogenomics knowledge and technologies lies in greater upstream research on neglected or infectious diseases and maternal health. The challenge, however, will be to imagine and deploy incentive systems (such as the innovative Health Innovation Fund proposed by Hollis and Pogge (Hollis and Pogge 2008)), so that both university and pharmaceutical industry researchers – whether working in low, middle or high income countries – are encouraged to conduct upstream pharmacogenomics research in disease areas that will actually meet the needs of LMIC populations.

Competing interest

The authors have no competing interest to declare.

Acknowledgment

We would like to thank the Editors and Anonymous reviewers for their constructive comments and suggestions.

References

André, N., S. Banavali, Y. Snihur and E. Pasquier. **Has the time come for metronomics in low-income and middle-income countries?** *Lancet Oncol* 2013, **14**:e239-48.

Barker, P. and P. Buchanan-Barker. **First, do no harm: Confronting the myths of psychiatric drugs.** *Nurs Ethics* 2012, **19**:451.

BCC Research. **Global mental health pharmaceutical industry to reach \$88.3bn by 2015.** Posted 2012 Sept 6. Cited 2013 June 16. [<http://bccresearch.blogspot.ca/2012/09/global-mental-health-pharmaceutical.html>]

Bollyky, T.J., I.M. Cockburn and E. Berndt. **Bridging the gap: improving clinical development and the regulatory pathways for health products for neglected diseases.** *Clin Trials* 2010, **7**:719.

Dauda, B. and K. Diereckx. **Health, Human Right, and Health Inequalities: Alternative Concepts in Placing Health Research as Justice for Global Health.** *Am J of Bioethics* 2012, **12**(11):42-44.

Davies, J.E., S. Neidle and D.G. Taylor. **Developing and paying for medicines for orphan indications in oncology: utilitarian regulation vs equitable care?** *British Journal of Cancer* 2012, **106**:14-17.

Di Cesare, M., Y.H. Khang, P. Asaria, T. Blakely, M.J. Cowan, F. Farzadfar, R. Guerrero, N. Ikeda, C. Kyobutungi, K.P. Msyamboza, S. Oum, J.W. Lynch, M.G. Marmot and M. Ezzati on behalf of The Lancet NCD Action Group. *Lancet* 2013, **381**:585-597.

Evans, J.P. **Health Care in the Age of Genetic Medicine.** *JAMA* 2007, **298**(22):2670-2672.

Financial Express. **India's per capita monthly average income rises to Rs 5,130 in 2011-12.** [<http://www.financialexpress.com/news/indias-per-capitamonhly-average-income-rises-to-rs-5130-in-201112/1067381>]

- Frueh, F.L., S. Amur, P. Mummaneni, R.S. Epstein, R.E. Aubert, T.M. DeLuca, R.R. Verbrugge, G.J. Burckart and L.J. Lesko. **Pharmacogenomic Biomarker Information in Drug Labels Approved by the United States Food and Drug Administration: Prevalence of Related Drug Use.** *Pharmacotherapy* 2008, **28**(8):992-998.
- Gladding, P., H. White, J. Voss, J. Ormiston, J. Stewart, P. Ruygrok, B. Bvaldivia, R. Baak, C. White and M. Webster. **Pharmacogenetic Testing for Clopidogrel Using the Rapid INFINITI Analyzer.** *JACC : Cardiovascular interventions* 2009, **2**(11):1095-1101.
- Guttmacher, A.E. and F.S. Collins. **Realizing the promise of genomics in biomedical research.** *JAMA* 2005, **294**(11):1399-1402.
- Hale, V.G., K. Woo and H.L. Lipton. **Oxymoron No More: The Potential Of Nonprofit Drug Companies To Deliver On The Promise Of Medicines For The Developing World;** *Health Aff (Millwood)* 2005, **24**(4):1057-1063.
- Hollis, A. and T. Pogge. **The Health Impact Fund: Making new medicines accessible for all.** *Incentives for Global Health* 2008:152.
- Howitt, P., A. Darzi, G.Z. Yang, H. Ashrafian, R. Atun, J. Barlow, A. Blakemore, A.M.J. Bull, J. Car, L. Conteh, G.S. Cooke, N. Ford, S.A.J. Gregson, K. Kerr, D. King, M. Kulendran, R.A. Malkin, A. Majeed, S. Matlin, R. Merrifield, H.A. Penfold, S.D. Reid, P.C. Smith, M.M. Stevens, M.R. Templeton, C. Vincent and E. Wilson. **Technologies for global health.** *Lancet* 2012, **380**:507-535.
- Hurst, S. **Vulnerability in research and health care; describing the elephant in the room?** *Bioethics* 2008, **22**(4):191-202.
- Johnson, J.A., L.H. Cavallari, A.L. Beitelshees, J.P. Lewis, A.R. Shuldiner and D.M. Roden. **Pharmacogenomics: Application to the Management of Cardiovascular Disease.** *Clin Pharmacol Ther* 2011, **90**(4):519-531.
- Lenfant, C. **Prospects of personalized medicine in cardiovascular diseases.** *Metabolism Clinical and Experimental* 2013, **62**:S6-S10.
- Lesko, L.J. and I. Zineh. **DNA, drugs and chariots: on a decade of pharmacogenomics at the US FDA.** *Pharmacogenomics* 2010, **11**(4):507-512.
- Lexchin, J. **One step forward, one step sideways? Expanding research capacity for neglected diseases.** *International Health and Human Rights* 2010, **10**:20.

- Lopez-Gomez, M., E. Malmierca, M. de Gorgolas and E. Casado. **Cancer in developing countries: The next most preventable pandemic. The global problem of cancer.** *Clinical Reviews in Oncology* 2013.
- Ma, Q. and A.Y.H. Lu. **Pharmacogenetics, Pharmacogenomics, and Individualized Medicine.** *Pharmacological Reviews* 2011, **63**(2):437-459.
- Maher, A. and D. Sridhar. **Political priority in the global fight against non-communicable diseases.** *Journal of Global Health* 2012, **2**(2).
- McLeod, H.L. and W.E. Evans. **Pharmacogenomics: Unlocking the Human Genome for Better Drug Therapy.** *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001, **41**:101-21.
- Meckley, L.M., J.M. Gudgeon, J.L. Anderson, M.S. Williams and D.L. Veenstra. **A Policy Model to Evaluate the Benefits, Risks and Costs of Warfarin Pharmacogenomic Testing.** *Pharmacogenomics* 2010, **28**(1):61-74.
- Olivier, C., B. Williams-Jones, B. Godard, B. Mikalson and V. Ozdemir. **Personalized Medicine, Bioethics and Social Responsibilities: Re-thinking the Pharmaceutical Industry to Remedy Inequities in Patient Care and International Health.** *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2008, **6**(2):108-120.
- Olivier, C. and B. Williams-Jones. **Pharmacogenomic technologies: a necessary “luxury” for better global public health?** *Globalization and Health* 2011, **7**:30.
- Pang, T. **Impact of Pharmacogenomics on Neglected Diseases of the Developing World.** *Am J Pharmacogenomics*, **3**(6):393-398.
- Pinxten, W., Y. Denier, M. Doooms, J.J. Cassiman and K. Dierickx. **A fair share for the orphans: ethical guidelines for a fair distribution of resources within the bounds of the 10-year-old European Orphan Drug Regulation.** *J Med Ethics* 2012, **38**:148-153.
- Reich, M.R. **The global drug gap.** *Science* 2000, **287**:1979-1981.
- Reynolds, GP. **The Pharmacogenetics of Antipsychotic Treatment.** In G. Gross and M.A. Geyer (eds.). *Current Antipsychotics, Handbook of Experimental Pharmacology* 212. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012.
- Schroeder, D. and P. Singer. **Access to Life-Saving Medicines and Intellectual Property Rights: An Ethical Assessment.** *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 2011, **20**:279-289.

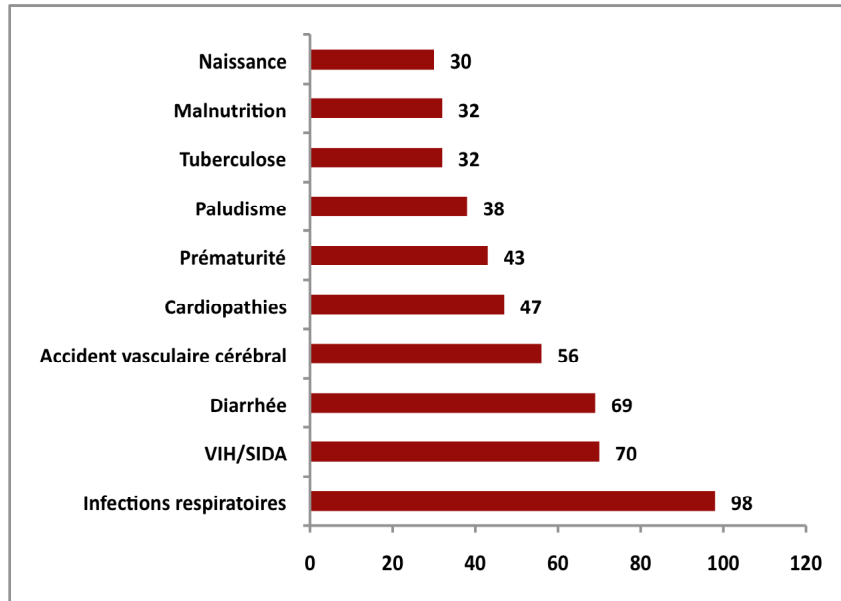
- Silverman, E. **Herceptin Pricing In India Is A Joke: Menon Explains.** *Pharmalot*. Posted 2013 Jan 24. Cited 2013 June 16. [<http://www.pharmalive.com/herceptin-pricing-india-joke-menon-explains>]
- So, A.D. and Q. Ruis-Esparza. **Technology innovation for infectious diseases in the developing world.** *Infectious Diseases of poverty* 2012, 1:2.
- The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. **Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data.** *N Engl J Med* 2009, 360:753-764.
- United Nations. **We can end poverty 2015: Millennium Development Goals.** Cited 2013 June 18. [<http://www.un.org/millenniumgoals/>]
- US Food and Drug Administration. **Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels.** Updated 2013 June. Cited 2013 June 18. [<http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>]
- Wolinsky, H. **Disease mongering and drug marketing: Does the pharmaceutical industry manufacture diseases as well as drugs?** *EMBO reports* 2005, 6(7):612-614.
- World Economic Forum, the Harvard School of Public Health. *The global economic burden of non-communicable diseases.* Geneva: World Economic Forum; 2011.
- World Health Organization. **Draft comprehensive mental health action plan 2013–2020.** 16 May 2013c.
- World Health Organization. **Media Center Factsheet: Cancer.** Updated 2013 January. Cited 2013b June 16. [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>]
- World Health Organization. **Media Center Factsheet: Top 10 causes of death.** Updated 2011 June. Cited 2013 June 16. [<http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>]
- World Health Organization. *Mental health and development: targeting people with mental health conditions as a vulnerable group.* Geneva: World Health Organization; 2010.

* * * * *

Les analyses des enjeux scientifiques, sociaux, économiques et éthiques du développement de la pharmacogénomique en ce qui a trait aux populations des pays à faible et à moyen revenu (**Chapitre 5**) nous avaient permis de déterminer qu'il serait souhaitable que les médicaments développés favorisent les réalités et les besoins de ces populations. Par ailleurs, il nous semblait que peu de médicaments ont été développés jusqu'à maintenant à l'aide des technologies issues de la pharmacogénomique, technologies qui promettent pourtant d'améliorer la médecine pour ces peuples. Nous avons ainsi émis l'hypothèse que le faible taux d'innovation de médicaments consécutivement à l'implantation de la pharmacogénomique pourrait en partie résulter d'un manque d'intérêt au niveau de la recherche en milieu universitaire et dans d'autres centres de recherche fondamentale et clinique.

L'article inclus au **Chapitre 6** présentait l'étude empirique que nous avons développée dans le but de vérifier cette hypothèse. Nos résultats démontrent que moins de 5 % des publications dans le domaine de la pharmacogénomique cible les maladies prédominantes des pays à faible et à moyen revenu. Nous considérons les maladies prédominantes comme étant celles qui provoquent le plus de mortalité dans ces pays, tel qu'évalué par l'OMS. Ainsi, lorsque l'on compare les dix principales causes de mortalité entre les pays à faible revenu et à revenu élevé (Figure 7) il devient rapidement clair que les besoins en santé de ces populations varient grandement. Ce que la figure 7 permet d'observer est que les maladies infectieuses et celles liées à la maternité ou à l'enfance contribuent plus fortement au fardeau de mortalité pour les pays à faible revenu, tandis que les maladies chroniques représentent le plus grand fardeau au niveau de la mortalité pour les populations des pays à revenu élevé.

A



B

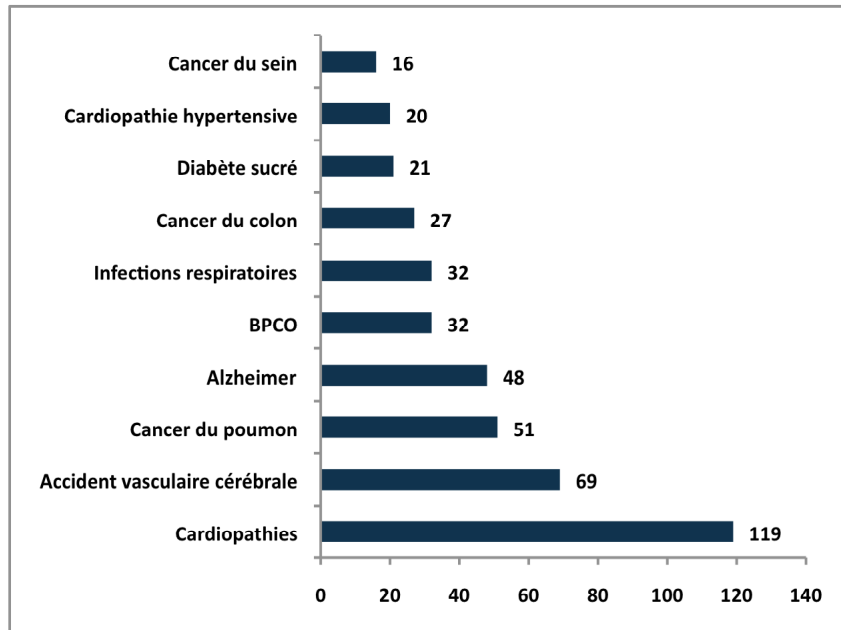


Figure 7. Dix principales causes de mortalité pour les populations des pays à faible revenu (A) et à revenu élevé (B). Les données proviennent de l’OMS en 2011 et sont indiquées en nombre de décès par 100 000 habitants.

Ces données ne signifient pas que les maladies chroniques ne jouent pas un rôle dans le fardeau de santé des populations à faible ou à moyen revenu, tel que l'article précédent l'explique. En fait, l'association médicale mondiale considère que le fléau des maladies chroniques contribue de plus en plus au fardeau en santé des populations des pays à faible et à moyen revenu, créant chez ces populations un triple fardeau au plan de la santé qui combine le fléau des maladies infectieuses, celui des traumatismes et celui des maladies chroniques (AMM 2011). Il demeure que l'étude empirique que nous avons présentée au chapitre précédent permet de conclure que les intérêts et les besoins en santé de ces populations en matière de principales causes de mortalité sont faiblement considérés dans le contexte mondial de développement de la recherche en pharmacogénomique à l'heure actuelle. Ce constat confirme que le domaine innovant de la pharmacogénomique ne permet pas d'emblée d'envisager une réduction des inégalités en santé à l'aide des technologies qui en sont issues, tel que proposé par les organisations internationales (ONU, OMS et OMC). *Quels sont alors les éléments politiques qui peuvent expliquer le manque de concordance entre le potentiel scientifique des innovations technologiques et pharmaceutiques issues de la pharmacogénomique et leur faible implantation dans le milieu de la recherche?*

Nous croyons que ces éléments sont liés à des enjeux de justice globale et qu'une meilleure concordance entre la promesse et l'application en pharmacogénomique à l'échelle mondiale passe par leur compréhension. L'article qui suit, au **Chapitre 7**, se penche précisément sur certains de ces éléments à l'aide des théories en philosophie politique qui permettent d'adopter une perspective de justice globale (Rawls, Dworkin, Ruger, et Young). Il présente la responsabilité respective mais partagée des différents acteurs en santé (gouvernements, organisations internationales et compagnies pharmaceutiques) en tant que pièce déterminante dans le casse-tête des inégalités en santé mondiale.

Chapitre 7. L'équité au centre des responsabilités en santé mondiale : une vision égalitariste d'un monde libéral en santé

Soumis à *BioéthiqueOnLine*

Auteure : Catherine Olivier

Résumé

Malgré toutes les avancées technologiques et sociales que le XXI^e siècle a pu apporter, il demeure que nombre d'inégalités séparent encore les différents peuples du monde. Ces inégalités frappent autant aux niveaux économique, social et politique qu'au niveau de la santé des populations. L'arrivée de nouveaux acteurs en santé mondiale, que sont les grandes fondations caritatives et les compagnies pharmaceutiques multinationales, est venue modifier la répartition des rôles et des responsabilités en santé mondiale. Afin de mieux comprendre comment les inégalités en santé pourraient être réduites, nous avons exploré les responsabilités qui incombent aux différents acteurs impliqués en santé mondiale, incluant ces nouveaux acteurs. Nous voyons comment l'évolution du concept d'égalité au sein des théories de la justice en philosophie politique du libéralisme égalitaire de John Rawls et de l'égalitarisme libéral de Ronald Dworkin permet de définir les responsabilités à partir de la relation de réciprocité qui s'établit entre chacun des acteurs en santé mondiale et les populations des pays à faible ou à moyen revenu. En nous basant sur les responsabilités propres aux compagnies pharmaceutiques multinationales, nous démontrons comment les responsabilités en santé mondiale sont, en fait, partagées entre ces acteurs.

Introduction

Dites-nous d'où vous venez, et nous vous dirons quel type de vie vous risquez d'avoir! Cette phrase incongrue reflète l'étendue des inégalités qui sévissent actuellement au niveau mondial. Ce que cette phrase illustre est que le simple fait de naître à Ndjamena (Tchad) ou à Montréal (Canada) vient complètement modifier tant l'espérance de vie des individus, que leur possibilité d'avoir une vie en santé qui leur permette de réaliser les projets qu'ils se seraient définis. La cause en est que la santé constitue un atout important dans la vie de tout être humain. Le fait de pouvoir jouir d'un bon état de santé peut ainsi représenter un élément déterminant dans le cheminement de vie des individus (Daniels 2008). Pourtant, à l'heure actuelle, les données de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) démontrent que de grandes inégalités séparent les peuples à ce niveau (OMS 2009). Ces données démontrent, par exemple, qu'un décès sur cinq dans le monde est attribuable à la mortalité infantile, et que 74 % des cas de mortalité infantile surviennent en Afrique et en Asie du Sud-Est (OMS). Cette réalité contribue fortement à accentuer l'écart au niveau des espérances de vie entre les nations et limite le développement de nombre de pays. Il semble dès lors inacceptable que l'humanité reste sur cette première constatation qui brime son épanouissement.

Arrivé à cette même constatation, Kickbush a proposé qu'une redéfinition du contrat social mondial soit établie afin de mieux y intégrer les problèmes d'inégalités en santé mondiale (Kickbush 2004). Par contre, nous constatons que certaines questions demeurent afin de pouvoir aborder ces inégalités de façon efficace. Notamment, il est possible de se demander comment l'arrivée de nouveaux acteurs en santé mondiale (tels que les grandes fondations caritatives, les grandes initiatives politiques et les multinationales bénéficiant du marché global) influence le partage des responsabilités quant à l'établissement et à la réduction des inégalités en santé mondiale. L'arrivée de ces nouveaux acteurs est venue faire exploser le nombre et la diversité des acteurs en santé mondiale, plaçant l'humanité dans une époque où l'investissement en santé mondiale n'a jamais été aussi grand (Ooms *et al.* 2010) sans que les responsabilités qui découlent de leurs activités soient définies. De plus, malgré l'accroissement de l'investissement global, les inégalités en santé mondiale perdurent, et cela même jusqu'à exacerber davantage la vulnérabilité des populations des pays à faible revenu

(Stiglitz 2006). Il devient alors urgent de mieux définir la répartition des responsabilités quant à la réduction de ces inégalités en santé, afin de déterminer les niveaux d'imputabilité pour chacun des acteurs impliqués.

Les questions d'inégalités au niveau mondial – tant celles découlant des réalités socioéconomiques que de la santé – ont historiquement été abordées sous l'angle de la charité via une culture d'aide humanitaire. De ce fait, la question de l'imputabilité en matière de réduction des inégalités en santé mondiale était en quelque sorte évacuée. Depuis une cinquantaine d'années, le nombre et la taille des organismes humanitaires ont accru de façon significative – ce qui s'est traduit par une augmentation moyenne de 6 % par année depuis dix ans du nombre de travailleurs humanitaires déployés en mission (Stoddard *et al.* 2009) –, transformant ainsi l'image du monde contemporain (Harvey *et al.* 2010). Par ailleurs, les inégalités existantes à l'échelle planétaire, que ce soit en santé ou à tout autre niveau social, n'ont pas réellement été réduites au cours de cette période (Stiglitz 2002). Par exemple, le pourcentage de la population vivant avec moins de 1 \$ par jour (au standard de 1993) en Afrique subsaharienne était de 42,26 en 1981, et s'établissait encore à 41,10 en 2004 (Chen et Ravallion 2007). Ces chiffres illustrent que les efforts déployés pour réduire l'extrême pauvreté dans cette région au cours de ces 20 années n'ont pas connu un succès retentissant. De plus, ce que l'étude de Chen et Ravallion démontre est que, mis à part le cas de la Chine, les efforts de réduction de la pauvreté dans les autres régions des pays à faible revenu sont peu éloquentes.

Le peu de succès dans la réduction des inégalités au niveau mondial a entraîné une perte de confiance envers certains des organismes impliqués, telle l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (Gostin 2010). Cette perte de confiance a même engendré un désengagement de la part des pays signataires dans l'implantation et le respect des lois en santé publique proposées par l'OMS (Ruger 2008). Ce fut le cas du gouvernement de l'Afrique du Sud, qui avait refusé de fournir de la *névirapine* à sa population tel que le recommandait l'OMS en 2001, malgré que l'efficacité de ce médicament dans la prévention de la transmission verticale du VIH avait préalablement été démontrée et que la compagnie Boehringer Ingelheim s'offrait pour le rendre accessible gratuitement pour une période de cinq ans (Annas 2003). De prime

abord, il serait possible de croire que l'angle de la charité humanitaire constitue, par ce fait, un véritable cul-de-sac pour ce qui est des améliorations pouvant être apportées en santé pour les diverses populations du monde. *Sous quel angle le regard de la société doit-il alors se poser quant à ces questions afin que puissent véritablement se réaliser des améliorations notables en la matière?*

Le présent article démontrera que le problème tient au fait que les inégalités en santé mondiale ne constituent pas uniquement un enjeu de charité humanitaire, mais bien un enjeu important de justice globale. De ce fait, la résolution des problèmes d'inégalités en santé mondiale doit passer par une meilleure répartition des responsabilités chez les différents acteurs influents dans ce domaine. Ces différents acteurs incluent les gouvernements nationaux qui sont responsables vis-à-vis leur population de la distribution des services de santé et des médicaments sur leur propre territoire, et les organismes internationaux qui participent à l'établissement de relations internationales encadrant la distribution des innovations technologiques et des médicaments entre les nations (Beitz 2005; Leisinger 2005). Or, nous argüons qu'ils comptent aussi les nouveaux acteurs en santé mondiale que sont les fondations caritatives (la Fondation Bill et Melinda, par exemple) et les compagnies pharmaceutiques multinationales, qui ont bénéficié de l'ouverture d'un marché global en santé depuis quelques années. Bien que nous soyons consciente du rôle joué par les fondations caritatives dans l'établissement d'inégalités en santé mondiale, cet article s'intéresse particulièrement au cas que représentent les compagnies pharmaceutiques dans cette problématique. Afin d'en faire la démonstration, nous expliquerons comment ces compagnies peuvent être tenues responsables du rôle qu'elles jouent dans le développement des innovations pharmaceutiques et, par ricochet, quant à leur accessibilité au niveau des différentes régions du monde.

