

Les soins de santé personnalisés ... sommes-nous prêts?

Document synthèse



Commission de l'éthique en science et en technologie

1150, Grande Allée Ouest, 1^{er} étage

Québec (Québec) G1S 4H9

www.ethique.gouv.qc.ca

Recherche et rédaction

Marie-Claude Côté, Vincent Richard et Mélanie Turmel-Huot

Documentation

Amélie Dancose

© Gouvernement du Québec 2012

Pour faciliter la lecture du texte, le genre masculin est utilisé sans aucune intention discriminatoire.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
1. LE CONTEXTE DES SOINS DE SANTÉ PERSONNALISÉS (SSP)	2
1.1 NOTIONS GÉNÉRALES DE GÉNÉTIQUE	2
1.2 LES SOINS DE SANTÉ PERSONNALISÉS : QU'EST-CE QUE C'EST?.....	4
1.3 LES CHAMPS D'APPLICATION DES SSP	5
1.3.1 <i>Le diagnostic : identifier différentes formes d'une même maladie</i>	5
1.3.2 <i>Le traitement médical : prédire la réponse du patient à un médicament</i>	6
1.3.3 <i>La prévention : évaluer les prédispositions génétiques à certaines maladies</i>	7
1.4 LES AVANTAGES ATTENDUS DES SSP	8
2. SSP : QUELQUES ENJEUX ET VALEURS	9
2.1 LA GESTION DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE	10
2.1.1 <i>L'information secondaire</i>	10
2.1.2 <i>Les traits génétiques familiaux</i>	11
2.1.3 <i>La portée du consentement</i>	12
2.2 LA DISCRIMINATION GÉNÉTIQUE	12
2.2.1 <i>Les assurances</i>	13
2.2.2 <i>Les employeurs</i>	14
2.3 LES NOUVEAUX ORPHELINS	14
2.4 LA GESTION ÉTHIQUE DES RESSOURCES DANS LE SYSTÈME DE SANTÉ	15
CONCLUSION	16
BIBLIOGRAPHIE	18
FIGURE 1. CHROMOSOME, ADN ET GÈNE	2

INTRODUCTION

La médecine s'appuie depuis longtemps sur des caractéristiques du patient pour orienter les soins à lui donner : son sexe, son âge, ses antécédents médicaux et familiaux, et des caractéristiques physiologiques comme le taux de cholestérol sanguin ou la tension artérielle. De la même manière, les médecins accordent une grande importance à « l'entrevue » : le dialogue entre le médecin et le patient guide et oriente les décisions prises par le médecin. Dans un effort de « personnaliser » davantage leurs soins, plusieurs professionnels de la santé plaident en faveur d'une considération des préférences des patients, de leurs valeurs et de leur perception de leur maladie (Dion-Labrie *et al.*, 2008). La médecine est donc « personnalisée » en soi.

La littérature scientifique parle de « soins de santé personnalisés » (SSP) pour aborder une dimension nouvelle à l'approche médicale plus « classique ». En s'appuyant essentiellement sur le bagage génétique de chaque individu et les équipements techniques d'analyse médicale et de prévision, les SSP se démarquent des autres modèles de soins.

Au Québec, cette « dimension nouvelle » est vue comme porteuse de développements économiques, techniques, organisationnels et humains. Ainsi, en 2010, un ensemble d'acteurs québécois du domaine des sciences de la vie et des technologies de la santé se sont réunis pour mettre en place une stratégie visant à les promouvoir. Ce projet du Regroupement en soins de santé personnalisés du Québec (RSSPQ) a reçu en mars 2011 un appui de taille : le gouvernement du Québec, dans son budget 2011-2012, a annoncé qu'il y injectera 20 millions d'ici 2015, un investissement qui doit être égalé par l'industrie.

Si les innovations rattachées aux SSP promettent de nombreux avantages, elles peuvent également comporter des risques et mettre en jeu des valeurs chères à la société québécoise. Par exemple : les résultats de tests génétiques sont-ils toujours fiables pour prédire le futur d'un individu? Quelles sont les conséquences psychologiques de se savoir porteur d'un gène de maladie pour laquelle aucun médicament n'existe? Doit-on partager avec les membres de sa famille son information génétique? Les compagnies d'assurance vie et les employeurs peuvent-ils exiger les résultats de tests génétiques? Qui devrait déboursier pour les tests et les médicaments issus des SSP : les personnes elles-mêmes, le système public ou les régimes privés?