Cet article est le fruit d'une étude de plus grande envergure qui a porté sur le potentiel que les innovations issues de la génomique peuvent avoir sur la distribution de la santé au niveau mondial, du simple fait de leur transfert vers des applications globales par les compagnies pharmaceutiques locales ou multinationales (Olivier *et al.* 2008; Olivier et Williams-Jones 2011, 2013a). L'analyse éthique présentée ici sera fondée sur les résultats obtenus au cours de cette étude, afin de mieux définir le concept de responsabilité dans le

contexte du développement des pharmaceutiques. En bout de ligne, nous situerons la responsabilité incombant aux compagnies pharmaceutiques dans le contexte plus général de la responsabilité en santé mondiale. Dans un premier temps, il s'agira de démontrer que les inégalités en santé mondiale constituent effectivement une question de justice globale et que, de ce fait, certaines responsabilités découlent de leur établissement. Cette démonstration nous permettra d'étudier l'évolution du concept d'égalité à travers la transition entre deux théories libérales de la justice ayant eu un impact significatif sur la conception de la politique contemporaine : la théorie du libéralisme égalitaire, décrite par John Rawls (Rawls 2003), et celle d'un égalitarisme libéral, décrite par Ronald Dworkin (Dworkin 2011). En nous appuyant sur des concepts clés provenant de cette dernière théorie – notamment ceux de la communauté politique et de la responsabilité par association (Dworkin 2000; 2011) –, nous proposerons finalement une vision de la responsabilité partagée en santé mondiale reposant sur la notion d'équité, et qui inclut les compagnies pharmaceutiques multinationales en tant qu'acteurs importants quant à l'amélioration de la justice en santé mondiale.

Le principe de responsabilité au service de la justice globale

La définition de la responsabilité spécifique des compagnies pharmaceutiques ainsi que des autres acteurs impliqués en santé mondiale est essentielle pour arriver à la mise sur pied de politiques internationales efficaces quant au développement et à la distribution équitable des innovations technologiques en santé, et qui respectent la dignité de l'ensemble des peuples dans le monde (Miller 2008). Elle émerge de ce que l'on peut appeler l'éthique de la responsabilité. L'éthique de la responsabilité a été fortement influencée par les écrits de Hans Jonas (1990), qui a permis de mettre en évidence le fait qu'il existe en société des obligations qui découlent de *ce qui devrait être* lorsque ceci est mis en lien avec *ce qui est* (Donnelley 1989). La description du principe de responsabilité de Jonas repose sur l'idée que nous faisons face, en tant qu'humains, à des obligations morales qui se concrétisent devant la vulnérabilité de l'autre (Jonas 1990). Le fait d'être placé devant la vulnérabilité de l'autre transforme ces obligations en un sentiment de responsabilité profond, qui provient des

interactions sociales que nous avons accumulées dans notre bagage de vie (la relation parent-enfant, par exemple).

Jonas a défini cette éthique de la responsabilité notamment pour expliquer la relation qu'il y a entre les développements technologiques (les nouveaux médicaments issus de la recherche en pharmacogénomique) et le devenir social (Donnelley 1989). En ce sens, cette éthique place l'humain et son agir dans une relation de responsabilité avec son milieu social et naturel. Lorsque le milieu avec lequel l'interaction s'établit n'est plus social mais mondial, il devient plus complexe pour l'individu de ressentir le sentiment de responsabilité tel que décrit par Jonas. *Comment alors peut-on arriver à concevoir qu'il existe des responsabilités en santé mondiale?* Pour ce faire, il est possible de faire appel à un autre principe éthique important, soit celui de la justice.

La justice est un concept de philosophie politique et morale qui renvoie principalement à ce que les individus s'accordent les uns avec les autres en matière de droits et de mérites dans un contexte sociétal (Rawls 2003). Ce concept sous-entend la mise en place d'une relation de réciprocité entre les individus en se référant aux devoirs et aux droits des différents acteurs impliqués dans une relation sociale : c'est le legs du contrat social tel que décrit par Hobbes (1651), Locke (1689) et Rousseau (1762). Dans un contexte mondial, le principe de justice vient mettre en lumière l'existence d'un jeu complexe de droits et de devoirs qui peuvent s'établir à plusieurs niveaux (local, national, international ou global). Nombreux sont les auteurs qui, comme Rawls, accordent une importance capitale à l'établissement d'une justice au niveau local, national et même par l'entremise de relations internationales. Il est toutefois plus difficile de trouver preneur pour une justice globale, et lorsque certains s'y aventurent – comme Ruge, Nagel ou Pogge –, ils doivent souvent faire la démonstration inaliénable de l'existence de ce niveau de justice (Miller 2008). Pourtant, les inégalités, elles, n'hésitent pas à s'établir au niveau mondial. Nous proposons ainsi que l'intégration du concept

d'équité¹ dans les considérations qui visent une meilleure répartition des responsabilités en santé mondiale constitue un élément central dans la définition d'une justice globale en santé.

Les inégalités en santé mondiale comme fondement d'une responsabilité sociale

Les inégalités en santé mondiale s'expriment de diverses façons, tel que par l'écart inexplicable séparant l'espérance de vie des différents peuples ou la distribution inégale des déterminants sociaux de la santé à travers les nations (Ruger 2008; Marmot 2005). Ces importantes disparités influencent l'accessibilité aux outils (les services de santé, les médicaments, les déterminants sociaux de la santé, etc.) qui permettent aux individus d'affronter la maladie ou les inaptitudes physiques de façon efficace, et assurent aux différents peuples un niveau de santé souhaitable (Kawachi *et al.* 1997). De ce fait, certaines populations, comme celles des pays à faible revenu, qui se retrouvent surtout au bas de l'échelle des espérances de vie, se voient brimées dans leurs opportunités de vie (Miller 2008).

En diminuant la possibilité des individus d'avoir et/ou de conserver un emploi et de participer ainsi à l'essor de leur économie nationale, les inégalités en santé restreignent les possibilités des populations défavorisées de contribuer à la réduction des inégalités au niveau mondial (Labonté *et al.* 2005). Cette constatation avait mené à la mise sur pied de l'initiative « Santé mondiale et politique étrangère » (FPGHI) en 2007. Cette initiative, qui regroupe les sept ministres des Affaires étrangères provenant du Brésil, de la France, de l'Indonésie, de la Norvège, du Sénégal, de l'Afrique du Sud et de la Thaïlande, visait à cibler la santé comme moteur économique principal dans le monde en politique étrangère internationale (Amorim 2007; Chan *et al.* 2008). Elle persiste aujourd'hui sous l'effigie de l'initiative « Diplomatie et Santé », dont la coordination est sous la juridiction de la France depuis 2012 (Ministères des Affaires étrangères/ France-Diplomatie 2013).

¹ Le concept d'équité est intrinsèquement lié au désir de réduire les inégalités qui défavorisent, de façon non justifiée, un groupe par rapport à un autre, par exemple les populations des pays à faible et à moyen revenu par rapport aux populations des pays à revenu élevé en ce qui concerne la santé.

Selon les ministres susmentionnés, la mondialisation des économies et des sociétés a engendré l'apparition d'un nouvel ordre relationnel mondial qui déverse sur les nations riches des responsabilités envers la santé de tous les peuples, en particulier envers la santé des populations défavorisées (Amorim 2007). Cette vision s'oppose à celle des philosophes qui s'entendent pour dire que les gouvernements nationaux, par l'entremise des politiques de santé qu'ils mettent sur pied, sont les grands responsables des inégalités en santé (Rawls 1993; Daniels 2008), limitant ainsi les disparités en santé mondiale à une dimension sociale. Nous soutenons que, tout comme les inégalités socioéconomiques au niveau national influencent la distribution de la santé dans une population donnée, l'existence d'inégalités socioéconomiques entre les nations vient moduler les capacités politiques des différents pays d'offrir des opportunités acceptables en santé à leur population (Ruger 2008).

Ceci est particulièrement vrai en ce qui concerne la distribution des médicaments dans la population, puisque les inégalités économiques entre les nations modulent la capacité des gouvernements d'offrir une couverture universelle ou la gratuité des médicaments pour les populations plus vulnérables. De la persistance des inégalités socioéconomiques dans le monde émergent ainsi des inégalités importantes en santé mondiale, où seuls les peuples qui peuvent bénéficier d'une couverture même partielle des coûts associés aux médicaments sont ceux des pays à revenu élevé. Ce phénomène accentue non seulement les inégalités en santé mondiale, mais exacerbe aussi la vulnérabilité² des populations plus défavorisées au sein des pays à faible ou à moyen revenu, creusant du même coup les inégalités sociales de santé parmi ces peuples. Par cela, les inégalités socioéconomiques internationales qui se répercutent sur la justice sociale en santé méritent d'être traitées en tant que questions de justice globale, tout comme les inégalités en santé qui en découlent. Les considérations propres aux théories de la justice qui prédominent pourront donc nous éclairer dans la résolution des problèmes liés aux inégalités mondiales, tant en santé qu'au niveau socioéconomique.

² Les vulnérabilités en santé peuvent être décrites en tant que caractéristiques d'une population qui rendent les individus plus à même de subir les effets négatifs d'une situation donnée sur leur santé et qui, de ce fait, justifient qu'un effort supplémentaire soit déployé pour leur protection (Hurst 2008).

Le concept d'égalité en réponse à l'échec de la charité humanitaire

Pour plusieurs, bien que la présence d'inégalités en santé entre les nations soit regrettable, celle-ci ne découlerait pas de relations inéquitables³ entre les pays. Dans cette optique, en l'absence d'une institution étatique commune, il serait inutile de viser la réduction de telles inégalités dans le but d'améliorer les opportunités de vie des populations des pays à faible revenu sous l'angle de l'obligation ou même de la responsabilité (Nagel 2005). Il serait pour eux plus utile de faire appel à une volonté de compassion humanitaire basée sur le principe de charité de la part des populations et des pays riches (Singer 1972). De nombreuses organisations non gouvernementales (ONG) œuvrant en aide internationale, telles que Oxfam ou Médecins Sans Frontières, ont ainsi longtemps adopté des principes de charité dans la définition de leur mission. Par ailleurs, ces organismes cherchent maintenant plutôt à doter leurs actions d'un cadre légal, et ont peu à peu délaissé leur vision de charité humaine pour adopter le discours des droits de l'homme et des responsabilités sociales (Braveman et Gruskin 2003b; Kuper 2002).

Ce désengagement par rapport au concept de charité volontaire peut s'expliquer par le fait que les dons caritatifs ne suffisent pas à assurer une durabilité aux programmes mis sur pied, et ce, particulièrement dans le contexte de programmes de développement (Ooms *et al.* 2010). De plus, l'approche fondée sur les droits de l'homme et la responsabilité permet de définir une certaine imputabilité des acteurs en santé mondiale, peu importe le contexte économique ou social du moment. Ceci aura pour effet d'éviter, entre autres, que les pays ou les compagnies privées puissent retirer abruptement leur apport financier en développement international. Il demeure, par contre, que certaines conditions risquent de se traduire, comme

³ Le concept d'iniquité a d'abord été décrit par Dalhgren et Whitehead. Selon eux, les inégalités qui découlent de facteurs estimés évitables ou injustes enfreignent le principe de justice et peuvent être qualifiées d'iniquités (Dalhgren et Whitehead 1991). Cette définition fut sujette à de nombreuses critiques pour son manque de précision et de clarté, notamment en ce qui a trait à la définition du terme injuste. Braveman et Guskin (2003), ont offert un peu plus de clarté à la notion d'inégalités injustes en la définissant en tant qu'inégalités sociales de santé qui placent des individus ou des populations déjà socialement défavorisés dans une position de désavantage supplémentaire. Ces inégalités ont le potentiel d'exacerber les vulnérabilités préexistantes dans une population. Les relations inéquitables décrites ici peuvent donc être considérées comme des relations qui viennent accentuer un désavantage en santé (la vulnérabilité en santé des populations, par exemple) au sein des populations déjà défavorisées (telles les populations des pays à faible et à moyen revenu).

nous l'avons observé au cours des dernières années consécutivement à la crise économique mondiale ayant débuté en 2008, par une baisse de l'aide apportée aux pays à faible revenu (Schneider et Garret 2009).

Les grands donateurs caritatifs et les ONG internationales font de plus l'objet de critiques dans notre monde contemporain. Ils sont notamment accusés de diriger l'agenda des interventions en santé mondiale selon leurs propres priorités, en faisant fi des besoins et des réalités des pays à faible ou à moyen revenu (Garret 2007; Shridar 2012). L'application du concept de charité en aide humanitaire a d'ailleurs, à long terme, affaibli les populations des pays à faible revenu, créant chez elles un système complexe de dépendance qui les empêche de pouvoir imposer leurs priorités aux acteurs internationaux (Schneider & Garret 2009). Il s'ensuit un phénomène étrange de *bienfaisance néfaste*⁴ pour les populations défavorisées et leurs gouvernements, lequel creuse davantage les inégalités existantes et exacerbe les vulnérabilités de ces peuples.

Cette critique a fortement retenti à la suite du tremblement de terre de 2010 en Haïti, qui fut à ce jour l'un des plus grands événements mondiaux ayant soulevé un appel à la charité humanitaire (Kidder 2010). La réponse déployée sur le terrain fut chaotique, de par le nombre d'ONG qui s'est déplacé pour venir en aide au peuple haïtien et le manque d'organisation au niveau du gouvernement local pour coordonner les efforts humanitaires (Concannon et Lindstrom 2011). Ainsi l'aide offerte, qui était basée sur un instinct spontané de charité et de bienfaisance, a eu pour résultat de miner la crédibilité du gouvernement haïtien quant à sa capacité de gouvernance en temps de crise et de provoquer une confusion dans la population locale quant à ses besoins et ses capacités (Farmer 2011). Ce phénomène fait aussi dire que l'approche des organismes d'aide humanitaire et d'aide au développement se doit d'adopter un mode de fonctionnement basé sur les droits de l'homme et la responsabilité, qui se rapproche davantage d'une définition politique de la justice (Pinto 2010).

⁴ La bienfaisance est un principe important en bioéthique. Ce principe sous-entend que les actions que nous accomplissons sont imprégnées d'un désir de maximiser le bien pour les individus qui en vivent les conséquences. Selon Hume, la bienfaisance peut être observée dans les manifestations de charité, de compassion, voire d'amitié (Vitz 2002). Le concept de bienfaisance néfaste a été proposé par Riveira en tant que résultat d'actions visant le bien des individus, mais ayant pour effet de placer ces individus dans un état de dépendance

Les responsabilités transnationales en santé mondiale

Les gouvernements et autres acteurs privés en santé mondiale ont, pour leur part, très peu intégré le discours et les idées de la Commission sur les déterminants sociaux de la santé, basés sur les droits de l'homme et la responsabilité (Venkatapuram 2010). Leur intérêt semble plutôt se diriger vers des initiatives plus politisées, comme les objectifs du Millénaire pour le développement (OMD), proposés par les Nations Unies en 2000. Ces objectifs ont reçu l'appui des grands organismes économiques internationaux (tels que le Fonds Monétaire International, l'Organisation de coopération et de développement économiques, la Banque mondiale et le G20), menant les gouvernements des pays riches, comme celui de Gordon Brown en Angleterre (via l'initiative *International Finance Facility*), à faire des promesses pour un effort accru en vue de leur atteinte (Lee *et al.* 2004).

Nous proposons ici que les inégalités en santé observables à l'échelle mondiale sont, au moins en partie, le résultat de politiques internationales économiques et sociales favorisant asymétriquement les pays à revenu élevé. Celles-ci participent à la redéfinition de l'ordre mondial contemporain et engendrent, du fait même, l'apparition de responsabilités transnationales⁵ envers la santé et le bien-être des diverses populations du monde (Miller 2008). Prenons l'exemple des accords internationaux sur la protection des droits intellectuels (ADPIC) et de leurs effets sur le contexte de distribution du médicament dans le monde. Ces accords ont été signés dans le but : 1) de permettre aux compagnies innovatrices de protéger les investissements qu'elles ont réalisés lors de leur phase de développement; et 2) de stimuler l'innovation dans l'ensemble des pays signataires (Drahos 2004). Or, ces droits de propriété intellectuelle ont eu comme effet direct d'augmenter les coûts que les gouvernements ou les populations des pays à faible revenu doivent assumer pour se procurer les médicaments dont ils ont besoin. Ainsi, moins de 50 % de la population mondiale aurait accès à ce que l'OMS

néfastes pour leur autonomie et leur développement (Riveira 2013). Riveira suggère, entre autres, que le déploiement d'aide humanitaire provoque des situations de bienfaisance néfastes pour les pays recevant l'aide.

⁵ Les responsabilités transnationales sont des responsabilités qui découlent d'interactions entre acteurs qui ne sont pas délimités par le concept traditionnel de frontières. Les organisations internationales et les fondations caritatives qui, de par leurs actions, ont des tentacules et un impact politique qui traversent les frontières en constituent des exemples clés.

qualifie de médicaments essentiels⁶ (UN 2008), c'est-à-dire des médicaments permettant de répondre aux besoins primordiaux en santé des populations.

Ces réalités contribuent significativement à accentuer les inégalités en santé au niveau mondial en diminuant, entre autres, le potentiel économique (par exemple le pourcentage du PIB investi en santé) pouvant être mobilisé dans des politiques de réduction de la pauvreté et de redressement des inégalités socioéconomiques par les gouvernements des pays à faible revenu (Schrecker 2008; Schrecker *et al.* 2008). Les études sur l'impact des inégalités socioéconomiques sur la santé des individus démontrent que les individus appartenant aux classes sociales plus défavorisées vivent moins longtemps et en moins bonne santé que les individus des classes plus favorisées, et ce, à l'intérieur d'une même société, ce qui crée un gradient social de santé (Kawachi *et al.* 1997; Wilkinson 1997; Marmot 2005). De plus, il semblerait que ce gradient social de santé soit plus important dans les pays où les conditions sociales sont les moins équitables (Daniels *et al.* 2000; Daniels *et al.* 2004). L'application de politiques en santé visant à réduire (ou même à éliminer) les causes d'un tel gradient social de santé pourrait alors s'avérer bénéfique pour la santé des populations. Encore faut-il que ces politiques soient fondées sur des principes de justice acceptables, afin que puissent être apportées des améliorations notables en santé populationnelle.

D'autre part, les politiques de propriété intellectuelle complexifient la mise en place de politiques nationales, comme le développement d'une industrie locale ou le regroupement de pays au sein de coopératives de développement du médicament. Et ce, même dans le cas de nouvelles technologies offrant une promesse d'innovation pharmaceutique pour les populations des pays à faible revenu, telles que les technologies issues de la pharmacogénomique (Olivier & Williams-Jones 2011). Au cours de notre étude sur le développement de la recherche dans le domaine de la pharmacogénomique, nous avons observé deux phénomènes importants : 1) la recherche dans ce domaine ne cible que

⁶ L'OMS établit une liste de médicaments qui devraient être distribués aux populations selon la prévalence des pathologies dans le monde. Cette liste sert à titre d'indicatif, pour l'établissement de listes nationales par les différents gouvernements, des médicaments existants qui devraient être distribués afin de traiter les besoins en santé primordiaux des populations (OMS 2002). Elle est révisée tous les deux ans dans le but de permettre l'inclusion de nouveaux médicaments.

faiblement les besoins des populations des pays à faible revenu en matière de principales causes de mortalité; 2) les recherches en pharmacogénomique conduites par des équipes situées dans les pays à faible ou à moyen revenu (par exemple les BRICS – Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud) ne ciblent pas ces besoins (Olivier and Williams-Jones, *en préparation*). Il y a donc un décalage entre le développement dans ce domaine de recherche et la réduction des inégalités en santé mondiale.

Le développement de nouvelles technologies de ce genre devrait pourtant assurer une meilleure distribution du médicament sur le territoire des pays à faible et à moyen revenu, en offrant la possibilité que des médicaments plus adaptés à leurs besoins soient développés (Pang 2009; WHO 2007c). Par ce fait, les technologies de pharmacogénomique pourraient participer à réduire l'écart de l'accès aux médicaments pour ces populations, tel que le proposent les objectifs du Millénaire à la cible 8.E : *En coopération avec l'industrie pharmaceutique, rendre les médicaments essentiels disponibles et abordables dans les pays en développement* (UN 2000). Par contre, ce n'est pas ce que nos résultats démontrent. Une question se pose alors : *Est-il possible que les politiques sur les ADPIC aient contribué au manque d'intérêt observé en recherche dans le domaine de la pharmacogénomique pour les besoins des populations des pays à faible revenu en matière de principales causes de mortalité?*

Les ADPIC sont le résultat des rondes de négociations de l'Uruguay qui se sont étalées entre 1986 et 1994 (World Trade Organization 1994). Ces accords, signés en 1994 à Marrakech et mis en place en janvier 1995, sont venus étendre l'application des droits de propriété intellectuelle sur les produits pharmaceutiques dans plusieurs pays où ces droits n'étaient jusque-là pas en vigueur, soit environ 50 pays. Cette application à grande échelle a soulevé de fortes protestations par crainte de l'impact négatif que ces accords auraient sur la santé publique dans nombre de pays à faible et à moyen revenu (Oliveira *et al.* 2004; Nicol and Owoye 2013). Et bien que les ADPIC aient été initialement présentés en tant qu'outil pour stimuler le développement de l'industrie pharmaceutique dans ces pays, il semble que les craintes formulées en ce qui a trait à la faiblesse de l'innovation et de la production

pharmaceutique dans ces pays et pour les besoins de leur population soient bel et bien justifiées (Joly 2005; Basu 2005).

Deux facteurs peuvent possiblement expliquer le manque d'intérêt pour les besoins des populations des pays à faible revenu dans le domaine de la pharmacogénomique : 1) la mise en place des conditions d'exceptionnalité, telles que celles qui entourent les *licences obligatoires*⁷ développées pour protéger les populations des pays à faible et à moyen revenu d'une inaccessibilité aux médicaments, a découragé les compagnies pharmaceutiques de favoriser les innovations dans le champ des maladies tropicales et infectieuses négligées, qui prédominent en matière de causes de mortalité dans ces pays (Lybecker and Fowler 2009); et 2) les gouvernements, les chercheurs et les compagnies pharmaceutiques locales qui ont vu s'ouvrir un marché mondial ont préféré déployer leurs efforts de recherche et de développement vers les besoins des populations des pays à revenu élevé, qui promettent un meilleur retour sur l'investissement d'un point de vue économique (Reichman 2009). La mise en place de politiques de relations internationales comme celle des droits de propriété intellectuelle vient ainsi diminuer l'autonomie des gouvernements des pays à faible revenu, en accentuant la dépendance de ces pays à l'égard des divers produits distribués par les industries établies au sein des pays à revenu élevé et des besoins qui prédominent dans ce marché. Bien que les produits pharmaceutiques développés de façon à cibler les maladies prédominantes dans les pays à revenu élevé (maladies chroniques, par exemple) peuvent aussi contribuer à répondre à certains besoins en santé des populations des pays à faible ou à moyen revenu, ceux-ci ne permettent pas de réduire les hauts taux de mortalité associés à d'autres maladies (maladies infectieuses, par exemple). Il est dès lors possible de croire que le concept d'équité a été oublié dans les considérations ayant mené au développement de telles politiques, de même qu'au niveau de leur application par les différents acteurs en santé mondiale.

⁷ En réponse aux craintes formulées concernant l'impact que pourraient avoir les ADPIC sur la santé publique des populations des pays à faible et à moyen revenu, des négociations entre les pays signataires de l'Organisation mondiale du commerce ont donné lieu à la Déclaration de Doha en 2001 (WTO 2013a). Cette déclaration permet aux nations de se faire accorder des licences afin de produire des versions génériques de médicaments qui répondraient à une nécessité découlant d'une urgence sanitaire, ou de faire appel à un pays qui en produit dans le cas où elles seraient dans l'incapacité d'en faire la production (Basu 2005). De par leur potentiel effet sur le revenu des grandes pharmaceutiques multinationales, ces licences obligatoires sont parfois utilisées comme système de négociations internationales (Lybecker et Fowler 2009).