La Commission souhaite stimuler et accompagner la réflexion à ce sujet. Elle a déjà mené des consultations publiques en 2012 elle produira par la suite un avis sur les SSP. Comme ceux-ci en sont à leurs débuts et qu'ils sont perçus comme un modèle pour le futur, la Commission croit que la perspective des jeunes pourra enrichir le débat collectif sur la question.

Ce document synthèse comporte deux parties. Dans un premier temps, le contexte des soins de santé personnalisés est présenté : des notions expliquant ce qu'est la génétique puis quelques définitions du concept de SSP, la description des trois principaux champs d'application des SSP et les avantages espérés. Dans le second chapitre, quatre enjeux éthiques sont abordés : la gestion

de l'information génétique, la discrimination génétique, les nouveaux orphelins et la gestion éthique des ressources dans le système de santé. Une bibliographie comprenant les références, des ouvrages et des articles consultés complète le document.

1. LE CONTEXTE DES SOINS DE SANTÉ PERSONNALISÉS (SSP)

La réflexion sur les enjeux liés à la pratique médicale ouvre un champ de questionnement dense et complexe. Cette section brosse un portrait sommaire des SSP en quatre parties : 1) des notions de génétique; 2) quelques définitions des SSP; 3) le lien qui unit les SSP et le domaine de la génomique; et 4) les avantages attendus des SSP.

1.1 NOTIONS GÉNÉRALES DE GÉNÉTIQUE

Comment sont déterminées la couleur des yeux, la taille, l'apparition de maladies dès la naissance ou dans les premières années, la présence de « fossettes », la capacité de bouger uniquement le petit orteil, la longueur des doigts? Qu'est-ce qui fait que l'on est droitier, gaucher ou ambidextre? Pourquoi un seul membre de la même famille est-il sujet aux problèmes respiratoires? Pourquoi certaines personnes ne supportent-elles pas la prise d'alcool et d'autres le lait? Les réponses à ces questions ne sont pas simples, mais le rôle des gènes transmis par nos parents, eux-mêmes influencés par les gènes des générations précédentes, est central.

Les gènes portent l'information génétique qui contrôle le développement et le fonctionnement d'un organisme vivant. Ils sont localisés sur la double hélice d'ADN située sur les chromosomes. Les chromosomes se trouvent dans le noyau de la cellule.

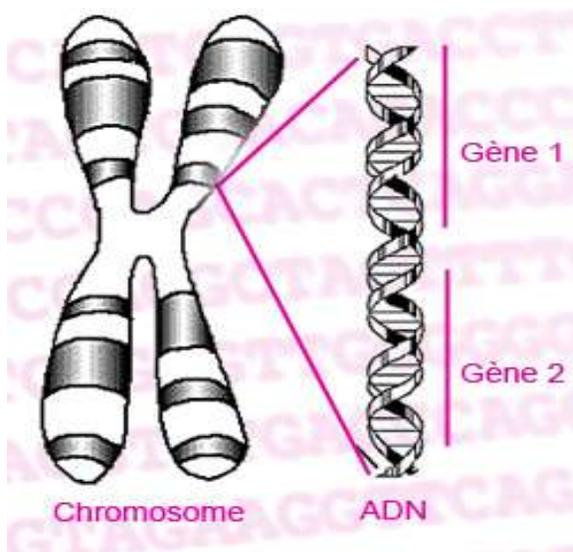


FIGURE 1. Chromosome, ADN et gène

(<http://www.artezia.net/sante/genetique/genetique.htm>)

L'ADN et les gènes

Chaque cellule du corps contient une copie d'acide désoxyribonucléique (ADN), une structure en double hélice. L'ADN est organisé de façon à accomplir des tâches déterminées telles que la production des protéines, des ARN et des enzymes indispensables au métabolisme humain. Les gènes constituent l'exemple le plus connu de cette organisation. L'ADN humain compte environ 30 000 gènes (HumGen) qui se répartissent entre les 23 paires de chromosomes.

L'hérédité

L'ADN se trouve dans le noyau cellulaire, plus précisément dans les chromosomes. Chaque cellule somatique (ou non sexuelle) « saine » du corps contient 46 chromosomes : 23 proviennent de la mère (ovule) et 23 du père (spermatozoïde). La première cellule issue de la fécondation de l'ovule par un spermatozoïde – qui mènera à un embryon – contient le bagage d'ADN provenant des deux parents; ainsi, dès la fécondation, l'embryon possède 46 chromosomes hérités de ses parents.

La duplication de l'ADN (ses « copies »)

Suite à la fécondation, le génome se perpétue par mitose, c'est-à-dire le phénomène par lequel une cellule se divise pour former deux nouvelles cellules identiques à l'originale. C'est ainsi qu'un organisme vivant grandit, par exemple. Il peut arriver que les « copies » ne soient pas identiques à l'original; dans ces situations, on parle de *mutations*. Celles-ci peuvent être sans effet pour l'organisme ou bénignes, alors que d'autres sont à l'origine de maladies, dont certaines peuvent être graves voire mortelles.

Quelques définitions

Gène et génome

Un *gène* fait référence à certaines séquences d'ADN bien précises (dont la fonction est habituellement connue, comme la synthèse de protéines), alors que le *génome* fait référence à l'ensemble des paires de bases qui constitue le bagage génétique d'un individu, indistinctement de notre connaissance ou non de leur fonction.

Génotype et phénotype

Le *génotype* constitue l'ensemble de l'information génétique d'une personne. Le *phénotype* est l'expression du génotype, c'est-à-dire ce qui est apparent ou ce qui existe sans être visible (au niveau cellulaire, par exemple). Par exemple, la couleur réelle des yeux (bleu, vert, brun...) est le phénotype du gène de la couleur des yeux.

Génétique et génomique

La *génétique* se définit comme la science qui étudie les gènes et la transmission des caractères héréditaires d'une génération à l'autre. Pour sa part, la *génomique* est une discipline scientifique qui s'intéresse au génome, c'est-à-dire à l'ensemble de l'information génétique (les gènes et les autres séquences d'ADN) contenue dans les chromosomes d'un individu.

1.2 LES SOINS DE SANTÉ PERSONNALISÉS : QU'EST-CE QUE C'EST?

Les soins de santé personnalisés constituent une approche en matière de santé considérée par plusieurs comme révolutionnaire, ou présentant pour le moins un changement de perspective en matière de soins. Mais que veut-on dire par « soins de santé personnalisés » ou « médecine personnalisée »? Les réponses varient selon les acteurs. Globalement, elles traduisent l'idée suivante : plutôt que d'appliquer les mêmes interventions à tous les patients souffrant d'une même maladie ou présentant une prédisposition, on leur propose des interventions « sur mesure » en fonction de leurs caractéristiques propres.

En quoi consiste cette nouvelle approche? Principalement en l'existence d'applications technoscientifiques qui permettent de connaître des caractéristiques du patient et qui contribuent nouvellement aux décisions médicales. Il s'agit essentiellement des caractéristiques liées au bagage génétique des individus et, plus précisément, à leur génome¹.

Plusieurs définitions existent, certaines plus biomédicales que d'autres. Celle articulée par Dion-Labrie *et al.* se veut axée sur les médicaments et la spécificité génétique :

Le champ spécifique de la médecine personnalisée est, bien entendu, la thérapeutique, puisque son but réel consiste à décider, pour un patient particulier, d'une thérapie médicale qui assure le maximum d'effets bénéfiques et le minimum d'effets secondaires et de réactions adverses (*sic*) (Fossella, 2006, p. 1). [...] La médecine personnalisée s'avère une application directe du paradigme de la pharmacogénomique : le bon médicament à la bonne personne en fonction de ses caractéristiques génétiques. (2008, p. 36)

L'utilisation de l'information génétique constitue le cœur du paradigme et la grande majorité des applications en SSP auront trait à celle-ci. Toutefois, d'autres caractéristiques peuvent alimenter la personnalisation du traitement médical. Dans cette optique, certains proposent une définition plus large des SSP.

Par exemple, Jain (2009, p. 1) : « [soins] dont le but est de donner le bon médicament au bon patient et même de concevoir le traitement en fonction du génotype ou d'autres caractéristiques individuelles du patient. »

Ou une vision encore plus inclusive des SSP :

Les soins de santé personnalisés s'appuient sur une information plus complète et une meilleure connaissance des patients, de leur profil génétique, de leur environnement, de leurs comportements, de leur historique médical et de certaines caractéristiques métaboliques pour identifier les modes de traitement, les solutions thérapeutiques et préventives qui sont le mieux adaptés à chaque groupe d'individus caractérisé (RSSPQ, 2011, p. 2).

¹ Voir également : Pricewaterhouse Coopers et Fédération européenne des hôpitaux HOPE (2012) (qui présentent un portrait des SSP et un résumé des expériences européennes); Gaudray (2011).