Par équité, on entend ici la capacité de concevoir la distribution des possibilités qu'offrent les droits de propriété intellectuelle en santé mondiale de façon à éliminer l'écart qui sépare l'accès à la santé des populations des pays à faible, à moyen et à revenu élevé. L'intégration du concept d'équité dans ces considérations aurait pu, par exemple, mener à l'élaboration de mesures qui permettent à l'ensemble des nations de combler les lacunes qui existent actuellement et empêchent le développement ou la distribution des innovations pharmaceutiques sur leur territoire. Les ententes sur les ADPIC, bien qu'elles visent à stimuler de tels développements au niveau local, ne permettent pas de compenser l'écart existant déjà entre les pays à faible revenu et à revenu élevé. Ainsi répondent-elles uniquement au principe de libertés égales d'entreprendre des programmes de développement ou de distribution d'innovations pharmaceutiques, et non au principe de capacités égales en fonction des besoins réels des populations.

Les modifications aux ADPIC sont venues bouleverser les pratiques dans l'industrie pharmaceutique pour plusieurs pays à faible et à moyen revenu signataires de l'Organisation mondiale du commerce (OMC). Aujourd'hui, les pays à faible et à moyen revenu constituent les deux tiers des 150 pays membres de l'OMC, ce qui leur donne une place d'envergure sur la scène du marché mondial (WTO 2013b). Malgré cela, près de 20 ans après le début de leur mise en application graduelle dans le monde, il est possible de constater que ces accords font partie d'un échec politique en ce qui concerne la réduction des inégalités en santé mondiale. Cet échec vient poser les balises d'une plus grande responsabilité en santé mondiale qui se voit partagée entre les différents acteurs impliqués, notamment les organismes internationaux (l'OMC, par exemple), les pays riches et les joueurs privés (tels que les compagnies pharmaceutiques). En réponse à cet échec, Lowry et Schulenk ont proposé que la politique des relations internationales adopte une vision plus humanitaire des responsabilités en santé mondiale (Lowry et Schulenk 2009). Ils suggèrent que le principe de responsabilité ici soit basé sur une conception égalitaire de la dignité humaine.

L'égalitarisme au centre du principe de justice : Remplacer les libertés égales par des capacités similaires

Une des plus importantes théories sur la justice du XX^e siècle est incontestablement celle du philosophe américain John Rawls. Rawls, dans sa description de la philosophie politique libérale, a soulevé la nécessité de permettre aux individus en société d'avoir accès à une distribution juste de certains biens premiers, qui leur assureraient une équité en ce qui a trait aux opportunités de vie (Rawls 2003). Il a développé sa théorie de la justice suivant deux principes majeurs, accordant une priorité absolue au premier de ces principes. Ainsi, le premier principe de justice stipule que nous sommes tous égaux en tant qu'humains dans nos libertés fondamentales. Le second principe, nommé le principe de différence, stipule pour sa part que : a) seules les inégalités favorisant les individus initialement défavorisés sont acceptables; et b) nous devons tous jouir des mêmes opportunités de vie (emploi, logement, éducation, etc.). Par ailleurs, en ce qui concerne les questions de relations au niveau international, Rawls ne prétend pas à une équité entre les peuples (Rawls 1993). Il défend plutôt une liberté égale des États dans la mise en place de leur politique nationale, même si ces politiques ont un effet sur la distribution mondiale de la santé – comme, par exemple, via le financement des innovations pharmaceutiques ou les droits de propriété intellectuelle. Rawls ne considérerait donc pas, de prime abord, le bien premier de santé comme étant distribué par les institutions sociales. Nous soutenons que le rôle joué par les systèmes de santé nationaux et l'avancement continu des innovations technologiques et pharmaceutiques dans la distribution de la santé contredit pourtant cette conclusion.

Cette absence de vision plus globale chez Rawls en a déçu plusieurs qui étaient préoccupés par l'égalité en matière de droits de l'homme pour les différentes populations (Nusbaum 2011, Pogge 2005a). Nous avons donc choisi d'étudier le concept de responsabilité partagée en santé mondiale à l'aide d'une autre théorie de la justice en philosophie politique qui laisse une place plus importante à l'égalité entre les individus, soit la théorie de l'égalitarisme libéral de Ronald Dworkin (Dworkin 2000). Dworkin a reproché à Rawls d'avoir trop voulu se débarrasser de la prédominance de l'égalité absolue (en termes d'égalité matérielle) dans la théorie utilitariste de Bentham et Mill, et d'avoir prêché pour une trop grande importance des libertés individuelles. Ainsi Dworkin tente-t-il de réinsérer le concept d'égalité au centre de sa théorie de la justice.

L'égalité, pour Dworkin, ne correspond pas pour autant à l'égalité absolue matérielle : elle intègre aussi la notion de l'égalité du bien-être comme base de justification à la justice distributive (Dworkin 1981a; 1981b). Sa définition de l'égalité ne se limite pas, non plus, à celle de l'égalité du bien-être tel qu'entendu par les utilitaristes, puisqu'elle fait référence à une égalité en termes de capacité des individus de faire leurs propres choix dans leur vie pour arriver à vivre la meilleure vie possible à leurs yeux (Guest 1991). Par cela, la théorie de Dworkin reconnaît que les individus peuvent se trouver en situation de vulnérabilité qui limite leurs choix, et que cette vulnérabilité nécessite une distribution des ressources qui permettra de les placer sur un même pied d'égalité en ce qui a trait à leur capacité à faire des choix (Dworkin 1981a; 1981b). Il ne s'agit donc pas d'une égalisation horizontale des ressources en société, mais d'une distribution des ressources permettant de compenser les lacunes et correspondant aux aspirations de chacun (Kymlicka 2003).

Considérée d'un point de vue individualiste, cette théorie peut parfois sembler s'approcher des théories libertariennes qui prônent la liberté absolue des individus. Par contre, telle n'était pas l'intention chez Dworkin, qui place la communauté, et non l'individu, au centre du fonctionnement de la société (Dworkin 2000; Dall'Agnol 2006). Il exprime donc l'égalité des individus plus sous l'angle de leur humanité et non de leur simple être biologique. Pour comprendre cette nuance, il faut concevoir le concept d'égalité à la base même de l'existence humaine. Sa théorie cadre ainsi davantage avec le concept des droits de l'homme que ne le fait la théorie de Rawls, citée précédemment (Dall'Agnol 2006). Son concept d'égalité sous-entend que tous les êtres humains doivent être traités comme des égaux (par exemple en favorisant le développement de médicaments en fonction des besoins ou des vulnérabilités), et non que des traitements égaux soient distribués à tout être humain (par exemple en favorisant une distribution sans égard aux besoins ou aux vulnérabilités). Les droits et les libertés deviennent alors un moyen par lequel l'égalité des individus peut s'exprimer, et c'est pour cette raison que Dworkin les conçoit plus comme des atouts que comme des dogmes.

Dans *Le Droit des Gens*, Rawls a posé les assises de sa vision de la justice globale, qu'il repose sur une reconnaissance absolue des frontières nationales et de l'autonomie des

États (Rawls 1993). Cette vision est basée sur la valeur des relations en politique internationale et s'oppose à celle du cosmopolitisme telle que présentée par Nagel (2005) ou Pogge (1994). Selon la théorie de Rawls, les questions concernant le développement et la distribution des innovations technologiques ou des nouveaux médicaments passeraient par des ententes internationales plutôt que par des obligations corporatives ou nationales. Le cosmopolitisme embrasse la notion de citoyen du monde, par cela cette perspective adopte le concept d'une appartenance universelle des peuples qui permet d'envisager la mise en place d'institutions globales pour gérer la distribution des biens (tels que les médicaments) et des opportunités (telles que les innovations technologiques) parmi et entre les populations mondiales (Kokaz 2005). Pour Nagel, ces institutions globales doivent prendre la forme d'un gouvernement global qui placerait les populations sous un même cadre de responsabilité social (Nagel 2005). Pour d'autres, ces institutions globales pourraient servir à distribuer certaines opportunités ou biens spécifiques.

Hollis et Pogge ont ainsi proposé qu'un fonds international basé sur l'impact sur la santé des médicaments (*Health Impact Fund*) soit créé afin de favoriser la production et la distribution pharmaceutique, dans le but d'améliorer l'accès aux médicaments des populations des pays à faible et à moyen revenu (Hollis et Pogge 2008). Ce fonds serait, de prime abord, géré par un Conseil de direction choisi par les partenaires qui participent à son financement, c'est-à-dire les gouvernements nationaux de tous les pays, des experts en santé publique et des représentants des organisations internationales de santé (l'OMS et d'autres ONG internationales impliquées en santé mondiale). De façon similaire, Ooms et ses collaborateurs (2008) suggèrent que le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et la malaria sous l'effigie des Nations Unies soit modifié pour créer un fonds de protection sociale en santé mondiale (*Global Health Fund*) qui permettrait de prendre en charge la gestion horizontale de la distribution du financement en matière d'initiatives de santé mondiale. Selon ce modèle, les ressources seraient allouées en fonction des besoins nationaux tel que décrit dans le plan de chacun des pays. En termes de médicaments, cela permettrait de fournir les ressources correspondant aux besoins de la population et reflétant la situation socioéconomique de celle-ci.

Selon les auteurs susmentionnés, ces fonds globaux permettraient de plus facilement développer une approche universelle de la distribution de la santé qui respecte l'esprit des droits de l'homme. La vision cosmopolite de la justice globale met ainsi l'accent sur l'importance et la portée universelle des droits de l'homme et de l'égalité morale des individus (Jones 2005). Dans cette optique, la position cosmopolite semble adopter une conception dworkinienne de l'égalité et permet de mettre en lumière une autre dimension importante de la théorie politique formulée par Dworkin, soit le principe de la responsabilité par association.

Aborder le concept de responsabilité sociale sous l'angle de l'association

Dworkin a été l'auteur qui est venu placer le concept de la responsabilité au centre du principe de justice (Beitz 2005). Sa théorie a principalement été pensée dans le contexte de la jurisprudence américaine et britannique (Dworkin 2000). Nous ne tenterons donc pas de l'appliquer en tant que telle, puisque le cadre d'étude que nous nous sommes donné dépasse largement le cadre de la jurisprudence et fait appel à des considérations d'ordre mondial. Ce qui a retenu notre attention dans la théorie de Dworkin est qu'il a développé sa notion de responsabilité à partir de l'idée que l'expression de l'égalité des individus passe, certes, par leurs droits et leurs libertés, mais se définit par les relations d'obligations dictées par la communauté (Dworkin 2011). Dworkin qualifie ces obligations en tant que responsabilité par association, selon laquelle les individus se trouvent à être en constantes relations de réciprocité mutuelle qui viennent définir leurs obligations morales (Dworkin 2011). Évidemment, le niveau de réciprocité mutuelle entre les individus varie en fonction de la force du lien émotif sous-jacent au concept relationnel en présence. Ainsi, Dworkin donne priorité aux obligations qui s'établissent entre les individus représentant un environnement ou un concept social donné (les membres d'une même famille, les amis, les voisins, la communauté).

La mutualité relationnelle entre individus qui fait appel aux sentiments est souvent liée à la notion de solidarité⁸, mais ne reflète que faiblement les interactions à la base des relations

⁸ La solidarité est souvent définie comme un impératif d'appuyer une assistance à l'autre, basé sur la présence de liens affectifs (par exemple familiaux), moraux ou identitaires (tels qu'à l'intérieur de groupes présentant des

qui entrent en ligne de compte en santé mondiale ou dans les sociétés pluralistes du monde contemporain (Eckenwiler *et al.* 2012). Selon Eckenwiler et ses collaborateurs, il peut être plus approprié en justice mondiale de se référer au concept de solidarité proposé par Iris Marion Young afin d'y intégrer ces considérations pluralistes. Young relie aussi le concept de solidarité à l'existence d'interactions communes, mais définit celles-ci comme découlant d'un processus social commun et établissant les structures sociales d'interaction (Young 2006). Dans le cadre de la santé mondiale, nous préférons parler de ces relations mutuelles en tant que fondement de projet social commun, par exemple la réduction des inégalités en santé, qui vient définir le niveau de réciprocité sous-jacent et justifier les impératifs de justice et de responsabilité des parties impliquées (les gouvernements nationaux, les organisations internationales et les compagnies pharmaceutiques). Young soutient que le réseau de connectivité social qui s'établit au travers des structures transnationales – comme, par exemple, les grandes compagnies multinationales – fait émerger des injustices structurelles dans le monde. La prévalence de ces injustices structurelles transnationales permettrait de mieux justifier les impératifs de justice globale que ne le fait le modèle de responsabilité classique qui, lui, se base habituellement sur l'idée de redevances⁹ (Young 2006). Par cela, Young rejoint beaucoup l'idée de responsabilité par association impliquant les compagnies pharmaceutiques que nous proposons dans cet article.

La démonstration d'impératifs de justice et de responsabilité en santé mondiale a souvent été débattue sous l'angle de la dette morale qui induit une certaine exigence de redevance de la part d'acteurs précis, par exemple les gouvernements des pays riches ou les organisations internationales (Selgelid 2008). Par ailleurs, lorsque les dettes morales découlent non pas d'une action directe de certains acteurs mais bien de conditions sociales structurelles qui s'établissent dans la population, il est plus difficile de faire la preuve d'une causalité et de faire prévaloir un impératif de redevance pour la population (Young 2006). Nagel a ainsi réfuté la possibilité d'établir de tels impératifs de justice globale en absence de gouvernance

caractéristiques similaires) (Illingworth and Parmet 2012). Eckenwiler et ses collaborateurs, pour leur part, définissent la solidarité en contexte mondial comme étant davantage associée à des liens sociaux et à des processus transnationaux qui viennent établir des impératifs d'aide et d'assistance (Eckenwiler *et al.* 2012).

⁹ Young utilise le terme « *liability model* », qui sous-entend qu'une dette morale est encourue par un acteur envers un autre. Nous avons choisi de traduire ce terme par le mot « redevance », qui lui renvoie davantage à l'idée d'une dette morale contractuelle.

mondiale. Il étaye son argumentation sur l'idée que la distance relationnelle qui sépare les individus vient déterminer les niveaux de réciprocité dans leurs interactions (Nagel 2005). Selon cette théorie, il devient difficile dans un contexte international de faire appel à une responsabilité par association entre les individus qui vivent dans des nations différentes. Mais qu'en est-il pour les compagnies privées, tel que les compagnies pharmaceutiques multinationales?

Certes, nous avons individuellement des relations de réciprocité beaucoup plus engageantes envers les membres de notre famille ou de notre communauté immédiate, voire nos compatriotes concitoyens, qu'envers les populations trop éloignées de nous géographiquement, mais aussi culturellement, pour que nous puissions imaginer même leur existence. Par ailleurs, d'autres types de relations de réciprocité qui dépassent le modèle individuel peuvent s'établir dans un contexte d'interactions transnationales, comme entre les compagnies pharmaceutiques multinationales et les populations auxquelles elles distribuent leurs médicaments. Dans sa théorie de la justice, Dworkin affirme que les institutions publiques et privées peuvent effectivement entrer en relation de réciprocité mutuelle avec les communautés qu'elles desservent (Dworkin 2000). Selon lui, les obligations pouvant leur être attribuées dépendent de ce que ces communautés se seront données comme convention. Les compagnies pharmaceutiques multinationales ayant des ramifications au niveau mondial, nous argüons que la communauté ciblée par leur relation de réciprocité est nulle autre que la population mondiale. Cette relation de réciprocité peut donc en partie se définir par le fait que les compagnies cherchent à élargir leur marché à l'international en ciblant de plus en plus les populations des pays à faible et à moyen revenu (Faunce 2005).

L'expansion de leur marché dépend, entre autres, de l'ouverture du marché que représentent les populations des pays à faible ou à moyen revenu aux produits qu'elles distribuent. Il est clair que cette ouverture pourrait permettre aux compagnies de contrer l'effet de la perte de brevet sur nombre de leurs produits vedettes en augmentant la part de marché mondial que ceux-ci représentent – comme pour le Lipitor, dont le brevet américain est échu depuis juin 2011 (Yacoub et Laperche 2010). Les populations des pays à faible et à moyen revenu sont, comme nous l'avons vu, très peu desservies par les compagnies pharmaceutiques à l'heure actuelle, ce qui accentue leurs besoins à l'égard des produits distribués par ces

compagnies. Une relation de réciprocité peut donc être définie dans les interactions entre les compagnies pharmaceutiques multinationales et les populations des pays à faible et à moyen revenu, où celles-ci attendent des compagnies pharmaceutiques que soient développés des médicaments correspondant à leurs besoins (comme de nouveaux antibiotiques) et où les compagnies pharmaceutiques attendent des populations qu'à travers leurs gouvernements, elles fassent la demande pour obtenir cesdits médicaments. La convention selon laquelle la communauté (c'est-à-dire les populations du monde) attribue une responsabilité aux compagnies pharmaceutiques pour le développement de médicaments dont elle a besoin est issue du rôle même que ces compagnies se sont données. En tenant compte de la relation de réciprocité qui les unit, nous suggérons que le concept de responsabilité par association puisse donc justifier la responsabilité sociale des compagnies pharmaceutiques multinationales envers ces populations.

Leisinger a décrit la responsabilité sociale des compagnies pharmaceutiques comme se situant à trois niveaux principaux : ce qui est requis, ce qui est attendu et ce qui est souhaité de la part des corporations en société (Leisinger 2005). Il inclut le fait d'offrir des produits de qualité à un prix acceptable dans ce qui est requis, le fait de ne pas avoir recours à des pratiques déloyales (par exemple, la création de besoins non justifiés pour augmenter ses profits) dans ce qui est attendu, et le fait de verser des dons dans ce qui est souhaitable. Dans notre étude sur le développement des technologies issues de la pharmacogénomique, nous avons défendu le point selon lequel les médicaments produits devraient être de bonne qualité, être offerts à un prix acceptable en fonction de la population ciblée et correspondre aux besoins réels des populations; c'est-à-dire en fonction des principales causes de mortalité (Olivier 2007; Olivier et Williams-Jones 2011). Par ailleurs, nous croyons que les dons caritatifs de médicaments par les compagnies pharmaceutiques, qui désirent redorer ainsi leur blason, peuvent avoir un effet pervers sur la population réceptrice (ou leur gouvernement) découlant du principe de bienfaisance néfaste.

Nous suggérons que les compagnies pharmaceutiques multinationales ont, elles aussi, une responsabilité envers l'équité en santé mondiale. Afin de l'assumer, ces compagnies ont le devoir de viser les besoins en santé des populations qu'elles desservent, incluant et même

favorisant les populations des pays à faible et à moyen revenu, qui sont vulnérabilisées par le manque d'intérêt préalablement porté à leurs besoins en fonction des principales causes de mortalité les affligeant. Ainsi, les produits qu'elles distribuent doivent correspondre tant à leur réalité socioéconomique qu'à la prévalence des pathologies au sein de ces populations – ces produits pourraient viser, par exemple, les maladies infectieuses et maternelles qui, en 2011, contribuaient encore à 45,5 % du fardeau de mortalité dans les pays à faible revenu (Olivier et Williams-Jones 2013a). Par contre, notre étude empirique du contexte mondial de développement de la recherche dans le domaine de la pharmacogénomique démontre que cette responsabilité s'ajoute à celle de promouvoir la recherche et le développement en innovation pharmaceutique vers ces mêmes besoins (Olivier et Williams-Jones 2011; Olivier et Williams-Jones 2013a).

Conclusion

Le problème de la distribution inéquitable de la santé au niveau mondial ne peut attendre, tel que l'illustrent les inégalités existantes. Il y a un besoin d'action immédiate de la part de l'ensemble des acteurs impliqués en santé afin d'équilibrer la distribution de la santé au plan mondiale. Par ailleurs, les responsabilités qui incombent à chacun de ces acteurs ne sont pas bien définies, ce qui ne permet pas de réduire efficacement les inégalités en santé mondiale à l'heure actuelle. La distribution de la santé est intimement liée aux inégalités socioéconomiques et aux injustices politiques qui séparent les peuples du monde. Bien que la mise en place de politiques plus équitables au sein d'une société permette de réduire les injustices en santé au niveau national, il demeure qu'entre les nations elles-mêmes persistent des inégalités en santé qui sont inacceptables. Ces inégalités en santé constituent une question de justice globale de taille, d'autant plus qu'il existe des moyens de pallier nombre d'entre elles.

Il est difficile de décrire le problème des inégalités en santé mondiale en tant que phénomène global (Bozormehr 2010). Pour ce faire, il faut définir le niveau de globalité auquel nous souhaitons nous situer, c'est-à-dire : 1) incluant tous les pays mais reconnaissant

leurs frontières – tel que décrit par Rawls (1993) –; 2) s'étalant au niveau des limites territoriales transnationales – tel que défini par Miller (2008) –; ou 3) faisant complètement fi du concept de territorialité – issu du cosmopolitisme (Pogge 1994). Afin de comprendre où s'établissent les responsabilités en santé au plan mondial, nous avons choisi de nous situer dans un contexte qui englobe les trois niveaux. Ainsi, nous avons identifié des acteurs nationaux, tels que les gouvernements des pays à faible, à moyen ou à revenu élevé qui, de par leur inclusion dans un terrain politique et économique mondial, entrent en interaction de réciprocité les uns avec les autres. Mais nous avons aussi inclus des acteurs transnationaux, tels que les organisations internationales et les fondations caritatives qui, de par leurs fonctions, agissent au niveau mondial en interaction de réciprocité avec les acteurs nationaux susmentionnés et leurs populations. Et finalement, nous avons identifié des acteurs n'étant pas rattachés au principe de territorialité, tels que les compagnies pharmaceutiques multinationales, qui interagissent tant avec les gouvernements nationaux qu'avec les organisations internationales et les populations elles-mêmes. Nous argüons que chacun de ces acteurs porte une responsabilité quant à la réduction des inégalités en santé mondiale.

Bien que nous trouvions la position cosmopolite d'intérêt, il nous semble que les institutions à portée mondiale en place (telles que l'ONU, l'OMS, le FMI, l'OMC, la Banque Mondiale ou l'OCDE) n'arrivent pas à avoir un impact politique global sans passer par des ententes économiques favorisant asymétriquement les pays à revenu élevé (Chung 2005). Cette constatation nous amène à conclure qu'il est peu probable que, dans un contexte d'institutions mondiales au sein desquelles les différents gouvernements détiennent un pouvoir politique variable, un État mondial qui respecte équitablement les différentes nations puisse émerger. Il faut donc trouver une autre façon de donner un poids adéquat à chacun des États du monde pour en arriver à la mise en place de politiques internationales respectant davantage les réalités et les besoins des populations des pays à faible revenu. En ce qui concerne la santé, nous avons vu que les compagnies privées, qui bénéficient des politiques internationales de commerce et d'innovation, constituent en fait des acteurs globaux qui, de par leur relation de réciprocité avec les populations des pays à faible, à moyen et à revenu élevé, ont aussi une responsabilité quant aux inégalités en santé mondiale.

Le développement, l'établissement et la pérennité des compagnies pharmaceutiques multinationales dépendent en partie de politiques nationales (exemptions de taxe, réductions d'impôt, subventions, etc.) qui visent à stimuler l'économie des pays producteurs ou innovateurs. Les politiques internes élaborées par les gouvernements des pays riches ont alors un effet direct sur les possibilités économiques et sociales des pays à faible ou à moyen revenu, ce qui vient accroître la vulnérabilité de leurs populations. Cette vulnérabilité accrue des populations des pays à faible ou à moyen revenu, qui découle de l'asymétrie économique au niveau mondial, vient responsabiliser les gouvernements des pays riches par rapport à la réduction des inégalités socioéconomiques au niveau international et, de ce fait, des inégalités en santé mondiale. La responsabilité qu'il est possible d'incomber aux gouvernements des pays riches ne réduit la responsabilité première qui incombe aux gouvernements des pays à faible ou à moyen revenu en ce qui a trait aux besoins en santé de leurs populations. Il n'en demeure pas moins que les relations internationales telles qu'établies actuellement sont parfois loin de favoriser une réduction de l'asymétrie économique et sociale entre les pays à revenu élevé et les pays à faible ou à moyen revenu. Il est clair, selon nous, que le contexte de politiques et de relations internationales démontre que les inégalités socioéconomiques séparant les peuples du monde découlent véritablement des principes de justice, et ne font pas uniquement appel à la compassion humanitaire fondée sur le principe de charité. La réduction des inégalités socioéconomiques et des inégalités en santé prévalant au niveau mondial constitue donc une responsabilité que les gouvernements, les organismes internationaux et les institutions publiques et privées partagent.