Pharmacogénétique et pharmacogénomique

Dans la littérature spécialisée, il n'existe pas de consensus sur une définition formelle des termes *pharmacogénétique* et *pharmacogénomique* (Consortium, 2002; Van Delden *et al.*, 2004; Dion-Labrie *et al.*, 2008; Joy, 2004). Ces deux termes sont souvent utilisés de manière interchangeable et réfèrent précisément au rôle de la génétique dans la recherche pharmaceutique.

Toutefois, on considère que la *pharmacogénomique* représente un développement naturel ou une évolution des avancées de la recherche en *pharmacogénétique*, dans la mesure où la pharmacogénomique veut tenir compte de l'ensemble de la diversité des séquences du génome humain par rapport à la réponse aux médicaments (Meyer, 2002).

1.3 LES CHAMPS D'APPLICATION DES SSP

En 2003, au terme d'une collaboration scientifique internationale, l'ADN humain a été entièrement décodé. Cette avancée a donné lieu à plusieurs percées scientifiques majeures dans le domaine de la génomique. Par exemple, on sait que certaines variations génétiques jouent un rôle dans le développement de certaines maladies ou dans le métabolisme de certains médicaments.

Les SSP s'appuient sur ce type de connaissances et interviennent principalement sur trois plans :

- le diagnostic;
- le traitement médical;
- la prévention.

1.3.1 Le diagnostic : identifier différentes formes d'une même maladie

La plus grande part des caractéristiques génétiques est héréditaire. Par contre, certaines variations génétiques ne le sont pas : c'est le cas des mutations somatiques, que l'on trouve notamment dans certaines cellules cancéreuses².

Mutations somatiques

Le corps humain contient deux types de cellules : les cellules germinales (ovules ou spermatozoïdes) et les cellules somatiques (les cellules non reproductrices). Les premières contiennent le matériel génétique transmissible de façon héréditaire, les secondes regroupent l'ensemble des autres cellules du corps.

Chaque cellule du corps contient un exemplaire de l'ADN de l'individu : cette information dicte à la cellule la manière dont elle se comporte et évolue. Les cellules somatiques se régénèrent en se divisant en deux cellules identiques après avoir fait un « duplicata » de leur contenu, y compris du matériel génétique. Or, il arrive qu'une erreur survienne dans la réplication de l'ADN. La cellule qui en résulte contient alors des caractéristiques génétiques différentes de celles du génotype

² Il est à noter que certains cancers ont une composante héréditaire (comme le cancer du sein).

« stable » de l'individu. Si celle-ci continue de se répliquer, les cellules qui en descendent contiendront la mutation et pourraient évoluer en tumeur, puis en cancer.

Les progrès en génomique ont permis de distinguer différentes formes de cancers d'un même organe grâce aux caractéristiques génétiques des cellules cancéreuses. Une application importante en la matière touche le cancer du sein. Chez environ 25 % des femmes souffrant de cette maladie, les cellules cancéreuses ont une caractéristique génétique particulière : le gène codant pour les récepteurs de la protéine HER2 a subi une mutation ayant pour effet d'augmenter le nombre de ces récepteurs à la surface des cellules. Les tumeurs « HER2 positives » sont plus agressives et présentent un risque plus élevé de métastases. Il est donc maintenant possible d'anticiper l'évolution de la maladie (Lee Ventola, 2011).

En corollaire, ces avancées permettent la mise au point de nouvelles thérapies adaptées à des types spécifiques de tumeurs. Par exemple, un médicament, l'Herceptin^{MD}, a été créé pour s'attaquer aux tumeurs HER2+ et dorénavant, la norme en oncologie est de tester le statut HER2 des patientes afin de décider du traitement à suivre (Lee Ventola, 2011).

1.3.2 Le traitement médical : prédire la réponse du patient à un médicament

Il est connu qu'un même médicament ne produit pas le même effet chez tous les patients et que le dosage approprié varie selon les individus. Ainsi, un traitement peut être efficace pour un patient mais pas pour un autre; un médicament peut ne pas produire d'effets indésirables chez certains, mais entraîner des réactions graves pour d'autres.

Cette variabilité s'explique par plusieurs facteurs, l'un d'entre eux étant les différences génétiques entre les individus (Breckenridge *et al.*, 2004), différences auxquelles s'intéresse la pharmacogénomique (PGx). En effet, la PGx est l'étude des variations génétiques affectant la réponse aux médicaments, en termes d'efficacité, de dosage ou de sûreté.