La reconnaissance par chacun des acteurs identifiés de leur responsabilité au plan de la santé mondiale constitue une étape essentielle vers la réduction des inégalités. La prise en charge par ceux-ci de leur responsabilité envers la santé mondiale passe incontestablement par le partage des rôles qui leur incombent à ce sujet de façon intrinsèque. Pour arriver à réduire les inégalités, tel que souhaité, le partage des rôles devra se faire de manière à respecter leur compétence respective mais aussi les exigences qui accompagnent la place que ces acteurs détiennent dans le nouveau contrat social en science.

Références

- Amorim, C. *et al.* **Oslo Ministerial Declaration—global health: a pressing foreign policy issue of our time.** *Lancet* 2007, **369**:1373-1378.
- Annas, G.J. **The Right to Health and the Nevirapine Case in South Africa.** *N Engl J Med*, **348**(8):750-754.
- Basu, P. **International patent law -- boon or bane of biotech?** *Nat Biotechnol* 2005, **23**(1):13-15.
- Beitz, C.R. **Cosmopolitanism and Global Justice.** *The Journal of Ethics* 2005, **9**:11-27.
- Bozormehr, K. **Rethinking the ‘global’ in global health: a dialectic approach.** *Globalization and Health* 2010, **6**:19.
- Braveman, P. and S. Gruskin. **Poverty, equity, human rights and health.** *Bull World Health Organ*, **81**(7):539-45.
- Chan, M., J.G. Store and B. Kouchner. **Foreign policy and global public health: working together towards common goals.** *Bull World Health Organ* 2008, **86**(7):498.
- Chen, S. and M. Ravallion. **Absolute poverty measures for the developing world, 1981-2004.** *PNAS* 2007, **104**(43):16757-16762.
- Chung, R. **Domination and destitution in an unjust world.** *Canadian Journal of Philosophy* 2005, **Suppl. 31**:311-335.
- Concannon, B. and B. Lindstrom. **Cheaper, better, longer-lasting: A rights-based approach to disaster response in Haiti.** *Emory International Law Review* 2011, **25**:1145-1191.
- Dahlgren, G. and M. Whitehead. *Policies and strategies to promote social equity in health.* Stockholm: Institute for future studies; 1991.
- Dall'Agnol, D. **Dworkin's liberal egalitarianism.** *Kriterion* 2006, **2**:1-13.
- Daniels, N. *Just Health. Meeting health needs fairly.* Cambridge: Cambridge University Press; 2008:397.
- Daniels, N., B. Kennedy and I. Kawachi. **Health Inequality, or, Why Justice is Good for our Health.** In *Public Health, Ethics, and Equity*. Edited by S. Anand, F. Peter and

- A. Sen, Oxford University Press: Oxford; 2004:63-92.
- Daniels, N., B. Kennedy and I. Kawachi. **Justice is good for our health.** *Boston Review* 2000, **February/March.**
- Donneley, S. **Hans Jonas, the Philosophy of Nature, and the Ethics of Responsibility.** *Social Research* 1989, **56(3):635-657.**
- Drahos, P. **Intellectual Property and Pharmaceutical Markets: A Nodal Governance Approach.** *Temple Law Review* 2004, **77(2):401-424.**
- Dworkin, R. *Justice for Hedgehogs.* Edited by The Belknap Press. Cambridge: Harvard University Press; 2011:506.
- Dworkin, R. *Sovereign Virtue. The Theory and Practice of Equality.* Cambridge: Harvard University Press; 2000:511.
- Dworkin, R. **What is Equality? Part 1: Equality of Welfare.** *Philosophy & Public Affairs* 1981a, **10(3):185-246.**
- Dworkin, R. **What is Equality? Part 2: Equality of Resources.** *Philosophy & Public Affairs* 1981b, **10(4):283-345.**
- Eckenwiler, L., C. Straehle, and R. Chung. **Global solidarity, migration and global health inequity.** *Bioethics* 2012, **26(7):382-390.**
- Farmer, P. **Haiti After the Earthquake.** *The Perseus Books Group* 2011:432.
- Faunce, T.A. **Global Intellectual Protection for Innovative Pharmaceuticals: Challenges for Bioethics and Health Law.** In *Globalisation and Health.* Edited by B. Bennet and G.F. Tomossy. Dordrecht: Springer; 2005:87-108.
- Garrett, L. **The Challenge of Global Health.** *Foreign Affairs* 2007, **86(1):14-38.**
- Gostin, L.O. **Redressing the Unconscionable Health Gap: A Global Plan for Justice.** *Harv. L. & Pol'y Rev.* 2010, **4:271-294.**
- Guest, S. *Ronald Dworkin.* Stanford University Press; 1991:320.
- Harvey, P., A. Stoddard, A. Harmer and G. Taylor. **The state of the humanitarian system: Assessing performance and progress. A pilot study.** *Active Learning Network for*

- Accountability and Performance in Humanitarian Action*; 2010:76.
- Hobbes, T. *Leviathan*. Cambridge: Cambridge University Press; 1991.
- Hollis, A. and T. Pogge. **The Health Impact Fund: Making new medicines accessible for all.** *Incentives for Global Health* 2008:152.
- Hurst, S.A. **Vulnerability in research and health care; describing the éléphant in the room?** *Bioethics* 2008, **22**(4):191-202.
- Illingworth, P. and W.E. Parmet. **Solidarity for global health.** *Bioethics* 2012, **26**(7):ii-iv.
- Jonas, H. *Le principe de responsabilité*. Paris: Les Éditions du Cerf; 1990:337.
- Jones, C. **Moral cosmopolitanism.** *Canadian Journal of Philosophy* 2005, **Suppl. 31**:1-28.
- Kawachi, I. *et al.* **Social capital, income inequality, and mortality.** *Am J Public Health* 1997, **87**(9):1491-1498.
- Kickbush, I. **From charity to rights: proposal for five action areas of global health.** *J Epidemiol Community Health* 2004, **58**:630-631.
- Kidder, T. **Recovering from Disaster - Partners in Health and the Haitian Earthquake.** *N Engl J Med* 2010, **362**:9.
- Kokaz, N. **Institutions for Global Justice.** *Canadian Journal of Philosophy* 2005, **Suppl. 31**:65-108.
- Kuper, A., **More than charity: Cosmopolitan alternatives to the "Singer solution".** *Ethics & International Affairs* 2002, **16**(2):107-120.
- Kymlicka, W. *Les théories de la justice. Une introduction*. La Découverte, Sciences humaines et sociales:363.
- Labonté, R., T. Schrecker and A. Sen Gupta. **A global health equity agenda for the G8 summit.** *BMJ* 2005, **330**:533-6.
- Lee, K., G. Walt and A. Haines. **The Challenge to Improve Global Health. Financing the Millenium Development Goals.** *JAMA* 2004, **291**(21):2636-2638.

- Leisinger, K.M. **The corporate social responsibility of the pharmaceutical industry: Idealism without illusion and realism without resignation.** *Bus. Ethics Q* 2005, **15**:577-594.
- Locke, J. *The Second Treatise of Government*. New York: Liberal Arts Press; 1952.
- Lowry, C. and U. Schulenk. **Two Models in Global Health Ethics.** *Public Health Ethics* 2009, **2**(3):276-284.
- Lybecker, K.M. and E. Fowler. **Compulsory Licensing in Canada and Thailand: Comparing Regimes to Ensure Legitimate Use of the WTO Rules.** 2009.
- Marmot, M. **Social determinants of health inequalities.** *Lancet* 2005, **365**(9464):1099-104.
- Miller, D. **National responsibility and global justice.** *Critical Review of International Social and Political Philosophy* 2008, **11**(4):383-399.
- Ministères des affaires étrangères/ France-Diplomatie. **Diplomatie et Santé : Initiative « Diplomatie & Santé » (Foreign Policy and Global Health initiative).** Consulté le 16 juin 2013. [<http://www.diplomatie.gouv.fr/fr/politique-etrangere-de-la-france/aide-au-developpement-et/sante/diplomatie-et-sante/>]
- Nagel, T. **The Problem of Global Justice.** *Philosophy & public affairs* 2005, **32**(2):113-147.
- Nicol, D. and O. Owoeye. **Using TRIPS flexibilities to facilitate access to medicines.** *Bull World Health Organ* 2013, **91**:533-539.
- Nussbaum, M.C. *Creating Capabilities. The Human Development Approach.* Edited by The Belknap Press. Cambridge: Harvard University Press; 2011: 237.
- Oliveira, M.A., J.A. Zepeda Bermudez, G. Costa Chavez and G. Velasquez. **Has the implementation of the TRIPS Agreement in Latin America and the Caribbean produced intellectual property legislation that favours public health?** *Bulletin of the World Health Organization* 2004, **82**:815-821.
- Olivier, C. and B. Williams-Jones. **Global Pharmacogenomics: Where is the research taking us?** En préparation.
- Olivier, C. and B. Williams-Jones. **Pharmacogenomic technologies: a necessary “luxury” for better global public health?** *Globalization and Health* 2011, **7**:30.
- Olivier, C., B. Williams-Jones, B. Godard, B. Mikalson and V. Ozdemir. **Personalized**

Medicine, Bioethics and Social Responsibilities: Re-thinking the Pharmaceutical Industry to Remedy Inequities in Patient Care and International Health. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2008, **6**:108-120.

OMS. *Comblen le fossé en une génération : instaurer l'équité en santé en agissant sur les déterminants sociaux de la santé.* Rapport final de la Commission des Déterminants Sociaux de la Santé; 2009.

OMS. **La sélection des médicaments essentiels.** In *Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments.* Organisation Mondiale de la Santé: Genève; 2002.

Ooms, G., D. Stuckler, S. Basu and M. McKee. **Financing the Millenium Development Goals for health and beyond: sustaining the 'Big Push'.** *Globalization and Health* 2010, **6**:17.

Ooms, G., W. Van Damme, B.K. Baker, P. Zeitz and T. Schrecker. **The 'diagonal' approach to Global Fund financing: a cure for the broader malaise of health systems?** *Globalization and Health* 2008, **4**:6.

Pang, T. **Germs, genomics and global public health.** *HUGO J* 2009, **3**:5-9.

Pang, T. **Impact of Pharmacogenomics on Neglected Diseases of the Developing World.** *Am J Pharmacogenomics*, **3**(6):393-398.

Pinto, A.D. **Denaturalizing "natural" disasters: Haiti's earthquake and the humanitarian impulse.** *Open Medicine* 2010, **4**(4):e193.

Pogge, T.W. **An Egalitarian Law of Peoples.** *Philosophy & public affairs* 1994, **23**(3):195-224.

Pogge, T.W. **Human Rights and Global Health: A Research Program.** *Metaphilosophy* 2005, **36**(1/2):182-209.

Rawls, J. *A theory of justice. Revised Edition.* Edited by The Belknap Press. Cambridge: Harvard University Press 2003:514.

Rawls, J. **The Laws of People.** *Critical Inquiry*, 1993, **20**(1):36-68.

Reichman, J.H. **Compulsory licensing of patented pharmaceutical inventions:evaluating the options.** *J Law Med Ethics* 2009, **37**(2):247-263.

Riveira, L. **Harmful Beneficence.** *Philosophy Faculty Publication Series* 2013, Paper 1.

- Rousseau, J.-J. *Du contrat social*. Paris: Seuil; 1977.
- Ruger, J.P. **Normative Foundations of Global Health Law**. *The Georgetown Law Journal* 2008, **96**:423-443.
- Schneider, K. and L. Garrett. **The end of the era of generosity? Global health amid economic crisis**. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine* 2009, **4**:1.
- Schrecker, T. **Denaturalizing scarcity: a strategy of enquiry for public-health ethics**. *Bulletin of the World Health Organization* 2008, **86**:600-605.
- Schrecker, T., R. Labonté and R. De Vogli. **Globalisation and health: the need for a global vision**. *The Lancet* 2008, **372**:1670-1676.
- Selgelid, M.J. **Improving Global Health: Counting Reasons Why**. *Developing World Bioethics* 2008, **8**(2):115-125.
- Singer, P. **Famine, Affluence, and Mortality**. *Philosophy & Public Affairs* 1972, **1**(3):229-243.
- Sridhar, D. **Who sets the global health research agenda? The challenge of multi-bi financing**. *PLoS Med.* 2012, **9**(9):e1001312.
- Stiglitz, J.E. *La grande désillusion*. Fayard: Le livre de Poche; 2002.
- Stiglitz, J.E. *Un autre monde. Contre le fanatisme du marché*. Fayard: Le livre de Poche; 2006:563.
- Stoddard, A., A. Harmer and DiDomenico. **Providing aid in insecure environments: 2009 update. Trends in violence against aid workers and the operational response**. *Humanitarian Policy Group Policy Brief* 2009, **34**.
- United Nations, *The Millennium Development Goals Report 2008*, United Nations : New York, 2008.
- United Nations. **We can end poverty 2015: Millennium Development Goals**. [<http://www.un.org/millenniumgoals/>]
- Venkatapuram, S. **Global Justice and the Social Determinants of Health**. *Ethics & International Affairs* 2010, **24**(2):119-130.

- Vitz, R. **Hume and the Limits of Benevolence.** *Hume Studies* 2002, **28**(2):271-295.
- WHO. **Mortality and global health estimates;** 2013.
[\[http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/index.html\]](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/index.html)
- WHO. *The Ethical, Legal and Social Implications of Pharmacogenomics in Developing Countries.* Geneva; 2007:72.
- Wilkinson, R.G. **Socioeconomic determinants of health: Health inequalities: relative or absolute material standards?** *BMJ* 1997, **314**(7080):591-.
- World Trade Organization. 2013a. Consulté le 2 juillet 2013.
[\[http://www.wto.org/english/tratop_e/dda_e/dohaexplained_e.htm\]](http://www.wto.org/english/tratop_e/dda_e/dohaexplained_e.htm)
- World Trade Organization. 2013b.
[\[http://www.wto.org/french/thewto_f/whatis_f/tif_f/dev1_f.htm\]](http://www.wto.org/french/thewto_f/whatis_f/tif_f/dev1_f.htm)
- World Trade Organization. **Marackesh Declaration;** 1994. Consulté le 30 juin 2013.
[\[http://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/legal_e.htm#TRIPs\]](http://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/legal_e.htm#TRIPs)
- Yacoub, N. et B. Laperche. **Stratégies des grandes firmes pharmaceutiques face aux médicaments génériques. Accumulation vs valorisation du capital-savoir.** *Innovations* 2010, **2**(32):81-107.
- Young, I.M. **Responsibility and Global Justice: A Social Connection Model.** *Social Philosophy & Policy Foundation* 2006:102-130.

Conclusion

Les avancées technologiques dans le milieu des sciences biomédicales offrent sans cesse de nouvelles promesses pour l'amélioration des soins, mais requièrent un investissement important de la part des gouvernements et d'autres acteurs en santé. Il est donc d'intérêt d'évaluer le potentiel pouvant réalistement être associé à leur développement et leur implantation. Dans cette thèse, nous avons développé un cadre d'évaluation qui permet d'intégrer les considérations éthiques au cœur de la réflexion sur le développement de telles technologies, en nous basant sur des mesures quantitatives et qualitatives de son évolution (**Chapitre 3**). Nous avons choisi le domaine émergent de la pharmacogénomique comme cadre spécifique d'étude, puisque le développement des technologies qui en sont issues promet d'avoir des répercussions sur le contexte de distribution et la qualité des soins offerts à l'échelle mondiale.

Le contexte actuel de distribution et d'accessibilité aux soins dans le monde se caractérise par l'existence de grandes inégalités entre les peuples. Parmi celles-ci, les inégalités quant à l'approvisionnement en services et en produits de santé, tels que les médicaments ou autres technologies thérapeutiques (appareils ou tests de diagnostic), dépendent de plusieurs facteurs politiques, sociaux ou économiques, comme elles varient en fonction de l'innovation dans les milieux biomédical et pharmaceutique. La discussion présentée dans les articles précédents (**Chapitres 6 et 7**) suggère notamment que les efforts déployés pour la recherche et le développement de nouveaux médicaments contribuent activement à l'établissement de ces inégalités. Les efforts portent essentiellement sur les maladies qui affectent les populations des pays riches, de sorte que nombre d'individus dans le monde se retrouvent dans l'impossibilité de se procurer les soins de santé nécessaires notamment en ce qui a trait aux principales causes de mortalité dans leur population, ce qui porte préjudice à leur état de santé.

La thèse que nous vous avons présentée tentait de répondre à trois grandes questions liées à cette problématique :

- *Les pays à revenu élevé ont-ils une responsabilité morale de réduire les inégalités en santé mondiale, notamment en ce qui a trait à la distribution des médicaments et des nouvelles technologies en santé (soit les technologies issues de la pharmacogénomique)?*
- *Quels sont les autres acteurs impliqués en santé mondiale qui détiennent une responsabilité quant à la réduction des inégalités en santé mondiale et la quête d'une plus grande justice globale en santé?*
- *Comment s'articule la responsabilité de chacun de ces acteurs, et quels mécanismes permettraient d'assurer un meilleur suivi des avantages et des enjeux éthiques liés au développement de nouveaux médicaments ou de nouvelles technologies soutenus par ceux-ci?*

De prime abord, notre analyse a permis de démontrer que les technologies issues de la pharmacogénomique représentent un potentiel intéressant en médecine tant pour la population québécoise (**Chapitre 4**) que pour les populations des pays à faible ou à moyen revenu (**Chapitre 5**). C'est d'ailleurs ce que promettent les laboratoires, les organismes et les compagnies désireuses de voir l'investissement du Québec accroître dans ce domaine.

Dans un article *La génomique sort des laboratoires*, publié le 3 juin 2013 dans *La Presse*, Sylvain Larocque décrit les récentes avancées issues du domaine de la génomique. Il explique comment un investissement de 90 millions, dont plus de la moitié devra provenir des gouvernements fédéral et provincial, permettra à ces innovations d'entrer dans les entreprises et de changer ainsi les services offerts à la société (Larocque 2013). Comme argument, Larocque écrit : « La génomique, c'est l'étude du matériel génétique de tous les êtres vivants : les humains d'abord, mais aussi les animaux et les plantes. Les découvertes dans ce domaine permettent d'envisager qu'un jour, les traitements médicaux puissent être personnalisés pour chaque patient. » Cette citation illustre deux points importants : 1) la promesse d'une médecine personnalisée est la panacée des acteurs impliqués en génomique; et 2) le public québécois est amené à participer à l'implantation des technologies porteuses de cette promesse.

L'article que nous présentons au **Chapitre 4** démontre qu'il s'avère nécessaire d'entamer une réflexion quant aux enjeux de justice sociale pouvant découler de l'implantation de la pharmacogénomique dans le système de santé québécois. Ainsi, les coûts importants susceptibles d'être liés à cette implantation questionnent la justification qu'il y a de demander aux contribuables d'investir collectivement dans ces technologies, dont seulement une minorité d'individus pourra bénéficier. Il peut en résulter d'importants enjeux de justice sociale, allant jusqu'à creuser un précipice éthique qui aura pour effet à long terme d'exacerber la vulnérabilité de certains dans la population (par exemple les plus pauvres, pour qui le coût des médicaments -omiques ne serait pas supportable). De plus, notre étude de cas du développement de la recherche en pharmacogénomique au niveau mondial (**Chapitre 6**) suggère que les intérêts et les besoins des populations des pays à faible et à moyen revenu ne sont que très peu considérés, et ce, bien que ces technologies soient susceptibles de transformer le développement et la distribution du médicament dans ces pays. Ainsi, ce que notre thèse démontre est que les injustices concernant l'accessibilité aux médicaments et aux nouvelles technologies de santé sont loin d'être abordées de façon efficace dans le monde contemporain, et ce, aux niveaux tant politique qu'économique, social et scientifique.

Au niveau scientifique, il a été proposé que l'application des technologies issues de la pharmacogénomique dans la recherche pharmaceutique puisse stimuler et faciliter le développement de nouveaux médicaments, en réduisant le temps et les coûts nécessaires pour ce processus (Marshall 1997). De plus, les technologies issues de la pharmacogénomique auraient le potentiel de permettre la remise en circulation des médicaments préalablement retirés pour cause de sécurité en identifiant les populations cibles susceptibles d'y répondre positivement. Dans l'éventualité où il serait possible d'identifier des populations au sein des pays à faible ou moyen revenu susceptibles de répondre efficacement à ces médicaments, leur réinsertion sur le marché pourrait selon l'OMS constituer un atout pour ces populations (WHO 2007c). Pour ce faire, l'innovation en pharmaceutique découlant de l'application de telles technologies devra toutefois s'éloigner du modèle du médicament « pour tous » (« *blockbuster* ») qui prévalait jusqu'à maintenant dans le monde (Olivier *et al.* 2008, **Annexe 1**). Les pressions découlant des nouveaux défis en matière d'innovation pharmaceutique, des demandes de la population et de la perte de brevets sur des médicaments

étoiles font évoluer le modèle de développement du médicament vers un modèle qui serait plus convivial à l'implantation des technologies de la pharmacogénomique. Ce n'est qu'à ce moment que la justification de se pencher plus volontiers sur de plus petites cohortes de consommateurs potentiels (maladies orphelines) ou sur des marchés précédemment non exploités (pays à faible ou à moyen revenu) s'imposera pour ces acteurs.

Cette constatation s'aligne parfaitement tant sur la cible 8.E des objectifs du Millénaire (**Chapitre 2**, p. 28) que sur la toute récente recommandation (12 juillet 2013) émise sur le site de l'OMC, demandant à l'industrie pharmaceutique de revoir son modèle d'affaires et de développement du médicament pour mieux répondre aux besoins et aux réalités des populations des pays à faible ou à moyen revenu (WTO 2013c). Par ailleurs, l'implantation de ces technologies au niveau des entreprises privées, telles les compagnies pharmaceutiques, requerra sans aucun doute un investissement de la part des gouvernements. La possibilité de bénéficier des avantages scientifiques que les technologies issues de la pharmacogénomique proposent reposerait ainsi sur une certaine responsabilité des gouvernements nationaux, tant des pays à faible ou moyen revenu que des pays à revenu élevé.

La responsabilité des pays riches envers la justice en santé mondiale

Un argument clé dans le dialogue sur les responsabilités en justice globale est donc celui du rôle qui incombe aux différents gouvernements nationaux, et particulièrement à ceux des pays riches. Dans le cas du développement et de la distribution des médicaments et des nouvelles technologies de santé, nous situons cette responsabilité à deux niveaux principaux, soit au niveau de l'appui et de l'application des ADPIC et au niveau de l'investissement en recherche universitaire ou autre. Les gouvernements des pays qu'ils soient riches ou pauvres visent normalement à maximiser les intérêts économiques, politiques et sociaux pour leur propre population et à leur avantage. De ce fait, ils n'adoptent pas nécessairement une vision globale qui permette d'évaluer l'impact de leurs choix politiques sur les autres populations du monde. Selon leur positionnement stratégique dans le monde économique et politique global, leurs choix peuvent ainsi impacter plus fortement les populations des pays moins favorisés. Ce

phénomène est flagrant lorsque l'on observe les effets qu'ont eus les ADPIC sur les populations des pays à faible ou à moyen revenu (Oliveira *et al.* 2004; Nicol et Owoeye 2013). Loin d'apporter le rêve d'un essor économique et d'une amélioration du niveau de vie, incluant la santé, les ADPIC ont entraîné les pays à faible et à moyen revenu dans un état de dépendance à l'égard des biens distribués par et pour les populations des pays à revenu élevé (**Chapitre 7**). En ce sens, nous croyons que les gouvernements des pays riches, qui soutiennent leurs agendas politiques au détriment du fardeau porté par les populations des autres nations, jouent un rôle déterminant dans l'établissement des disparités en santé entre les différents pays.

D'autre part, ce que l'étude empirique que nous avons effectuée a confirmé est que la majorité de la recherche publiée dans le domaine de la pharmacogénomique provient de laboratoires ou de centres de recherche situés dans les pays riches, particulièrement aux États-Unis, au Japon, en Allemagne, en France et au Canada (**Chapitre 6**). Les intérêts de recherche dans ces pays varient en partie, bien que pas exclusivement, en fonction des priorités de recherche que leurs gouvernements acceptent de se donner. Dès lors, les gouvernements viennent aussi influencer le type d'innovation qui pourra résulter de la recherche dans le domaine de la pharmacogénomique, en contrôlant l'investissement public en recherche fondamentale. Le fait d'observer qu'un faible taux de publications dans le domaine de la pharmacogénomique porte sur les maladies prédominantes dans les pays à faible revenu suggère que les gouvernements nationaux des pays riches ne se sont pas fixé de fortes priorités de recherche visant ces besoins, du moins pour la période allant de 1997 à 2010. Cette conclusion révèle, à notre avis, qu'il y a un lien de responsabilité direct entre les inégalités en santé mondiale et ces gouvernements. Le concept de responsabilité auquel nous faisons ici référence n'est pas lié à une imputabilité en termes de loi, mais fait plutôt appel à une intégrité morale comme le définit Aline Giroux (1999). Selon Giroux, cette intégrité implique que l'individu (et nous dirons l'entité gouvernementale) soit redevable de ses actions, ce qui, nous argüons, inclut le fait d'induire un mauvais partage des bénéfices et des fardeaux engendrés par le développement des technologies scientifiques au sein des populations mondiales.

Les compagnies pharmaceutiques et la justice en santé mondiale

Une alternative clé à la recherche financée par les gouvernements nationaux des pays à revenu élevé est le développement de la capacité de recherche dans les pays à moyen revenu. Ainsi, le Mexique, l'Inde, la Thaïlande, le Brésil et l'Afrique du Sud ont tous mis sur pied un programme de recherche en génomique qui vise à faire bénéficier leur population des avantages découlant des technologies qui en sont issues (Acharya *et al.* 2004b; Séguin *et al.* 2008a, 2008b, 2008c; Hardy *et al.* 2008). Malgré cela, nos résultats empiriques démontrent que peu de recherches publiées en pharmacogénomique qui ont été effectuées dans ces pays portent sur les maladies prédominantes au sein des populations des pays à faible ou à moyen revenu (Tableau 5, **Chapitre 6**). En fait, une bonne part de ces publications concerne les maladies prédominantes dans les pays à revenu élevé (le cancer et le diabète, par exemple) ou constitue des études populationnelles. Ce dernier fait n'est pas totalement en désaccord avec le virage génomique amorcé. En effet, les recherches en génomique visent d'abord à produire des connaissances en ce qui concerne le matériel génétique humain en général. Il n'est donc pas surprenant que les initiatives évoquées ci-dessus aboutissent à la publication d'études populationnelles. Par ailleurs, il est possible de conclure que si peu de ces études concernent les maladies prédominantes au sein des populations des pays à faible ou à moyen revenu, c'est qu'il y a plus d'intérêt pour les besoins des populations des pays à revenu élevé.

La source de ces intérêts de recherche peut, d'une part, être l'attrait du marché que représentent les populations des pays à revenu élevé ou, d'autre part, le reflet d'une dépendance accrue par rapport aux demandes des investisseurs étrangers, tels que les compagnies pharmaceutiques. Il est indéniable que, pour les compagnies pharmaceutiques qui ont investi des sommes importantes – certains vont jusqu'à dire 800 millions ou plus, tandis que les sceptiques chiffrent cet investissement à près de 400 millions (Adams et Brantner 2006; 2010; Ozdemir et Williams-Jones et 2006a) –, le fait de pouvoir distribuer les nouveaux médicaments dans les pays à revenu élevé qui promettent un meilleur retour sur l'investissement constitue une priorité d'affaires. Comme l'a révélé l'analyse que nous avons présentée au **Chapitre 5**, en adoptant une telle priorité d'affaires, les compagnies pharmaceutiques viennent limiter le potentiel de la pharmacogénomique pour les populations

des pays à faible ou à moyen revenu. De plus, tel que discuté au **Chapitre 7**, les investissements étrangers dans les compagnies et les centres de recherche établis dans les pays à faible ou à moyen revenu peuvent créer un phénomène de dépendance perverse susceptible d'entraîner une situation de bienfaisance néfaste pour leur population (Riveira 2013). Par exemple, les pays à faible ou à moyen revenu pourraient se retrouver dans un contexte de partenariat asymétrique avec d'autres acteurs en santé qui les défavorisent puisqu'ayant fixé des priorités ne respectant pas les besoins en santé de leur population. Ce type de partenariat asymétrique favorisant les pays à revenu élevé et les organisations ou compagnies qui y proviennent est d'ailleurs fréquent en santé mondiale, ce qui vient exacerber les inégalités préexistantes (Olivier *et al.* 2013b, en préparation). Peu importe que la réponse se trouve dans l'une ou l'autre de ces sources, nous croyons que les compagnies pharmaceutiques viennent ici jouer un rôle majeur dans l'établissement des inégalités en santé mondiale. Elles partagent ainsi la responsabilité qui a été attribuée aux gouvernements des pays à revenu élevé en ce qui a trait à la réduction de ces inégalités (**Chapitre 7**).

La politique internationale au cœur des inégalités en santé mondiale

Les compagnies pharmaceutiques ne sont pas les seuls autres acteurs avec lesquels les gouvernements nationaux partagent la responsabilité des inégalités en santé mondiale. En effet, il s'avère que les différentes politiques internationales en santé ne sont pas toutes garantes d'une justice en santé mondiale. Le cas de l'application des ADPIC et de leur surveillance par l'OMC en est un exemple parfait (**Chapitre 7**). Ainsi, les différentes organisations au sein desquelles ces politiques sont développées ou mises en application ont aussi leur part de responsabilité en la matière, puisque par là elles permettent aux inégalités en santé de perdurer, voire de s'accroître. Ces organisations comprennent l'ensemble des agences des Nations Unies, l'OMS, l'OMC, mais aussi les fondations caritatives et les ONG qui œuvrent au niveau de la santé mondiale. Un élément qui a retenu notre attention lors de notre étude de cas sur la pharmacogénomique est qu'il semble y avoir eu une baisse d'intérêt pour les maladies prédominantes dans les populations des pays à faible ou à moyen revenu dans ce domaine de recherche au fil du temps (**Chapitre 6**).

Nous nous sommes demandé si cette baisse d'intérêt ne résultait pas, en fait, de l'adoption de la politique des licences obligatoires qui a suivi les négociations de Doha en 2001 concernant les ADPIC au sein de l'OMC (WTO 2013a). Ces licences ont pour effet de favoriser les profits des compagnies produisant des médicaments génériques contre les profits des compagnies produisant de nouveaux médicaments pour lesquels elles détiennent un brevet, et qui promettent un meilleur retour sur l'investissement. Il est ainsi possible d'imaginer que les compagnies pharmaceutiques investissant dans le développement en pharmacogénomique préfèrent cibler le développement de médicaments qui ne seront pas sujets à l'application de licences obligatoires. Cette préférence, bien que déloyale dans le contexte de leur responsabilité envers les populations des pays à faible ou à moyen revenu, répondrait à la logique du marché que nous connaissons dans le monde. Dans l'éventualité où cela serait représentatif de la réalité, il nous appert que la proposition de Hollis et Pogge (2008) de mettre sur pied un fonds d'impact sur la santé pour stimuler le développement pharmaceutique pourrait contribuer à améliorer la situation en venant rééquilibrer les incitatifs offerts aux compagnies pharmaceutiques dans ce domaine. Par ailleurs, pour avoir un réel impact sur la santé des populations des pays à faible ou à moyen revenu, leur proposition devra inclure des mesures pour stimuler non seulement le développement pharmaceutique, mais aussi la recherche en sciences biomédicales en amont.

Les aspects éthiques de l'évaluation d'impact sur la santé

Dans la lignée de la proposition de Hollis et Pogge (2008), nous concluons qu'il peut s'avérer très utile de développer des outils qui permettront d'évaluer l'impact sur la santé des technologies issues de la pharmacogénomique, des nouveaux médicaments que celles-ci permettront de développer ou des politiques encadrant leur distribution. Ce type d'évaluation permettrait alors à chacun des acteurs identifiés dans cette thèse d'endosser leur responsabilité respective en ce qui a trait à la réduction des inégalités en santé mondiale. L'évaluation d'impact sur la santé des technologies ou des politiques de santé publique présente déjà une méthodologie détaillée, dont les acteurs en santé mondiale peuvent s'inspirer pour développer leur propre méthodologie (Kemm 2000; Douglas et al. 2001). Au cours de nos études

doctorales, il nous a été donné de répertorier les aspects éthiques reliés à l'évaluation d'impact sur la santé des politiques en santé publique, particulièrement en ce qui a trait à l'intégration des populations dans ces considérations (Olivier 2013). À partir de ce recensement, nous avons déterminé que la justice, l'équité et la vulnérabilité des populations devraient occuper une place de choix dans les considérations qui mènent à l'élaboration de politiques ou de modes d'application des nouvelles technologies. Nous argüons ici que ces mêmes considérations devraient guider le développement de la recherche en pharmacogénomique.

Un exemple d'initiative qui permet de promouvoir une plus grande justice en santé mondiale est celui du consortium international qui a lancé, en 2006, le Human Variome Project, soit un projet visant l'identification de l'ensemble des variations génétiques qui caractérisent le génome humain, dans le but de faciliter le développement de médicaments pour traiter les différentes maladies affectant les populations mondiales (Cotton et Human Variome Project 2007). Ce consortium, en plus de s'être donné comme mission de répondre à des normes éthiques strictes en termes de recherche, préconise un partage des travaux ainsi que des bénéfices qui en découlent avec les pays à faible ou à moyen revenu (Cotton et Human Variome Project 2008). Puisque les travaux menés par le consortium nécessitent l'effort concerté de plusieurs équipes de chercheurs à travers le monde, il peut lui être très utile de pouvoir évaluer rapidement si les projets proposés dans le cadre de cette collaboration internationale répondent aux engagements fixés initialement. Ces engagements comprennent de façon inhérente l'objectif de réduire les inégalités en santé mondiale et reposent ainsi sur les mêmes valeurs éthiques qui ont orienté la discussion tout au long de cette thèse, soit la justice, l'équité et la solidarité.

Les limites de la thèse

Nous avons identifié au **Chapitre 3** un certain nombre de limites sur le plan méthodologique qui ont marqué la réalisation de cette thèse. Ainsi, lorsque nous avons entamé notre étude empirique, le nombre important de publications correspondant à nos termes de recherche nous a obligée à revoir à la baisse l'ampleur du travail empirique que nous avions

envisagé initialement. L'analyse quantitative et qualitative du développement de la recherche en pharmacogénomique que nous présentons au **Chapitre 6** ne reflète ainsi qu'une image partielle de la réalité. Par contre, nous sommes convaincue que le fait d'avoir opté pour une analyse des publications en pharmacogénomique sur deux périodes éloignées dans le temps nous a permis de dresser un tableau représentatif de l'évolution du développement de la recherche en pharmacogénomique. Afin de faire un recensement plus exhaustif des publications en pharmacogénomique, il faudrait compléter la recherche effectuée pour les années 2004 à 2009, et faire également une recherche à l'aide de termes supplémentaires qui offriraient un portrait plus global de l'état de la question (« *clinical genomics* » ou « *genomic pharmacology* », par exemple). Étant donné le nombre élevé de publications qui pourraient être identifiées à l'aide de ces termes, nous suggérons qu'une équipe de recherche soit impliquée dans cette recension.

Une autre limite de cette thèse est que nous avons choisi de travailler à l'aide de divers types d'analyses qui, mises ensemble, nous ont permis de faire une analyse interdisciplinaire du développement de la pharmacogénomique et de son impact sur la justice en santé mondiale. Chacune des analyses présentées aux chapitres 4, 5, 6 et 7 aurait pu, à elle seule, faire l'objet d'une thèse entière avec une perspective lui étant propre. Notre choix méthodologique nous a forcée à effectuer une sélection en matière d'argumentation et à limiter ainsi la profondeur de certaines réflexions qui auraient mérité d'être approfondies. En guise d'exemples, nous pouvons citer les concepts de précipice éthique (**Chapitre 4**), de « luxe » nécessaire (**Chapitre 5**) et de bienfaisance néfaste (**Chapitre 7**), qui auraient pu faire l'objet d'analyses plus poussées. De façon similaire, soucieuse de ne pas associer notre analyse à un cadre théorique précis, nous avons discuté de plusieurs théories différentes qui auraient pu chacune constituer un cadre théorique spécifique pour la réalisation d'une thèse (par exemple l'égalitarisme libéral de Rawls, le libéralisme égalitaire de Dworkin, les capacités et le développement humain de Sen, le provincialisme global de Ruger ou le cosmopolitisme de Pogge). Ces choix méthodologiques, bien qu'ayant entraîné certaines limites à la thèse, en font aussi sa richesse puisqu'ils permettent au lecteur d'embrasser une vision plus globale d'une problématique mondiale complexe.

Développement des connaissances et directions futures

Cette analyse constitue une première étude du potentiel d'utilisation des technologies issues de la pharmacogénomique en santé mondiale et des aspects éthiques liés à leur développement. Elle permet de dépasser la rhétorique de la promesse qui prédomine dans la littérature sur ce domaine en recommandant des avenues à privilégier pour les divers acteurs en santé mondiale afin de contribuer à la réduction des inégalités en santé. Les pistes de réflexion que cette thèse propose aideront les individus appelés à faire l'évaluation de l'application des technologies de génomique dans un contexte mondial afin de mieux y intégrer les considérations de justice, d'équité et de solidarité. Ces technologies sont présentement en plein essor dans les pays à revenu élevé, où elles promettent de transformer la médecine moderne en une médecine personnalisée, centrée sur l'efficacité et la sécurité. Le fait de laisser cet essor se produire sans promouvoir le partage des bénéfices qui y sont associés à travers le globe serait suffisant pour exacerber les vulnérabilités en santé des populations des pays à faible ou à moyen revenu. Il y a donc un impératif moral pour les acteurs en santé mondiale de contribuer à ce partage. Nous avons décrit cet impératif moral en tant que responsabilité partagée et indiqué les responsabilités spécifiques incombant à chacun des acteurs. Par ce fait, nous avons proposé une mesure d'encadrement éthique pour le développement et l'implantation des technologies issues de la génomique qui respecte de façon réaliste les contributions et les rôles de chacun.

L'implantation de la génomique en santé publique mondiale et la prise en charge des déterminants sociaux de la santé en politique publique font partie des approches proposées pour pallier les inégalités en santé, alors que les deux sont souvent mises en opposition. Les déterminants sociaux de la santé sont considérés comme étant responsables de la plupart des inégalités en santé existant au sein et entre les populations du monde. Or, cette thèse démontre que la manière dont les innovations et technologies de génomique se développent joue aussi un rôle dans l'établissement de ces inégalités. Comme l'application de ces technologies pourrait permettre de réduire les inégalités en santé mondiale, elles ont aussi le potentiel d'avoir un impact sur les différents déterminants sociaux de la santé au sein des populations.

Bénéficiant de l'appui de plusieurs organismes gouvernementaux ou non gouvernementaux (telle la fondation Gates) pour leur mise en place, des politiques publiques favorables à leur établissement émergent ainsi dans les différents pays. Par contre, d'importantes tensions découlent des divergences qui apparaissent dans le dialogue sur les déterminants sociaux de la santé et les innovations technologiques. Ces tensions nuisent à l'évaluation de l'impact que peuvent avoir de telles innovations sur la santé publique, et notamment de l'influence qu'elles peuvent avoir sur les déterminants de la santé. Il est donc difficile de marier les préoccupations associées aux déterminants sociaux de la santé et l'implantation des nouvelles technologies issues de la génomique dans le processus de prise de décision en politique de santé.

Il pourrait dès lors être très utile de réaliser une étude qui aurait pour objectif d'évaluer comment les politiques publiques en génomique peuvent influencer les déterminants sociaux de la santé, et ce, dans le contexte particulier des populations des pays à faible ou à moyen revenu. Nous pouvons envisager quatre objectifs spécifiques pour cette étude : 1) identifier les technologies issues de la génomique pouvant avoir un impact sur la santé publique des populations des pays en développement (telles que la pharmacogénomique, la nutrigenomique, l'agrogénomique et l'épigénomique); 2) identifier et cartographier les politiques publiques nationales mises en place pour favoriser l'implantation des technologies issues de la génomique qui démontrent un potentiel pour améliorer la santé de ces populations; 3) évaluer l'impact sur la santé des populations de la mise en place des politiques favorisant leur implantation; 4) évaluer l'influence de ces politiques sur les déterminants sociaux de la santé. La réalisation de cette étude pourrait suivre un cadre d'analyse interdisciplinaire tel que celui que nous avons utilisé pour notre thèse. Ceci permettrait d'établir un pont entre le dialogue sur les déterminants sociaux de la santé et celui sur l'innovation en génomique. Nous jugeons que ce pont est essentiel pour faciliter l'identification de l'ensemble des préoccupations éthiques et politiques qui peuvent émerger de l'élaboration de politiques publiques en génomique susceptibles d'avoir un impact en santé publique.

Les pistes de réflexion éthique que propose la présente thèse en regard des différents acteurs en santé mondiale s'avèrent ainsi pertinentes et – nous l'espérons – propices à contribuer à l'élaboration de politiques internationales qui viseraient la réduction des injustices

propres à la situation actuelle de distribution des médicaments dans le monde. Cette thèse ne constitue qu'un début du dialogue qui devra s'établir entre les tenants des déterminants sociaux de la santé et ceux des innovations technologiques. L'instauration de ce dialogue représentera un outil important dans la prise de décision en santé publique concernant la génomique, notamment pour les populations défavorisées des pays à faible ou à moyen revenu. Elle permettra aussi de réconcilier deux disciplines aussi essentielles l'une que l'autre pour la santé des populations, c'est-à-dire la santé publique et les sciences biomédicales. C'est ici l'essence même du rôle de la bioéthique qui a motivé le rêve d'épanouissement personnel qui se cache derrière la réalisation de ces travaux. Par cela, nous espérons humblement proposer à l'humanité une pièce de solution pouvant s'imbriquer dans et éclairer le casse-tête des enjeux de justice globale.

Bibliographie

- Acharya, T., A.S. Daar, E. Dowdeswell, P. Singer and H. Thorsteinsdottir. **Genomics and Global Health**. Toronto: The genomics working group of the science and technology task force of the United Nations Millenium Project; 2004a:96.
- Acharya, T., A.S. Daar, H. Thorsteinsdottir, E. Dowdeswell and P. Singer. **Strengthening the role of genomics in global health**. *PLoS Medicine* 2004b, **1**:195-197.
- Acharya, T., N.K. Kumar, V. Muthuswamy, A.S. Daar and P.A. Singer. **"Harnessing genomics to improve health in India" - an executive course to support genomics policy**. *Health research policy and systems / BioMed Central* 2004c, **2**(1):1.
- ACHR. *Genomics and World Health. Report of the Advisory Committee on Health Research*. World Health Organization. Geneva, Switzerland; 2002.
- Adams, C.P. and V.V. Brantner. [Estimating the cost of new drug development: is it really 802 million dollars?](#) *Health Aff* 2006, **25**(2):420-428.
- Adams, C.P. and V.V. Brantner. [Spending on new drug development1](#). *Health Econ* 2010, **19**(2):130-141.
- Altshuler, D., L.D. Brooks, A. Chakravarti, F.S. Collis, M.J. Daly and P. Donnelly. **A haplotype map of the human genome**. *Nature* 2005, **437**(7063):1299-1320.
- Amorim, C. *et al.* **Oslo Ministerial Declaration—global health: a pressing foreign policy issue of our time**. *Lancet* 2007, **369**:1373-1378.
- Anderies, J.M., M.A. Janssen and E. Ostrom. **A framework to analyze the robustness of social-ecological systems from an institutional perspective**. *Ecology and Society* 2004, **9**(1).
- Andiappan, A.K., R. Anantharaman, P.P. Nilkanth, Y. Wang de and F.T. Chew. **Evaluating the transferability of Hapmap SNPs to a Singapore Chinese population**. *BMC genetics* 2010, **11**:36.
- André, N., S. Banavali, Y. Snihur and E. Pasquier. **Has the time come for metronomics in low-income and middle-income countries?** *Lancet Oncol* 2013, **14**:e239-48.
- Angell, M. **Excess in the pharmaceutical industry**. *CMAJ* 2004, **171**:1451-3.

- Annas, G.J. **The Right to Health and the Nevirapine Case in South Africa.** *N Engl J Med*, **348(8):750-754.**
- Anonymous. **Cleaning up. How business is starting to tackle climate change, and how governments need to help.** *The Economist* 2007, **June 2nd:11.**
- Armengol, L., S. Villatoro, J.R. Gonzalez, L. Pantano, M. Garcia-Aragones, R. Rabionet, M. Caceres and X. Estivill. **Identification of copy number variants defining genomic differences among major human groups.** *PloS one* 2009, **4(9):e7230.**
- Arnason, V. **Coding and consent: Moral challenges of the database project in Iceland.** *Bioethics* 2004, **18(1):27-49.**
- Asmus, P. **Go green and make green. California may profit from climate law.** *San Francisco Chronicle.* San Francisco; 2006.
- Association Médicale Mondiale. **Prise de position de l'AMM sur le fléau mondial des maladies chroniques.** 62e Assemblée générale de l'AMM, Montevideo, Uruguay, octobre 2011.
- Avard, D., Buci, L.M., Burgess, M.M., Kaye, J. and C. Heeney. **Public Health Genomics (PHG) and Public Participation: Points to Consider.** *Journal of Public Deliberation* 2009, **5(1):Article 7.**
- Ballantyne, A.J. **How to do research fairly in an unjust world.** *Am J Bioeth* 2010, **10(6):26-35.**
- Baril, D. **Un robot chirurgical révolutionnaire. Le premier robot chirurgical Da Vinci au Canada est entré en fonction à l'Hôpital du Sacré-Cœur.** *Forum* 2003, **30 avril.**
- Barker, P. and P. Buchanan-Barker. **First, do no harm: Confronting the myths of psychiatric drugs.** *Nurs Ethics* 2012, **19:451.**
- Basu, P. **International patent law -- boon or bane of biotech?** *Nat Biotechnol* 2005, **23(1):13-15.**
- BCC Research. **Global mental health pharmaceutical industry to reach \$88.3bn by 2015.** Posted 2012 Sept 6. Cited 2013 June 16. [<http://bccresearch.blogspot.ca/2012/09/global-mental-health-pharmaceutical.html>]
- Bear, J.C. **'What's my DNA Worth, anyway?': a response to the commercialization of individuals' DNA information.** *Perspect Biol Med* 2004, **47(2):273-289.**

- Beijer, H.J. and C.J. de Blaey. **Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies.** *Pharm World Sci* 2002, **24**(2):46-54.
- Beitz, C.R. **Cosmopolitanism and Global Justice.** *The Journal of Ethics* 2005, **9**:11-27.
- Berg, J.S., Khoury, M.J. and J.P. Evans. **Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: Meeting the challenge one bin at a time.** *Genetics in Medicine* 2011, **13**(6): 499-504.
- Besner, L. **L'ABC de la médecine personnalisée.** *CRCHUM* 2012, **4**(1)
- Bhutta, Z.A. **Beyond informed consent.** *Bulletin of the World Health Organization* 2004, **82**(10):771-777.
- Bibbins-Domingo, K. and A. Fernandez. **BiDiI for heart failure in black patients.** *Ann Intern Med* 2007, **147**(3):214-215; author reply 215-216.
- Bioethics Advisory Committee. *Genetic testing and genetic research.* Singapore; 2005.
- Bodenheimer, T. **High and Rising Health Care Costs. Part 3: The Role of Health Care Providers.** *Ann Intern Med* 2005, **142**(12_Part_1):996-1002.
- Bollyky, T.J., I.M. Cockburn and E. Berndt. **Bridging the gap: improving clinical development and the regulatory pathways for health products for neglected diseases.** *Clin Trials* 2010, **7**:719.
- Bondy, B. and P. Zill. **Pharmacogenetics and psychopharmacology.** *Current Opinion in Pharmacology* 2004, **4**:72-78.
- Bowcock, A.M. **Genomics: Guilt by association.** *Nature* 2007, **447**:645-646.
- Bozormehr, K. **Rethinking the 'global' in global health: a dialectic approach.** *Globalization and Health* 2010, **6**:19.
- Brand, A., Brand, H., and T. Schulte in den Bäumen. **The impact of genetics and genomics on public health.** *European Journal of Human Genetics* 2008, **16**:5-13.
- Braveman, P. and S. Guskin. **Defining equity in health.** *J. Epidemiol Community Health* 2003a, **57**(4):254-258.
- Braveman, P. and S. Gruskin. **Poverty, equity, human rights and health.** *Bull World Health*

Organ 2003b, **81**(7):539-45.

Braveman, P. **Health Disparities and Health Equity: Concepts and Measurement.** *Annu. Rev. Public Health* 2006, **27**:167-94.

Brennan, T.A., D.J. Rothman, L. Blank *et al.* **Health Industry Practices That Create Conflicts of Interest: A Policy Proposal for Academic Medical Centers;** 2006, **295**:429-433.

Brewster, A.L., A.R. Chapman and S.A. Hansen. **Facilitating humanitarian access to pharmaceutical and agricultural innovation.** *Innovation Strategy Today* 2005, **1**:203-216.

Brock, G. **Global Distributive Justice, Entitlement, and Desert.** *Canadian Journal of Philosophy* 2005, **Suppl. 31**.

Brody, H. and L.M. Hunt. **BiDiI: assessing a race-based pharmaceutical.** *Annals of family medicine* 2006, **4**(6):556-560.

Buchanan, A. **Justice and Charity.** *Ethics* 1987, **97**(3):558-575.

Burke, W. **Genetic testing; a review.** *New England Journal of Medicine* 2002, **347**(23):1867-1875.

Burke, W., Burton, H., Hall, A.E., Karmali, M., Khoury, M.J., Knoppers, B., Meslin, E.M., Stanley, F., Wright, C.F. and R.L. Zimmern. **Extending the reach of public health genomics: What should be the agenda for public health in an era of genome-based and “personalized” medicine?** *Genetics in Medicine* 2010, **12**(12) :785-791.

Burroughs, V.J., R.W. Maxey, L.M. Crawley and R.A. Levy. **Cultural and Genetic Diversity in America: The Need for Individualized Pharmaceutical Treatment.** National Pharmaceutical Council and National Medical Association; 2002:32.

Calhoun, C. **The imperative to reduce suffering: charity, progress, and emergencies in the field of humanitarian action.** In M. Barnett and T.G. Weiss (eds.). *Humanitarianism in question: politics, power, ethics.* Ithaca, NY: Cornell University Press; 2008:73-97.

Callahan, D. and B. Jennings. **Ethics and public health: forging a strong relationship.** *Am J Public Health* 2002, **92**(2):169-76.

- Calnan, M., D. Montaner and R. Horne. **How acceptable are innovative health-care technologies? A survey of public beliefs and attitudes in England and Wales.** *Social Science & Medicine* 2005, **60**:1937-1948.
- Cambon-Thomsen, A. **The social and ethical issues of post-genomic human biobanks.** *Nature* 2004, **5**:866-873.
- Cameron, A., M. Ewen, D. Ross-Degnan, D. Ball and R. Laing. **Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis.** *Lancet* 2009, **373**(9659):240-249.
- Caplan, A.L. **Clinical trials of drugs and vaccines among the desperately poor in poor nations: ethical challenges and ethical solutions.** *Clinical pharmacology and therapeutics* 2010, **88**(5):583-584.
- Carlson, K. and D. Glandon. **Tracking Household Health Expenditures in Developing Countries through Major Population-based Surveys.** In *Health Systems 20/20 project*. Edited by Abt Associates I. Bethesda: USAID; 2009.
- Cartagène. 2013. [<http://www.cartagene.qc.ca/>]
- Caulfield, T.A., M.M. Burgess, B. Williams-Jones *et al.* **Providing genetic testing through the private sector: A view from Canada.** *ISUMA:Canadian Journal of Policy Research* 2001, **2**(3):72-81.
- Central Intelligence Agency. **The World Factbook.**
[<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/rankorder/2102rank.html>]
- Chadwick, R. **Personal Genomes: No Bad News?** *Bioethics* 2011, **25**(2):62-65.
- Chan, M., J.G. Store and B. Kouchner. **Foreign policy and global public health: working together towards common goals.** *Bull World Health Organ* 2008, **86**(7):498.
- Chen, J., Y.Y. Teo, D.S. Toh and C. Sung. **Interethnic comparisons of important pharmacology genes using SNP databases: potential application to drug regulatory assessments.** *Pharmacogenomics* 2010, **11**(8):1077-1094.
- Chen, L.C., T.G. Evans and R.A. Cash. **Health as a Global Public Good.** In *Global Public Goods*. I. Kaul, I. Grunberg and M.A. Stern (eds). For the United Nations

Development Program. New York: Oxford University Press; 1999:284-305.

Chen, S. and M. Ravallion. **Absolute poverty measures for the developing world, 1981-2004.** *PNAS* 2007, **104**(43):16757-16762.

Childress, J.F., R.R. Faden, R.D. Gaare, L.O. Gostin, J. Kahn, R.J. Bonnie, N.E. Kass, A.C. Mastroianni, J.D. Moreno and P. Nieburg. **Public Health Ethics: Mapping the Terrain.** *Journal of Law, Medicine & Ethics* 2002, **30**:170-178.

Chirac, P. and E. Torreale. **Global framework on essential health R&D.** *Lancet* 2006, **367**:1560-61.

Chung, R. **Domination and destitution in an unjust world.** *Canadian Journal of Philosophy* 2005, **Suppl. 31**:311-335.

CIA. **The World Factbook;** 2011. [<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/rankorder/2102rank.html#top>]

Clark, D.W.J., D. Layton and S.A.W. Shakir. **Do Some Inhibitors of COX-2 Increase the Risk of Thromboembolic Events?: Linking Pharmacology with Pharmacoepidemiology.** *Drug Safety* 2004, **27**(7):427-456.

Coats, A.J.S. **Pharmacogenomics: Hope or Hype?** *Intl. J. of Cardiology* 2000, **76**:1-3.

Cohen-Kohler, J.C. **The morally uncomfortable global drug gap.** *Clinical pharmacology and therapeutics* 2007, **82**(5):610-614.

Coleman, C.H., M.-C. Bouësseaub and A. Reisb **The contribution of ethics to public health.** *Bulletin of the World Health Organization* 2008, **86**(8):578-579.

Concannon, B. and B. Lindstrom. **Cheaper, better, longer-lasting: A rights-based approach to disaster response in Haiti.** *Emory International Law Review* 2011, **25**:1145-1191.

Consortium. **Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls.** *Nature* 2007, **447**:661-678.

Cook, M., A. F. and R. E. **Adverse drug reactions: who is to know?** *British Medical Journal* 1993, **307**:481-482.

Corrigan, O.P. **A risky business: the detection of adverse drug reactions clinical trials and post-marketing exercises.** *Social Science & Medicine* 2002, **55**(3):497-507.

- Corrigan, O.P. **Pharmacogenetics, ethical issues: review of the Nuffield Council on Bioethics Report**; 2005, **31**:144-148.
- Cotton, R.G. and Human Variome Project. **Recommendations of the 2006 Human Variome Project meeting**. *Nat Genet* 2007, **39**(4):433-436.
- Cotton, R.G. and Human Variome Project. **GENETICS. The Human Variome Project**. *Science* 2008, **322**(5903):861-862.
- Crews, M. **Pharmacogenomics: Tailoring the Drug Approval Process for Designer Drugs**. *J Contemp Health L & Pol'y* 2008, **24**:363-398.
- Daar, A.S. and P.A. Singer. **Pharmacogenetics and geographical ancestry: implications for drug development and global health**. *Nature Reviews Genetics* 2005, **6**(3):241-246.
- Daar, A.S., H. Thorsteinsdottir, D.K. Martin, A.C. Smith, S. Nast and P.A. Singer. **Top ten biotechnologies for improving health in developing countries**. *Nat Genet* 2002, **32**(2):229-232.
- Dahlgren, G. and M. Whitehead. *Policies and strategies to promote social equity in health*. Stockholm: Institute for future studies; 1991.
- Dall'Agnol, D. **Dworkin's liberal egalitarianism**. *Kriterion* 2006, **2**:1-13.
- Daniels, N., B.P. Kennedy and I. Kawachi. **Why justice is good for our health: the social determinants of health inequalities**. *Daedalus* 1999, **128**(4):215-251.
- Daniels, N., B. Kennedy and I. Kawachi. **Justice is good for our health**. *Boston Review* 2000, **February/March**.
- Daniels, N., B. Kennedy and I. Kawachi. **Health Inequality, or, Why Justice is Good for our Health**. In *Public Health, Ethics, and Equity*. Edited by S. Anand, F. Peter and A. Sen, Oxford University Press: Oxford; 2004:63-92.
- Daniels, N. **Equity and Population Health: Toward a Broader Bioethics Agenda**. *Hastings Center Report* 2006, **36**(4):22-35.
- Daniels, N. *Just Health. Meeting health needs fairly*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008:397.

- Dauda, B. and K. Diereckx. **Health, Human Right, and Health Inequalities: Alternative Concepts in Placing Health Research as Justice for Global Health.** *Am J of Bioethics* 2012, **12**(11):42-44.
- Davies, J.E., S. Neidle and D.G. Taylor. **Developing and paying for medicines for orphan indications in oncology: utilitarian regulation vs equitable care?** *British Journal of Cancer* 2012, **106**:14-17.
- De George, R.T. **Intellectual property and pharmaceutical drugs: an ethical analysis.** *Business Ethics Quarterly* 2005, **15**:549-575.
- Deschênes, M., G. Cardinal, B.M. Knoppers and K.C. Glass. **Human genetic research, DNA banking and consent: a question of ‘form’?** *Clin Genet* 2001, **59**:221-239.
- Di Cesare, M., Y.H. Khang, P. Asaria, T. Blakely, M.J. Cowan, F. Farzadfar, R. Guerrero, N. Ikeda, C. Kyobutungi, K.P. Msyamboza, S. Oum, J.W. Lynch, M.G. Marmot and M. Ezzati on behalf of The Lancet NCD Action Group. *Lancet* 2013, **381**:585-597.
- Dinwiddie, R. and O. Crawford. **Recent advances in cystic fibrosis research.** *Journal of the Royal Society of Medicine* 1993, **86**:7-10.
- Dodson, C. **Knowledge and attitudes concerning pharmacogenomics among healthcare professionals.** *Personalized Medicine* 2011, **8**(4):421-428.
- Dodson, C. and M. Van Riper. **Analysis of clinicians' attitudes towards pharmacogenomics.** *Personalized Medicine* 2011, **8**(5):533-540.
- Donneley, S. **Hans Jonas, the Philosophy of Nature, and the Ethics of Responsibility.** *Social Research* 1989, **56**(3):635-657.
- Douglas, M.J., L. Conway, D. Gorman, S. Gavin and P. Hanlon. **Developing principles for health impact assessment.** *J. of Public Health Medicine* 2001, **23**(2):148-154.
- Drahos, P. **Intellectual Property and Pharmaceutical Markets: A Nodal Governance Approach.** *Temple Law Review* 2004, **77**(2):401-424.
- Drews, J. **Drug discovery: a historical perspective.** *Science* 2000, **287**:1960-4.
- Drews, J. and S. Ryser. **The role of innovation in drug development.** *Nat Biotechnol* 1997, **15**:1318-9.
- Dupras, C., Ravitsky, V., Williams-Jones, B. **Epigenetics and the environment in bioethics.**

Bioethics 2012, Oct 1.

Durand, G. *Introduction générale à la Bioéthique. Histoire, concepts et outils*. Montréal: Fides; 1999:208-223 et 557.

Du Toit, P. **"Parity of Esteem": A Conceptual Framework for Assessing Peace Processes, with a South African Case Study**. *International Journal of Comparative Sociology* 2004, **45**(3-4):195-212.

Dworkin, R. **What is Equality? Part 1: Equality of Welfare**. *Philosophy & Public Affairs* 1981a, **10**(3):185-246.

Dworkin, R. **What is Equality? Part 2: Equality of Resources**. *Philosophy & Public Affairs* 1981b, **10**(4):283-345.

Dworkin, R. *Sovereign Virtue. The Theory and Practice of Equality*. Cambridge: Harvard University Press; 2000:511.

Dworkin, R. *Justice for Hedgehogs*. Edited by The Belknap Press. Cambridge: Harvard University Press; 2011:506.

Dwyer, J. **Global health and justice**. *Bioethics* 2005, **19**:460-475.

Eckenwiler, L., C. Straehle and R. Chung. **Global solidarity, migration and global health inequity**. *Bioethics* 2012, **26**(7):382-390.

Eichelbaum, M., M. Ingelman-Sundberg and W.E. Evans. **Pharmacogenomics and individualized drug therapy**. *Annu Rev Med* 2006, **57**:119-137.

Eisenberg, R.S. **Will pharmacogenomics alter the role of patents in drug development?** *Pharmacogenomics* 2002, **3**:571-574.

Emanuel, E.J., D. Wendler, J. Killen and C. Grady. **What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research**. *The Journal of infectious diseases* 2004, **189**(5):930-937.

Enemark, U., A. Alban, E.C. Seoane-Vasquez and A. Seiter. **Purchasing Pharmaceuticals**. In *Spending Wisely: buying health services for the poor*. Edited by A.S. Preker and J.C. Langenbrunner. Washington, D.C.: The World Bank; 2005:251-266.

Environmental Preferable Purchasing. *Public Contract Code*. California. [<http://www.leginfo.ca.gov/cgi-bin>]

- Evans, J.P. **Health Care in the Age of Genetic Medicine.** *JAMA* 2007, **298**(22):2670-2672.
- Evans, W.E. and H.L. McLeod. **Pharmacogenomics- Drug disposition, drug targets, and side effects.** *New England Journal of Medicine* 2003, **348**:538-549.
- Evans, W.E. and M.V. Relling. **Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics.** *Nature* 2004, **429**(6990):464-468.
- Farmer, P. **Haiti After the Earthquake.** *The Perseus Books Group* 2011:432.
- Faunce, T.A. **Global Intellectual Protection for Innovative Pharmaceuticals: Challenges for Bioethics and Health Law.** In *Globalisation and Health*. Edited by B. Bennet and G.F. Tomossy. Dordrecht: Springer; 2005:87-108.
- FDA. **CDER NDAs Approved in Calendar Years 1990-2004 by Therapeutic Potential and Chemical Type;** 2004. [<http://www.fda.gov/cder/rdmt/pstable.htm>]
- FDA. **FDA Announces Series of Changes to the Class of Marketed Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs);** 2005. [<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01171.html>]
- Financial Express. **India's per capita monthly average income rises to Rs 5,130 in 2011-12.** [<http://www.financialexpress.com/news/indias-per-capitamonthly-average-income-rises-to-rs-5130-in-201112/1067381>]
- FitzGerald, G.A. and C. Patrono. **The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2.** *The New England journal of medicine* 2001, **345**(6):433-442.
- Fleck, L.M. **Pharmacogenomics and personalized medicine: wicked problems, ragged edges and ethical precipices.** *New Biotechnology* 2012, **29**(6):757-768.
- Fourie, J.D.R. *Pharmacogenetics, in Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co; 2005.
- Fox, A.M. and B.M. Meier. **Health as freedom: Addressing social determinants of global health inequities through the human right to development.** *Bioethics* 2009, **23**(2):112-122.
- Franconi F., B.S., L. Steardo and V. Cuomo. **Gender differences in drug responses.** *Pharmacol Res.* 2006, **Nov. 6.**

- Frazer, K.A., S.S. Murray, N.J. Schork and E.J. Topol. **Human genetic variation and its contribution to complex traits.** *Nature Reviews* 2009, **10**:241-251.
- Frueh, F.L., S. Amur, P. Mummaneni, R.S. Epstein, R.E. Aubert, T.M. DeLuca, R.R. Verbrugge, G.J. Burckart and L.J. Lesko. **Pharmacogenomic Biomarker Information in Drug Labels Approved by the United States Food and Drug Administration: Prevalence of Related Drug Use.** *Pharmacotherapy* 2008, **28**(8):992-998.
- Gakidou, E.E., C.J.L. Murray and J. Frenk. **Defining and measuring health inequality: an approach based on the distribution of health expectancy.** *Bulletin of the World Health Organization* 2000, **78**(1):42-54.
- Garg, C.C. and A.K. Karan. **Reducing out-of-pocket expenditures to reduce poverty: a disaggregated analysis at rural-urban and state level in India.** *Health policy and planning* 2009, **24**(2):116-128.
- Garrett, L. **The Challenge of Global Health.** *Foreign Affairs* 2007, **86**(1):14-38.
- Garrison, L.P., Carlson, R.J., Carlson, J.J., Kuszler, P.C., Meckley, L.M., and D.L. Veenstra. **A review of public policy issues in promoting the development and commercialization of pharmacogenomic applications: challenges and implications.** *Drug Metabolism Reviews* 2008, **40**: 377–401
- Garrod, A.E. **The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. 1902 [classical article].** *Yale J Biol Med* 2002, **75**(4):221-231.
- Gertner, J. **From 0 to 60 to world domination.** *The New York Times* 2007, **February 18.**
- Giacomini, K.M., C.M. Brett, R.B. Altman *et al.* **The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response.** *Clin Pharmacol Ther* 2007, **81**:328-345.
- Gilchrist, A., M. Bowles and M. Wetherell. **Identities and Social Action: Connecting Communities for a Change.** Economic & Social Research Council; 2010.
- Gill, M. and T. Richards. **Meeting the challenge of genetic advance.** *BMJ* 1998, **316**(7131):570.
- Ginsburg, G.S. and H.F. Willard. **The Foundations of Genomic and Personalized Medicine.** In *Essentials of Genomic and Personalized Medicine.* G.S. Ginsburg and H.F. Willard (Eds.). Elsevier; 2010:1-10.

- Giroux, A. “**Aux confins des éthiques, la vertu d’intégrité**”. *Laval théologique et philosophique* 1999, **55**(2):245-265.
- Gladding, P., H. White, J. Voss, J. Ormiston, J. Stewart, P. Ruygrok, B. Bvaldivia, R. Baak, C. White and M. Webster. **Pharmacogenetic Testing for Clopidogrel Using the Rapid INFINITI Analyzer**. *JACC : Cardiovascular interventions* 2009, **2**(11):1095-1101.
- Glickman, S.W., J.G. McHutchison, E.D. Peterson, C.B. Cairns, R.A. Harrington, R.M. Califf and K.A. Schulman. **Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research**. *The New England journal of medicine* 2009, **360**(8):816-823.
- Godard, B., J. Marshall, C. Laberge and B.M. Knoppers. **Strategies for consulting with the community: the cases of four large-scale genetic databases**. *Sci Eng Ethics* 2004, **10**:457-77.
- Godard, B., J. Schmidtke, J.J. Cassiman and S. Aymé. **Data Storage and DNA banking for biomédical research: informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits. A Professional perspective**. *European Journal of Human Genetics* 2003, **11**(Suppl. 2):S88-S122.
- Gordon, P., R. Jacobson and T. Porteous. **A study to establish the connections between HIV/AIDS & conflict**. John Snow International (UK); 2004:74.
- Gostin, L.O. **Global Health. Meeting Basic Survival Needs of the World's Least Healthy People: Toward a Framework Convention on Global Health**. *Georgetown Law Journal* 2008, **96**:331-392.
- Gostin, L.O. **Redressing the Unconscionable Health Gap: A Global Plan for Justice**. *Harv. L. & Pol’y Rev.* 2010, **4**:271-294.
- Graham, H. and M.P. Kelly. **Health inequalities : concepts, frameworks and Policy**. *NHS, Health Development Agency* 2004:12.
- Greely, H.T. **Pharmacogenomics: promise, prospects, and potential problems**. *Medical Ethics* 2002, **9**(1).
- Greely, H.T. **The Uneasy Ethical and Legal Underpinnings of Large-Scale Genomic Biobanks**. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2007, **8**:343–64.
- Green, B.N., Johnson, C.D., Adams, A. **Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: secrets of the trade**. *J. Chiropr Med.* 2006, **5**(3):101-117.

- Grouin, C., A. Rosier, O. Dameron et P. Zweigenbaum. **Une procédure d’anonymisation à deux niveaux pour créer un corpus de comptes rendus hospitaliers.** *Informatique et Santé* 2009, **17**:23-34.
- Gu, Q., C.F. Dillon and V.L. Burt. **Prescription Drug Use Continues to Increase: U.S. Hale, V.G., K. Woo and H.L. Lipton. Oxymoron No More: The Potential Of Nonprofit Drug Companies To Deliver On The Promise Of Medicines For The Developing World;** 2005, **24**(4):1057-1063.
- Guest, S. *Ronald Dworkin*. Stanford University Press; 1991:320.
- Guttmacher, A.E. and F.S. Collins. **Realizing the promise of genomics in biomedical research.** *JAMA* 2005, **294**(11):1399-1402.
- Gwynne, P. and G. Heebner. **Pharmacogenomics: The path toward personalized medicine.** *Science* 2006.
- Hale, V.G., K. Woo and H.L. Lipton. **Oxymoron No More: The Potential Of Nonprofit Drug Companies To Deliver On The Promise Of Medicines For The Developing World;** *Health Aff (Millwood)* 2005, **24**(4):1057-1063.
- Hall, W.D., Mathews, R. and K.I. Morley. **Being More Realistic about the Public Health Impact of Genomic Medicine.** *PLoS Medicine* 2010, **7**(10):e1000347.
- Halla, T., S.D. Abdallah, D.S. Richard and A.S. Peter. **Genomics? A global public good?** *Lancet* 2003, **361**(9361):891-892.
- Hamet, P. and Gossard F. *Banque de données génomiques, confidentialité et santé publique.* 2007.
- Hardy, B.J., B. Seguin, P.A. Singer, M. Mukerji, S.K. Brahmachari and A.S. Daar. **From diversity to delivery: the case of the Indian Genome Variation initiative.** *Nature reviews* 2008, **9 Suppl. 1**:S9-14.
- Harper, S. and J. Lynch. **Trends in Socioeconomic Inequalities in Adult Health Behaviors Among US States 1990-2004.** *Public Health Reports* 2007, **122**:177-189.
- Harvey, P., A. Stoddard, A. Harmer and G. Taylor. **The state of the humanitarian system: Assessing performance and progress. A pilot study.** *Active Learning Network for Accountability and Performance in Humanitarian Action*; 2010:76.
- Heath, J. **Rawls on Global Distributive Justice: A Defence.** *Canadian Journal of Philosophy*

2005, **Suppl. 31**.

Hecht, R., P. Wilson and A. Palriwala. **Improving Health R&D Financing for Developing Countries: A Menu of Innovative Policy Options.** *Health Aff* 2009, **28**(4):974.

Hedgecoe, A.M. **Terminology and the construction of scientific disciplines: the case of pharmacogenomics.** *Science Technology and Human Values* 2003, **28**:513-537.

Hedgecoe, A. and P. Martin. **The drugs don't work. Expectations and the shaping of pharmacogenetics.** *Social Studies of Science* 2003, **33**:327-364.

Hedgecoe, A. *The Politics of Personalized Medicine - Pharmacogenetics in the Clinic.* Cambridge: Cambridge University Press; 2004.

Hedgecoe, A. **Bioethics and the Reinforcement of Socio-technical Expectations.** *Social Studies of Science* 2010, **40**:163-186.

Hellsten, S.K. **Global Bioethics: Utopia or Reality?** *Developing World Bioethics* 2008, **8**(2):70-81.

Hjörleifsson, S. and E. Schei. **Scientific rationality, uncertainty and the governance of human genetics: an interview study with researchers at deCODE genetics.** *European Journal of Human Genetics* 2006, **14**:802–808.

Hobbes, T. *Leviathan.* Cambridge: Cambridge University Press; 1991.

Hogerzeil, H.V. **The concept of essential medicines: lessons for rich countries;** 2004, **329**:1169-1172.

Hollis, A. and T. Pogge. **The Health Impact Fund: Making new medicines accessible for all.** *Incentives for Global Health* 2008:152.

Homer, N., S. Szelinger, M. Redman, D. Duggan, W. Tembe, J. Muehling, J.V. Pearson, D.A. Stephan, S.F. Nelson and D.W. Craig. **Resolving individuals contributing trace amounts of DNA to highly complex mixtures using high-density SNP genotyping microarrays.** *PLoS Genet* 2008, **4**:e1000167.

Horne, R., L. Graupner, S. Frost, J. Weinman, S.M. Wright and M. Hankins. **Medicine in a multi-cultural society: the effect of cultural background on beliefs about medications.** *Social science & medicine (1982)* 2004, **59**(6):1307-1313.

- Horrobin, D.F. **Innovation in the pharmaceutical industry.** *Journal of the Royal Society of Medicine* 2000, **93**:341-345.
- Howard, H.C., Joly, Y., Avar, D., Laplante, N., Phillips, M., Tardif, J.C. **Informed consent in the context of pharmacogenomic research: ethical considerations.** *The Pharmacogenomics Journal* 2011, 11:155–161.
- Howitt, P., A. Darzi, G.Z. Yang, H. Ashrafian, R. Atun, J. Barlow, A. Blakemore, A.M.J. Bull, J. Car, L. Conteh, G.S. Cooke, N. Ford, S.A.J. Gregson, K. Kerr, D. King, M. Kulendran, R.A. Malkin, A. Majeed, S. Matlin, R. Merrifield, H.A. Penfold, S.D. Reid, P.C. Smith, M.M. Stevens, M.R. Templeton, C. Vincent and E. Wilson. **Technologies for global health.** *Lancet* 2012, **380**:507-535.
- Hubbard, R. and R.C. Lewontin. **Pitfalls of genetic testing.** 1996, **334**(18):1192-1194.
- Hulot, J.S. **Pharmacogenomics and personalized medicine: lost in translation?** *Genome medicine* 2010, **2**(2):13.
- Human Genome Organisation Ethics Committee. **HUGO Statement on Pharmacogenomics (PGx): Solidarity, Equity and Governance.** *Genomics, Society and Policy* 2007, **3**(1):44-47.
- Hurst, S.A. **Vulnerability in research and health care; describing the éléphant in the room?** *Bioethics* 2008, **22**(4):191-202.
- Illingworth, P. and W.E. Parmet. **Solidarity for global health.** *Bioethics* 2012, **26**(7):ii-iv.
- International HapMap Consortium. **The International HapMap Project.** *Nature* 2003, **426**:789-796.
- International Human Genome Sequencing Consortium. **Finishing the euchromatic sequence of the human genome.** *Nature* 2004, **431**:931-945.
- International HapMap Consortium. **A haplotype map of the human genome.** *Nature* 2005, **437**:1299-1320.
- International Monetary Fund. **Data and statistics.** [<http://www.imf.org/external/data.htm>]
- Issa, A.M. **Ethical perspectives on pharmacogenomic profiling in the drug development process.** *Nature Reviews Drug Discovery* 2002, **1**:300-308.

- Jain, K.K. **Applications of biochip and microarray systems in pharmacogenomics.** *Pharmacogenomics* 2000, **1**(3):289-307.
- Johnson, A. **Drug Firms See Poorer Nations as Sales Cure.** In *Wall Street Journal*; 2009.
- Johnson, J.A., L.H. Cavallari, A.L. Beitelshes, J.P. Lewis, A.R. Shuldiner and D.M. Roden. **Pharmacogenomics: Application to the Management of Cardiovascular Disease.** *Clin Pharmacol Ther* 2011, **90**(4):519-531.
- Joly, Y. **Biotechnologies et brevets : le cas de la pharmacogénomique.** *Lex Electronica* 2005, 10(2)
- Joly, Y., Knoppers, B.M. **Pharmacogenomic data sample collection and storage: ethical issues and policy approaches.** *Pharmacogenomics* 2006, 7(2):219-226.
- Jonas, H. *The Imperative of Responsibility: In Search of Ethics for the Technological Age.* University Of Chicago Press; 1985.
- Jonas, H. *Le principe de responsabilité.* Paris: Les Éditions du Cerf; 1990:337.
- Jones, C. **Moral cosmopolitanism.** *Canadian Journal of Philosophy* 2005, **Suppl. 31**:1-28.
- Joppi, R., V. Bertele and S. Garattini. **Disappointing biotech;** 2005, **331**:895-897.
- Jordan, S.R. **Race, Medicine, and Social Justice: Pharmacogenetics, Diversity, and the Case of BiDil.** *Review of Policy Research* 2008, **25**(1):53-69.
- Kahn, J. **Getting the numbers right: statistical mischief and racial profiling in heart failure research.** *Perspectives in biology and medicine* 2003, **46**(4):473-483.
- Kahn, J. and P. Sankar. **Being specific about race-specific medicine.** *Health affairs (Project Hope)* 2006, **25**(5):w375-377.
- Kaitin, K.I. **Deconstructing the Drug Development Process: The New Face of Innovation.** *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2010, **87**(3):356-361.
- Kalow, W. (Ed.) *Pharmacogenetics: heredity and the response to drugs. 1st edition.* Philadelphia; 1962.
- Kammen, D.M. **Governor to sign global-warming bill. Why sept. 27, 2006 will be a day to remember.** *San Francisco Chronicle* 2006.

- Kass, N.E. **An Ethics Framework for Public Health.** *Am J Public Health* 2001, **91**:1776-1782.
- Kaul, I., I. Grunberg and M.A. Stern. **Global Public Goods: Concepts, Policies and Strategies.** In *Global Public Goods*. I. Kaul, I. Grunberg and M.A. Stern (eds). For the United Nations Development Program. New York: Oxford University Press; 1999:450-508.
- Kavilanz, P.B. **Generic drugs getting cheaper at Wal-Mart. No1 retailer launches program selling nearly 300 common medicines for as low as 4\$.** *CNNMoney.com* 2006, **September 21**.
- Kaye, J., C. Heeney, N. Hawkins, J. de Vries and P. Boddington. **Data sharing in genomics—re-shaping scientific practice.** *Nat Rev Genet* 2009, **10**:331-335.
- Kawachi, I. *et al.* **Social capital, income inequality, and mortality.** *Am J Public Health* 1997, **87**(9):1491-1498.
- Kawachi, I., S.V. Subramanian and N. Almeida-Filho. **A glossary for health inequalities.** *J. Epidemiol Community Health* 2002, **56**(9):647-652.
- Kawachi, I., N. Daniels and D.E. Robinson. **Health disparities by race and class: why both matter.** *Health affairs (Project Hope)* 2005, **24**(2):343-352.
- Kemm, J.R. **Can Health Impact Assessment fulfil the expectation it raises.** *Public Health* 2000, **114**:431-433.
- Kemp, S. **Perceiving luxury and necessity.** *Journal of Economic Psychology* 1998, **19**(5):591-606.
- Kelly, M. **The incredibly unproductive shareholder.** *Harvard Business Review* 2002, **80**:18-9.
- Khoury, M.J., Gwinn, M., Burke, W., Bowen, M.S. and R. Zimmern. **Will Genomics Widen or Help Heal the Schism Between Medicine and Public Health?** *Am J Prev Med* 2007, **33**(4):310–317.
- Khoury, M.J., Bowen, M.S., Burke, W., Coates, R.J., Dowling, N.F., Evans, J.P., Reyes, M. and St. Pierre J. **Current Priorities for Public Health Practice in Addressing the Role of Human Genomics in Improving Population Health.** *Am J Prev Med* 2011, **40**(4):486–493.

- Kickbush, I. **From charity to rights: proposal for five action areas of global health.** *J Epidemiol Community Health* 2004, **58**:630-631.
- Kidder, T. **Recovering from Disaster - Partners in Health and the Haitian Earthquake.** *N Engl J Med* 2010, **362**:9.
- Kimmel, S.E., J.A. Berlin, M. Reilly, J. Jaskowlak, L. Kishel, J. Chittams and B.L. Strom. **Patients exposed to rofecoxib and celcoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction.** *Annals of Internal Medicine* 2005, **142**:157-164.
- Kirchheiner, J., U. Fuhr and J. Brockmoller. **Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations - ready for clinical practice?** *Nature Reviews Drug Discovery* 2005, **4**:639-647.
- Knoppers, B.M. *et al.* **Réflexion sur la génétique et l'assurance vie au Canada.** *Canadian Medical Association Journal* 2004, **170**(9).
- Knopper, B.M. and R. Chadwick. **Human genetic research: emerging trends in ethics.** *Nature* 2005, **6**:75-79.
- Knoppers, B.M. **Consent to 'personal' genomics and privacy.** *EMBO Reports* 2010, **11**(6):416-419.
- Knoppers, B.M., Zawati, M.H. and Kirby, E.S. **Sampling Populations of Humans Across the World: ELSI Issues.** *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2012, **13**:395–413.
- Kokaz, N. **Institutions for Global Justice.** *Canadian Journal of Philosophy* 2005, **Suppl. 31**:65-108.
- Kongkaew, C., P.R. Noyce and D.M. Ashcroft. **Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies.** *The Annals of pharmacotherapy* 2008, **42**(7):1017-1025.
- Koplan, J.P., T.C. Bond, M.H. Merson, K.S. Reddy, M.H. Rodriguez, N.K. Sewankambo, J.N. Wasserheit, for the Consortium of Universities for Global Health Executive Board. **Towards a common definition of global health.** *Lancet* 2009, **373**:1993-1995.
- Krisher, T. **Toyota beats DaimlerChrysler in U.S. market share, closes in on Ford.** *HonoluluAdvertiser.com.* Detroit; 2007.
- Kuper, A., **More than charity: Cosmopolitan alternatives to the "Singer solution".** *Ethics & International Affairs* 2002, **16**(2):107-120.

- Kurochkin, I.N. and G.G. Borisenko. **Biochip**. In *Glossary of Nanotechnology and related terms*. [<http://eng.thesaurus.rusnano.com/wiki/article601>]
- Kymlicka, W. *Les théories de la justice. Une introduction*. La Découverte, Sciences humaines et sociales:363.
- Labonté, R., T. Schrecker and A. Sen Gupta. **A global health equity agenda for the G8 summit**. *BMJ* 2005, **330**:533-6.
- Labonté, R. and M.L. Gagnon. **Framing health and foreign policy: lessons for global health diplomacy**. *Globalization and Health* 2010, **6**:14.
- Lafleur, C. **Génomique- Le futur est parmi nous**. *Le Devoir* 2006.
- Lagay, F. **Pharmacogenomics: Revolution in a Bottle?** 2003. [<http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/7459.html>]
- Laing, R.O., H.V. Hogerzeil and D. Ross-Degnan. **Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries**. *Health policy and planning* 2001, **16**(1):13-20.
- Lam, T.P. **Strengths and weaknesses of traditional Chinese medicine and Western medicine in the eyes of some Hong Kong Chinese**. *Journal of epidemiology and community health* 2001, **55**(10):762-765.
- Lanjouw, J.O. and M. MacLeod. *Statistical Trends in Pharmaceutical Research for Poor Countries*. Edited by WHO: WHO; 2005.
- Larocque, S. **La génomique sort des laboratoires**. *La Presse*; 3 juin 2013. [<http://affaires.lapresse.ca/economie/sante/201306/03/01-4656981>]
- Lawrence, S. **Billion dollar babies-biotech drugs as blockbusters**. *Nat Biotech* 2007, **25**:380-382.
- Lazarou, J., B.H. Pomeranz and P.N. Corey. **Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies**. *JAMA* 1998, **279**(15):1200-1205.
- Lee, K., G. Walt and A. Haines. **The Challenge to Improve Global Health. Financing the Millenium Development Goals**. *JAMA* 2004, **291**(21):2636-2638.
- Lee, S.S. **The ethical implications of stratifying by race in pharmacogenomics**. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2007, **81**(1):122-125.

- Lee, S.S. and A. Mudaliar. **Racing Forward: The Genomics and Personalized Medicine Act.** *Science* 2009, **323**(5912): 342.
- Lee, T.W.R., D.A. Matthews and E. Blair. **Novel molecular approaches to cystic fibrosis gene therapy.** *Biochem. J.* 2005, **285**:1-15.
- Lehoux, P. and B. Williams-Jones. **Mapping the integration of social and ethical issues in health technology assessment.** *Intl. J. of technology assessment in health care* 2007, **23**(1):1-8.
- Leisinger, K.M. **The corporate social responsibility of the pharmaceutical industry: Idealism without illusion and realism without resignation.** *Bus. Ethics Q* 2005, **15**:577-594.
- Lenfant, C. **Prospects of personalized medicine in cardiovascular diseases.** *Metabolism Clinical and Experimental* 2013, **62**:S6-S10.
- Lesko, L.J. and I. Zineh. **DNA, drugs and chariots: on a decade of pharmacogenomics at the US FDA.** *Pharmacogenomics* 2010, **11**(4):507-512.
- Lévesque, E., Knoppers, B.M. et D. Avar. **La protection de l'information génétique dans le domaine médical au Québec: Principe général de confidentialité et questions soulevées par les dispositions d'exception.** *Droit de la santé: Revue de Droit Université de Sherbrooke* 2005.
- Lexchin, J. *Drug withdrawals from the Canadian market for safety reasons, 1963-2004*; 2005.
- Lexchin, J. **One step forward, one step sideways? Expanding research capacity for neglected diseases.** *International Health and Human Rights* 2010, **10**:20.
- Ligget, S.B. **Pharmacogenetic applications of the Human Genome project.** *Nature Medicine* 2001, **7**(3):281-283.
- Light, D.W. and R.N. Warburton. **Extraordinary claims require extraordinary evidence.** *J Health Economics* 2005, **24**:1030-3.
- Locke, J. *The Second Treatise of Government.* New York: Liberal Arts Press; 1952.
- Lopez-Gomez, M., E. Malmierca, M. de Gorgolas and E. Casado. **Cancer in developing countries: The next most preventable pandemic. The global problem of cancer.** *Clinical Reviews in Oncology* 2013.

- Lowry, C. and U. Schulenk. **Two Models in Global Health Ethics.** *Public Health Ethics* 2009, **2**(3):276-284.
- Lu, C., M.T. Schneider, P. Gubbins, K. Leach-Kemon, D. Jamison, C.J. Murray. **Public financing of health in developing countries: a cross-national systematic analysis.** *Lancet*, **375**(9723):1375-1387.
- Lunshof, J.E., R. Chadwick, D.B. Vorhaus and G.M. Church. **From genetic privacy to open consent.** *Nature Reviews* 2008, **9**:406-411.
- Lunshof, J.E. and G. de Wert. **Pharmacogenomics, Drug Development, and Ethics: Some Points to Consider.** *Drug Development Research* 2004, **62**:112-116.
- Lurie, P., T. Tran, S.M. Wolfe and R. Goodman. **Violations of exhibiting and FDA rules at an American Psychiatric Association annual meeting.** *J Public Health Policy* 2005, **26**:389-99.
- Lybecker, K.M. and E. Fowler. **Compulsory Licensing in Canada and Thailand: Comparing Regimes to Ensure Legitimate Use of the WTO Rules.** 2009.
- Ma, Q. and A.Y.H. Lu. **Pharmacogenetics, Pharmacogenomics, and Individualized Medicine.** *Pharmacological Reviews* 2011, **63**(2):437-459.
- Maher, A. and D. Sridhar. **Political priority in the global fight against non-communicable diseases.** *Journal of Global Health* 2012, **2**(2).
- Maiga, D. and B. Williams-Jones. **Assessment of the impact of market regulation in Mali on the price of essential medicines provided through the private sector.** *Health policy (Amsterdam, Netherlands)* 2010, **97**(2-3):130-135.
- Mancinelli, L., M. Cronin and W. Sadée. **Pharmacogenomics: The promise of personalized medicine.** *The AAPS Journal* 2000, **2**(1):29-41.
- Mann, J. **Public health: ethics and human rights.** *Santé publique* 1998, **10**:239-250.
- Manolopoulos, V.G., Dechairo, B., Huriez, Al, Kühn, A., Llerena, A., van Schaik, R.H., Yeo, K.T.J., Ragia, G. and G. Siest. **Pharmacogenomics and personalized medicine in clinical practice.** *Pharmacogenomics* 2011, **12**(5):597-610.
- Marmot, M. **Social determinants of health inequalities.** *Lancet* 2005, **365**(9464):1099-104.
- Marmot, M. and S. Friel. **Global health equity: evidence for action on the social**

- determinants of health.** *Journal of epidemiology and community health* 2008, **62**(12):1095-1097.
- Marshall, A. **Getting the right drug into the right patient.** *Nature Biotechnology* 1997, **15**:1249-1252.
- Marshall, P. and B. Koenig. **Accounting for Culture in a Globalized Bioethics.** *Journal of Law, Medicine & Ethics* 2004, **32**:252-266.
- Martens, P. **Sustainability: science or fiction?** *Sustainability: science, practice & policy* 2006, **2**:36-41.
- Mascheretti, S. and S. Schreiber. **The role of pharmacogenomics in the prediction of efficacy of anti-TNF therapy in patients with Crohn's disease.** *Pharmacogenomics* 2004, **5**(5):479-486.
- Maschke, K.J. **Navigating an ethical patchwork - human gene banks.** *Nature Biotechnology* 2005, **23**(5):539-545.
- Maynard, M. and F. Warner. **Toyota passes Ford in U.S. vehicle sales.** *International Herald Tribune*. Detroit; 2006, **August 2nd**.
- Master, Z. and Resnik, D.B. **Incorporating Exclusion Clauses into Informed Consent for Biobanking.** *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 2013, **22**:203–212.
- McCabe, E.R. **Genetic screening for the next decade: application of present and new technologies.** *Yale J. Biol. Med.* 1991, **64**(1):9-14.
- McLeod, H.L. and W.E. Evans. **Pharmacogenomics: Unlocking the Human Genome for Better Drug Therapy.** *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001, **41**:101-21.
- Meckley, L.M., J.M. Gudgeon, J.L. Anderson, M.S. Williams and D.L. Veenstra. **A Policy Model to Evaluate the Benefits, Risks and Costs of Warfarin Pharmacogenomic Testing.** *Pharmacogenomics* 2010, **28**(1):61-74.
- Medawar, C. and A. Herxheimer. **A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine.** *International Journal of Risk & Safety in Medicine* 2003, **16**:5-19.
- Mercure, P. **Biotechnologies: le Québec reprend la tête.** *La Presse* 2012, 19 juin.
- Merck. **Merck announces voluntary worldwide withdrawal of VIOXX.** *News Release*.

White house station: N.J.; 2004.

Meslin, E.M. and M.K. Cho. **Research Ethics in the Era of Personalized Medicine: Updating Science's Contract with Society.** *Public Health Genomics* 2010, **13**:378-384.

Miller, D. **National responsibility and global justice.** *Critical Review of International Social and Political Philosophy* 2008, **11**(4):383-399.

Mills, E.J., S. Singh, B.D. Nelson and J.B. Nachega. **The impact of conflict on HIV/AIDS in sub-Saharan Africa.** *Int J STD AIDS* 2006, **17**(11):713-717.

Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche, de la science et de la technologie, **Politique nationale de la recherche et de l'innovation.** octobre 2013.

(<http://www.mesrst.gouv.qc.ca/recherche-science-et-technologie/politique-nationale-de-la-recherche-et-de-linnovation-pnri/>)

Ministères des affaires étrangères/ France-Diplomatie. **Diplomatie et Santé : Initiative « Diplomatie & Santé » (Foreign Policy and Global Health initiative).** Consulté le 16 juin 2013. [<http://www.diplomatie.gouv.fr/fr/politique-etrangere-de-la-france/aide-au-developpement-et/sante/diplomatie-et-sante/>]

Mintzes, B. and J. Lexchin. **Do higher drug costs lead to better health?** *Can J Clin Pharmacol.* 2005, **12**:22-27.

Moldrup, C. **Medical technology assessment of the ethical, social, and legal implications of pharmacogenomics. A research proposal for an Internet Citizen Jury.** *Intl. J. of technology assessment in health care* 2002, **18**(3):728-732.

Molyneux, D.H. and V. Nantulya. **Public-private partnerships in blindness prevention: reaching beyond the eye.** *Eye* 2005, **19**:1050-1056.

Montgomery, S.B., M. Sammeth, M. Gutierrez-Arcelus, R.P. Lach, C. Ingle, J. Nisbett, R. Guigo and E.T. Dermitzakis. **Transcriptome genetics using second generation sequencing in a Caucasian population.** *Nature* 2010, **464**(7289):773-777.

Moran, N. **Licensing deals morph to acquisitions in seller's market.** *Nat Biotech* 2007, **25**:609-610.

Morel, C.M., T. Acharya, D. Broun, A. Dangi, C. Elias, N.K. Ganguly, C.A. Gardner, R.K. Gupta, J. Haycock, A.D. Heher *et al.* **Health innovation networks to help developing countries address neglected diseases.** *Science* 2005, **309**(5733):401-404.

- Motulsky, A. **Drug reactions, enzymes and biochemical genetics.** *JAMA* 1957, **165**:835-7.
- Murray, C.J.L., E.E. Gakidou and J. Frenk. **Health inequalities and social group differences: what should we measure?** *Bulletin of the World Health Organization* 1999, **77**(7):537-543.
- Nagel, T. **The Problem of Global Justice.** *Philosophy & public affairs* 2005, **32**(2):113-147.
- National Cancer Institute des États-Unis. **Personalized medicine.** In *NCI Dictionary of Cancer Terms*; 2011. [<http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=561717>]
- Nebert, D.W. **Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist?** *Clinical Genetics* 1999, **56**:247-258.
- Ni, H., C. Simile and A.M. Hardy. **Utilization of complementary and alternative medicine by United States adults: results from the 1999 national health interview survey.** *Medical care* 2002, **40**(4):353-358.
- Nicol, D. and O. Owoeye. **Using TRIPS flexibilities to facilitate access to medicines.** *Bull World Health Organ* 2013, **91**:533-539.
- Nightingale, P. and P. Martin. **The myth of the biotech revolution.** *Trends in Biotechnology* 2004, **22**:564-569.
- Nussbaum, M.C. *Creating Capabilities. The Human Development Approach.* Edited by The Belknap Press. Cambridge: Harvard University Press; 2011:237.
- Nyika, A. **Ethical and practical challenges surrounding genetic and genomic research in developing countries.** *Acta Tropica* 2009, **112**(Supplement 1):S21-S31.
- Offit, K. **Personalized medicine: new genomics, old lessons.** *Hum Genet* 2011, **130**:3-14.
- Ohashi, W. and H. Tanaka. **Benefits of pharmacogenomics in drug development-earlier launch of drugs and less adverse events.** *J Med Syst* 2010, **34**(4):701-707.
- Oliveira, M.A., J.A. Zepeda Bermudez, G. Costa Chavez and G. Velasquez. **Has the implementation of the TRIPS Agreement in Latin America and the Caribbean produced intellectual property legislation that favours public health?** *Bulletin of the World Health Organization* 2004, **82**:815-821.
- Olivier, C. **Le financement de la haute technologie dans le système de santé: Le cas de la pharmacogénomique.** *Les Ateliers de l'Éthique*, numéro spécial Bioéthique 2007,

2(2):15-26.

Olivier, C., B. Williams-Jones, B. Godard, B. Mikalson and V. Ozdemir. **Personalized Medicine, Bioethics and Social Responsibilities: Re-thinking the Pharmaceutical Industry to Remedy Inequities in Patient Care and International Health.** *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2008, 6(2):108-120.

Olivier, C. and B. Williams-Jones. **Pharmacogenomic technologies: a necessary “luxury” for better global public health?** *Globalization and Health* 2011, 7:30.

Olivier, C. **Aspects éthiques de la prise en compte des populations dans le processus d'évaluation d'impact sur la santé (ÉIS).** *INSPQ, Gouvernement du Québec* 2013. [<http://www.inspq.qc.ca>] ou [<http://cesp.inspq.qc.ca>]

Olivier, C. and B. Williams-Jones. **Global Pharmacogenomics: Where is the research taking us?** 2013a, en préparation.

Olivier, C., M. Hunt and V. Ridde. **NGO-Researcher partnerships in global health research: benefits, challenges, and approaches that promote success.** 2013b, en préparation.

OMS. **La sélection des médicaments essentiels.** In *Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments.* Organisation Mondiale de la Santé: Genève; 2002.

OMS. *Comblent le fossé en une génération : instaurer l'équité en santé en agissant sur les déterminants sociaux de la santé.* Rapport final de la Commission des Déterminants Sociaux de la Santé; 2009.

Ooms, G., D. Stuckler, S. Basu and M. McKee. **Financing the Millenium Development Goals for health and beyond: sustaining the 'Big Push'.** *Globalization and Health* 2010, 6:17.

Ooms, G., W. Van Damme, B.K. Baker, P. Zeitz and T. Schrecker. **The ‘diagonal’ approach to Global Fund financing: a cure for the broader malaise of health systems?** *Globalization and Health* 2008, 4:6.

O'Reilly, J. and A. Dalal. **Off-label or out of bounds? Prescriber and marketer liability for unapproved uses of FDA-approved drugs.** *Ann Health Law* 2003, 12:295-324.

Organisation des Nations Unies. Consulté le 12 juillet 2013. [<http://www.un.org/fr/>]

Organisation des Nations Unies. *Déclaration Universelle des Droits de l'Homme.* 1948.

- Ozdemir, V. and B. Lerer. **Pharmacogenomics and the Promise of Personalized Medicine.** In *Pharmacogenomics*. Second Expanded Edition, W. Kalow, U.A. Meyer and R.F. Tyndale (Eds). New York: Francis & Taylor; 2005:13-50.
- Ozdemir, V. and B. Williams-Jones. **Democracy unleashed- Unpacking the tooth fairy in drug industry R&D.** *Nature Biotechnology* 2006, **24**:1324-1326.
- Ozdemir, V., B. Williams-Jones, S.J. Glatt, M.T. Tsuang, J.B. Lohr and C. Reist. **Shifting emphasis from pharmacogenomics to theragnostics.** *Nat Biotechnol* 2006, **28**:942-6.
- Ozdemir, V., E. Aklillu, S. Mee *et al.* **Pharmacogenetics for off-patent antipsychotics: reframing the risk for tardive dyskinesia and access to essential medicines.** *Expert Opin Pharmacother* 2006, **7**:119-133.
- Ozdemir, V., N.H. Shear and W. Kalow. **What will be the role of pharmacogenetics in evaluation of drug safety and minimizing adverse effects?** *Drug Safety* 2001, **24**:75-85.
- Pang, T. and D. Weatherall. **Genomics and global health.** *British Medical Journal* 2002, **324**:1051-1052.
- Pang, T. **Impact of Pharmacogenomics on Neglected Diseases of the Developing World.** *Am J Pharmacogenomics* 2003, **3**(6):393-398.
- Pang, T. **Germs, genomics and global public health.** *HUGO J* 2009, **3**:5-9.
- Patel, K.J., M.S. Kedia, D. Bajpai, S.S. Mehta, N.A. Kshirsagar and N.J. Gogtay. **Evaluation of the prevalence and economic burden of adverse drug reactions presenting to the medical emergency department of a tertiary referral centre: a prospective study.** *BMC clinical pharmacology* 2007, **7**:8.
- Patouillard, E., K.G. Hanson and C.A. Goodman. **Retail sector distribution chains for malaria treatment in the developing world: a review of the literature.** *Malaria journal* 2010, **9**:50.
- Peterson-Iyer, K. **Pharmacogenomics, ethics, and public policy.** *Kennedy Institute of Ethics journal* 2008, **18**(1):35-56.
- Phillips, K.A. and S.L. Van Bebber. **Regulatory Perspectives on Pharmacogenomics: A Review of the Literature on Key Issues Faced by the United States Food and Drug Administration.** *Med Care Res Rev* 2006, **63**: 301-326.

- Phillips, M. *Pharmacogenomics: Advanced healthcare for the future*. Université de Montréal, Département de pharmacie; 2006.
- Pinto, A.D. **Denaturalizing “natural” disasters: Haiti’s earthquake and the humanitarian impulse**. *Open Medicine* 2010, **4**(4):e193.
- Pinxten, W., Y. Denier, M. Doms, J.J. Cassiman and K. Dierickx. **A fair share for the orphans: ethical guidelines for a fair distribution of resources within the bounds of the 10-year-old European Orphan Drug Regulation**. *J Med Ethics* 2012, **38**:148-153.
- Pogge, T.W. **An Egalitarian Law of Peoples**. *Philosophy & public affairs* 1994, **23**(3):195-224.
- Pogge, T.W. **Eradicating Systemic Poverty: brief for a global resources dividend**. *Journal of Human Development* 2001, **2**(1):59-77.
- Pogge, T.W. **World Poverty and Human Rights**. *Ethics & International Affairs* 2005a, **19**(1):1-7.
- Pogge, T.W. **Human Rights and Global Health: A Research Program**. *Metaphilosophy* 2005b, **36**(1/2):182-209.
- Preziozi, P. **Science, pharmacoeconomics and ethics in drug R&D: a sustainable future scenario?** *Nature Reviews* 2004, **3**:521-526.
- Prescription Drug Data for 2007-2008**. *NCHS Data Brief* 2010, **42**.
- Quick, J.D. **Ensuring access to essential medicines in the developing countries: a framework for action**. *Clin Pharmacol Ther* 2003, **73**:279-83.
- Rao, J.M. **Equity in a Global Public Good Framework**. In *Global Public Goods*. I. Kaul, I. Grunberg and M.A. Stern (eds). For the United Nations Development Program. New York: Oxford University Press; 1999:68-87.
- Ratain, M.J. **Personalized Medicine: Building the GPS to Take Us There**. *Clin Pharmacol Ther* 2007, **81**:321-322.
- Rawls, J. *A theory of justice. Revised Edition*. Edited by The Belknap Press. Cambridge: Harvard University Press:514.
- Rawls, J. **The Laws of People**. *Critical Inquiry* 1993, **20**(1):36-68.

- Reich, M.R. **The global drug gap.** *Science* 2000, **287**:1979-1981.
- Reichman, J.H. **Compulsory licensing of patented pharmaceutical inventions:evaluating the options.** *J Law Med Ethics* 2009, **37**(2):247-263.
- Reidenberg, M.M. **World Health Organization Program for the Selection and Use of Essential Medicines.** *Clin Pharmacol Ther* 2007, **81**:603-606.
- Reynolds, GP. **The Pharmacogenetics of Antipsychotic Treatment.** In G. Gross and M.A. Geyer (eds.). *Current Antipsychotics, Handbook of Experimental Pharmacology 212.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012.
- Riveira, L. **Harmful Beneficence.** *Philosophy Faculty Publication Series* 2013, Paper **1**.
- Roses, A.D. **Genome-based pharmacogenetics and the pharmaceutical industry.** *Nature Reviews Drug Discovery* 2002, **1**:541-549.
- Rousseau, J.-J. *Du contrat social.* Paris: Seuil; 1977.
- Rubino, A. *et al.* **Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine, and dothiepin: retrospective cohort study.** *British Medical Journal* 2006, **Dec. 12**.
- Ruger, J.P. **Ethics of the social determinants of health.** *Lancet* 2004, **364**:1092-97.
- Ruger, J.P. **Ethics and Governance of global health inequalities.** *J Epidemiol Community Health* 2006, **60**:998-1003.
- Ruger, J.P. **Normative Foundations of Global Health Law.** *The Georgetown Law Journal* 2008, **96**:423-443.
- Ruger, J.P. **Global Health Justice.** *Public Health Ethics* 2009, **2**(3):261-275.
- Ruger, J.P. **Global Health Justice and Governance.** *The American Journal of Bioethics* 2012, **12**(12):35-54.
- Russell, S. **The Economic Burden of Illness for Households in Developing Countries: A Review of Studies Focusing on Malaria, Tuberculosis, and human immunodeficiency Virus/Acquired Syndrome.** *Am J Trop Med Hyg* 2004, **71**(2_suppl):147-155.

- Saarni, S.I. *et al.* **Ethical analysis to improve decision-making on health technologies.** *Bulletin of the World Health Organization* 2008, **86**(8):617-623.
- Sadee, W. and Z. Dai. **Pharmacogenetics/genomics and personalized medicine.** *Hum Mol Genet* 2005, **14 Spec. No. 2**:R207-214.
- Salvaterra, E., L. Lecchi, S. Giovanelli, B. Butti, M.B. Bardella, P.A. Bertazzi, S. Bosari, G. Coggi, D.A. Coviello, F. Lalatta, M. Moggio, M. Nosotti, A. Zanella and P. Rebulla. **Banking together. A unified model of informed consent for biobanking.** *EMBO Reports* 2008, **9**(4):307-313.
- Sandler, T. **Intergenerational Public Goods: Strategies, Efficiency and Institutions.** In *Global Public Goods*. I. Kaul, I. Grunberg and M.A. Stern (eds). For the United Nations Development Program. New York: Oxford University Press; 1999:20-50.
- Sankar, P. and J. Kahn. **BiDiI: race medicine or race marketing?** *Health affairs (Project Hope)* 2005, **Suppl. Web Exclusives**:W5-455-463.
- Schneider, K. and L. Garrett. **The end of the era of generosity? Global health amid economic crisis.** *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine* 2009, **4**:1.
- Schrecker, T. **Denaturalizing scarcity: a strategy of enquiry for public-health ethics.** *Bulletin of the World Health Organization* 2008, **86**:600-605.
- Schrecker, T., R. Labonté and R. De Vogli. **Globalisation and health: the need for a global vision.** *The Lancet* 2008, **372**:1670-1676.
- Schroeder, D. and P. Singer. **Access to Life-Saving Medicines and Intellectual Property Rights: An Ethical Assessment.** *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 2011, **20**:279-289.
- Segall, S. *Health, Luck, and Justice*. Princeton: Princeton University Press; 2010:239.
- Seguin, B., B.J. Hardy, P.A. Singer and A.S. Daar. **Universal health care, genomic medicine and Thailand: investing in today and tomorrow.** *Nature reviews* 2008a, **9 Suppl. 1**:S14-19.
- Seguin, B., B.J. Hardy, P.A. Singer and A.S. Daar. **Genomics, public health and developing countries: the case of the Mexican National Institute of Genomic Medicine (INMEGEN).** *Nature reviews* 2008b, **9 Suppl. 1**:S5-9.
- Seguin, B., B.J. Hardy, P.A. Singer and A.S. Daar. **Genomic medicine and developing**

- countries: creating a room of their own.** *Nature reviews* 2008c, **9(6):487-493.**
- Selgelid, M.J. **Improving Global Health: Counting Reasons Why.** *Developing World Bioethics* 2008, **8(2):115-125.**
- Sen, A. **Global Justice: Beyond International Equity.** In *Global Public Goods*. I. Kaul, I. Grunberg and M.A. Stern (eds). For the United Nations Development Program. New York: Oxford University Press; 1999:116-125.
- Sen, A. *The Idea of Justice*. Edited by The Belknap Press. Cambridge: Harvard University Press; 2009:468.
- Service, R.F. **Surviving the Blockbuster Syndrome;** 2004, **303:1796-1799.**
- Sharma, A., R. Vora, M. Modi, A. Sharma and Y. Marfatia. **Adverse effects of antiretroviral treatment.** *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 2008, **74(3):234-237.**
- Shastry, B.S. **Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine.** *The Pharmacogenomics Journal* 2006, **6:16-21.**
- Sheiner, L.B. **Clinical pharmacology and the choice between theory and empiricism.** *Clin Pharmacol Ther* 1989, **46:605-615.**
- Sheiner, L.B. **The intellectual health of clinical drug evaluation.** *Clin Pharmacol Ther* 1991, **50:4-9.**
- Sheiner, L.B. **Learning versus confirming in clinical drug development.** *Clin Pharmacol Ther* 1997, **61:275-291.**
- Silverman, E. **Herceptin Pricing In India Is A Joke: Menon Explains.** *Pharmalot*. Posted 2013 Jan 24. Cited 2013 June 16. [<http://www.pharmalive.com/herceptin-pricing-india-joke-menon-explains>]
- Singer, P. **Famine, Affluence, and Mortality.** *Philosophy & Public Affairs* 1972, **1(3):229-243.**
- Singer, P.A. and A.S. Daar. **Harnessing Genomics and Biotechnology to Improve Global Health Equity.** *Science* 2001, **294:87-89.**
- Sinha, G. **Drug companies accused of stalling tailored therapies.** *Nat Medicine* 2006, **12:983.**

- Smart, A., P. Martin and M. Parker. **Tailored medicine: whom will it fit? The ethics of patient and disease stratification.** *Bioethics* 2004, **18**:322-342.
- So, A.D. and Q. Ruis-Esparza. **Technology innovation for infectious diseases in the developing world.** *Infectious Diseases of poverty* 2012, **1**:2.
- Spear, B.B., M. Heath-Chiozzi and J. Huff. **Clinical application of pharmacogenetics.** *Trends Mol Med* 2001, **7**:201-4.
- Squassina, A., Manchia, M., Manolopoulos, V.G., Artac, M., Lappa-Manakou, C., Karkabouna, S., Mitropoulos, K., Del Zompo, M. and G.P. Patrinos. **Realities and expectations of pharmacogenomics and personalized medicine: impact of translating genetic knowledge into clinical practice.** *Pharmacogenomics* 2010, **11**(8):1149-1167.
- Sridhar, D. **Who sets the global health research agenda? The challenge of multi-bi financing.** *PLoS Med.* 2012, **9**(9):e1001312.
- Stabinsky, L., K. Pelley, S.T. Jacobs, J. Long and J. Leaning. **Reframing HIV and AIDS.** *British Medical Journal* 2003, **327**:1101-1103.
- Staunton C. and K. Moodley. **Challenges in biobank governance in Sub-Saharan Africa.** *BMC Medical Ethics* 2013, **14**:35.
- Stiglitz, J.E. *La grande désillusion.* Fayard: Le livre de Poche; 2002.
- Stiglitz, J.E. *Un autre monde. Contre le fanatisme du marché.* Fayard: Le livre de Poche; 2006:563.
- Stoddard, A., A. Harmer and DiDomenico. **Providing aid in insecure environments: 2009 update. Trends in violence against aid workers and the operational response.** *Humanitarian Policy Group Policy Brief* 2009, **34**.
- Tardif, J.-C., T. Heinonen, D. Orloff and P. Libby. **Vascular Biomarkers and Surrogates in Cardiovascular Disease.** *Circulation* 2006, **113**:2936-2942.
- Tarr, P.E. and A. Telenti. **Toxicogenetics of antiretroviral therapy: genetic factors that contribute to metabolic complications.** *Antiviral therapy* 2007, **12**(7):999-1013.
- Taylor, A.L., S. Ziesche, C. Yancy, P. Carson, R. D'Agostino Jr., K. Ferdinand, M. Taylor, K. Adams, M. Sabolinski, M. Worcel *et al.* **Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure.** *The New England journal of medicine*

2004, **351**(20):2049-2057.

Teagarden, J.R. and E.J. Stanek. **On Pharmacogenomics in Pharmacy Benefit Management.** *Pharmacotherapy* 2012, **32**(2):103–111.

Temple, L.K.F. *et al.* **Essays on science and society: Defining Disease in the Genomics Era.** *Science* 2001, **293**(5531):807-808.

The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. **Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data.** *N Engl J Med* 2009, **360**:753-764.

The New York state task force on life and law (Editor). *Genetic testing and screening in the age of genomic medicine.* Albany, NY; 2000:1-47.

The portal for rare diseases and orphan drugs. [[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Crohn-disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group_of_diseases=Crohn-disease&title=Crohn-disease&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Crohn-disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group_of_diseases=Crohn-disease&title=Crohn-disease&search=Disease_Search_Simple)]

The World Bank. **Data.** [<http://data.worldbank.org/>]

Thomas, K. **Bush, auto execs to talk flex-fuel cars.** *Washington Post.* Washington; 2007, **March 25.**

Thompson, J. and J. Meyer. **Pharmacogenomics: Myths, misconceptions, and unanswered questions.** *icspub* 2001, Editor's Page:5-6.

Tucker, L. **Pharmacogenomics: A Primer for Policymakers.** National Health Policy Forum 2008, January 28.

Turner, L. **Bioethics in pluralistic societies.** *Medicine, Health Care and Philosophy* 2004, **7**:201-208.

UK. **UK Pharmacogenetics Study Group. Policy issues in pharmacogenetics;** 2006. [<http://www.york.ac.uk/res/pgx/publications/PGxpolicyissues2006.pdf>]

UNAIDS. **Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010.** *UNAIDS* 2010:364.

United Nations. *Human Development Report: Making new technologies work for human development.* New-York: Oxford University Press; 2001:274.

- United Nations. *The Millennium Development Goals Report 2008*. New York: United Nations; 2008.
- United Nations. **We can end poverty 2015: Millennium Development Goals**. Cited 2013 June 18. [<http://www.un.org/millenniumgoals/>]
- UN News Centre. **Remarks at the launch of the Foreign Policy and Global Health Initiative**. In *UN News service*. 2007.
- US. **Genomics and Personalized Medicine Act of 2006**. In *109th Cong.*, N. S. (Ed.); 2006.
- US Food and Drug Administration. **Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels**. Updated 2013 June. Cited 2013 June 18. [<http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>]
- Vallely, A., S. Lees, C. Shagi, S. Kasindi, S. Soteli, N. Kavut, L. Vallely, S. McCormack, R. Pool and R.J. Hayes. **How informed is consent in vulnerable populations? Experience using a continuous consent process during the MDP301 vaginal microbicide trial in Mwanza, Tanzania**. *BMC medical ethics* 2010, **11**:10.
- Veenstra, D. and W. Burke. **Pharmacogenomics and Public Health**. *Public Health Genomics* 2009, **12**:131–133.
- Venkatapuram, S. **Global Justice and the Social Determinants of Health**. *Ethics & International Affairs* 2010, **24**(2):119-130.
- Venter, J.C. *et al.* **The Sequence of the Human Genome**. *Science* 2001, **291**:1304-1352.
- Vitz, R. **Hume and the Limits of Benevolence**. *Hume Studies* 2002, **28**(2):271-295.
- Von Moos, R., R. Stolz, T. Cerny and S. Gillessen. **S. Thalidomide: from tragedy to promise**. *Swiss Med Wkly* 2003, **133**:77-87.
- Wald, M.L. **Bush tours 2 auto plants and talks of energy policy**. *The New York Times* 2007, **March 21**.
- Watson, P. **The biotechnology job outlook in Canada**. *Nature Biotechnology* 2001, **19**:489-490.
- Weigmann, K. **Racial medicine: here to stay? The success of the International HapMap Project and other initiatives may help to overcome racial profiling in medicine**,

but old habits die hard. *EMBO reports* 2006, 7(3):246-249.

Weinmann, N. **La globalisation des leaders pharmaceutiques.** *Direction Générale des Entreprises Observatoire des Stratégies Industrielles Mission prospective* 2005:191.

Werhane, P.H. and M. Gorman. **Intellectual property rights, moral imagination, and access to life-enhancing drugs.** *Business Ethics Quarterly* 2005, 15:595-613.

Whitehead, M. **The concepts and principles of equity and health.** *Int J Health Serv* 1992, 22(3):429-445.

WHO. *Achieving Health Equity: from root causes to fair outcomes.* Edited by Health CoSDo. Geneva: WHO; 2004.

WHO. **Innovation for Diseases that Mainly Affect Developing Countries: Issues and Ideas.** Briefing Note. *Medical Innovation* 2007.

WHO. **The top 10 causes of death;** 2007b. [<http://www.who.int/mediacenter/factsheets/fs310/en/print.html>]

WHO. *The Ethical, Legal and Social Implications of Pharmacogenomics in Developing Countries.* Geneva; 2007c:72.

WHO. **World Health Organization Medicines Policy and Standards, Technical Cooperation for Essential Drugs and Traditional Medicine;** 2007d. [<http://www.who.int/medicines/en>]

World Health Organization. *Mental health and development: targeting people with mental health conditions as a vulnerable group.* Geneva: World Health Organization; 2010.

World Health Organization. **Media Center Factsheet: Top 10 causes of death.** Updated 2011 June. Cited 2013 June 16. [<http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>]

WHO. **Mortality and global health estimates;** 2013a. [http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/index.html]

World Health Organization. **Media Center Factsheet: Cancer.** Updated 2013 January. Cited 2013b June 16. [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>]

World Health Organization. **Draft comprehensive mental health action plan 2013–2020.** 16 May 2013c.

- Wilkinson, R.G. **Socioeconomic determinants of health: Health inequalities: relative or absolute material standards?** *BMJ* 1997, **314**(7080):591-.
- Williams-Jones, B. and O.P. Corrigan. **Rhetoric and hype: where's the 'ethics' in pharmacogenomics?** *Am J Pharmacogenomics* 2003, **3**(6):375-383.
- Williams-Jones, B. and V. Ozdemir. **Challenges for Corporate Ethics in Marketing Genetic Tests.** *Journal of Business Ethics* 2007. Advance online publication: DOI: 10.1007/s10551-006-9299-7.
- Williams-Jones, B. and V. Ozdemir. **Pharmacogenomic Promises: Reflections on Semantics, Genohype and Global Justice.** In Einsiedel, E. (Ed.). *Emerging Technologies: From Hindsight to Foresight*. Calgary: University of Calgary Press; 2007, in press.
- Winickoff, D.E. **Partnership in U.K. Biobank: A Third Way for Genomic Property.** *Journal of Law, Medicine & Ethics* 2007, **Fall**:440-456.
- Wolinsky, H. **Disease mongering and drug marketing: Does the pharmaceutical industry manufacture diseases as well as drugs?** *EMBO reports* 2005, **6**(7):612-614.
- Woo, J., T. Kwok, F.K.H. Sze and H.J. Yuan. **Ageing in China: health and social consequences and responses.** *International Journal of Epidemiology* 2002, **31**(4):772-775.
- World Economic Forum, the Harvard School of Public Health. *The global economic burden of non-communicable diseases*. Geneva: World Economic Forum; 2011.
- World Trade Organization. **Marackesh Declaration**; 1994. Consulté le 30 juin 2013. [http://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/legal_e.htm#TRIPs]
- World Trade Organization. **News items. The least developed get eight years more leeway on protecting intellectual property**; 11 and 12 June 2013. Consulté le 12 juillet 2013. [http://www.wto.org/english/news_e/news13_e/trip_11jun13_e.htm]
- World Trade Organization. 2013a. Consulté le 2 juillet 2013. [http://www.wto.org/english/tratop_e/dda_e/dohaexplained_e.htm]
- World Trade Organization. 2013b. [http://www.wto.org/french/thewto_f/whatis_f/tif_f/dev1_f.htm]
- World Trade Organization. **Experts say business models for pharmaceuticals must adapt**

to new circumstances. 2013c.
[http://www.wto.org/english/news_e/news13_e/trip_05jul13_e.htm]

- Yacoub, N. et B. Laperche. **Stratégies des grandes firmes pharmaceutiques face aux médicaments génériques. Accumulation vs valorisation du capital-savoir.** *Innovations* 2010, **2**(32):81-107.
- Young, I.M. **Responsibility and Global Justice: A Social Connection Model.** *Social Philosophy & Policy Foundation* 2006:102-130.
- Yuille, M., K. Dixon, A. Platt, S. Pullum, D. Lewis, A. Hall and W. Ollier. **The UK DNA banking network: a 'fair access' biobank.** *Cell Tissue Bank* 2010, **11**:241-251.
- Zacher, M.W. **Global Epidemiological Surveillance: International Cooperation to Monitor Infectious Diseases.** In *Global Public Goods*. I. Kaul, I. Grunberg and M.A. Stern (eds). For the United Nations Development Program. New York: Oxford University Press; 1999:266-283.
- Zhang, W. and M.E. Dolan. **Impact of the 1000 genomes project on the next wave of pharmacogenomic discovery.** *Pharmacogenomics* 2010, **11**(2):249-256.
- Zhang, W., M.J. Ratain and M.E. Dolan. **The HapMap Resource is Providing New Insights into Ourselves and its Application to Pharmacogenomics.** *Bioinform Biol Insights* 2008, **2**:15-23.
- Zhong, X., R. Reynolds, J.R. Kidd, K.K. Kidd, R. Jenison, R.A. Marlar and D.C. Ward. **Single-nucleotide polymorphism genotyping on optical thin-film biosensor chips.** *PNAS* 2003, **100**(20):11559-11564.