Ces caractéristiques génétiques ne sont pas nécessairement liées au problème de santé du patient, mais elles jouent souvent un rôle dans le métabolisme du médicament. Les médicaments sont en effet dégradés par des enzymes dont la production est contrôlée par certains gènes. Comme celles-ci peuvent être produites en plus ou moins grande quantité selon le patrimoine génétique propre à l'individu, le médicament peut être dégradé plus ou moins bien ou plus ou moins vite, par exemple.

De telles connaissances sont susceptibles de transformer significativement les soins de santé. Elles pourraient, par exemple, permettre au médecin de mieux évaluer la réponse d'un patient à un médicament particulier et de prendre une meilleure décision médicale. Pour ce faire, un test pharmacogénomique devrait être effectué afin de « lire » la portion pertinente du génome de l'individu.

Marqueur génétique

La séquence d'ADN « lue » par le test et servant à prédire la réponse au médicament est appelée un *marqueur génétique*.

Un test PGx pourrait permettre de savoir si un patient est ou n'est pas un « répondant à risque », c'est-à-dire s'il est susceptible de souffrir d'effets indésirables graves. Dans d'autres cas, un test pourrait indiquer si le médicament sera efficace ou si le patient appartient à la catégorie des « non-répondants » (c'est-à-dire que le médicament sera probablement inefficace).

Certains chercheurs soutiennent que des tests PGx pourraient contribuer à préciser les dosages les mieux appropriés à chaque patient. Par exemple, des tests PGx ont été élaborés pour la warfarine (Coumadin^{MD}), un anticoagulant prescrit, entre autres, dans le traitement de maladies cardiaques. Le dosage de ce médicament est particulièrement délicat : une dose trop élevée peut entraîner une hémorragie, alors qu'une dose trop faible peut mener à la formation de caillots sanguins (Champagne, 2008). Or, deux gènes ont été identifiés comme jouant un rôle dans la réponse au Coumadin^{MD}, mais leur effet est modulé par d'autres facteurs comme le poids, l'âge ou la prise d'autres médicaments. Des algorithmes tenant compte de tous ces facteurs pourraient prédire la réponse du patient au traitement (Garnier, 2007; Lee Ventola, 2011).

Grâce à la pharmacogénomique, il serait donc possible de mettre au point des tests qui permettront de mieux encadrer la prescription de médicaments déjà sur le marché. Elle est également susceptible de transformer radicalement la mise au point des nouveaux médicaments. Plusieurs s'attendent à ce que les médicaments mis en marché ne s'adressent plus à l'ensemble des patients, mais plutôt à un groupe de patients possédant certaines caractéristiques génétiques en garantissant la sûreté et l'efficacité. Les médicaments dits « blockbusters », c'est-à-dire visant le plus grand nombre possible de patients et générant des revenus de plus d'un milliard de dollars, céderaient ainsi le pas à des médicaments « sur mesure » (Dion-Labrie *et al.*, 2008).

1.3.3 La prévention : évaluer les prédispositions génétiques à certaines maladies

On sait que certaines maladies rares ont une cause génétique. Par exemple, un individu porteur du gène de la maladie de Huntington³ développera nécessairement la maladie au cours de sa vie. De telles maladies sont dites « monogéniques », c'est-à-dire qu'elles sont causées par un seul gène. Des recherches ont permis d'en apprendre un peu plus sur le rôle des gènes dans des maladies plus complexes et communes, tels les cancers, les maladies cardiovasculaires, les troubles

³ Autrefois appelée « Danse de Saint-Guy » puis « Chorée de Huntington », la maladie de Huntington est une maladie rare et héréditaire neurodégénératrice qui se manifeste habituellement à l'âge adulte (entre 30 et 50 ans). Les atteintes sont motrices (mouvements involontaires, perte de dextérité, rigidité...), cognitives (ralentissement des processus mentaux, altération des fonctions exécutives, etc.) et psychiatriques (dépression, sautes d'humeur, irritabilité...). Son évolution se fait sur 20 ou 30 ans, et peut mener à la mort. (Garnier *et al.*, 2003; <http://www.huntingtonqc.org/index.html>, 2011)

mentaux ou le diabète (Lee Ventola, 2011). Ces maladies sont dites « polygéniques », car elles sont liées à plusieurs gènes.

Les variations génétiques jouent un rôle dans le développement des maladies polygéniques, mais leur présence chez un individu ne signifie pas nécessairement qu'il en souffrira. Ces maladies sont en partie dépendantes de la génétique, mais aussi de facteurs non génétiques, comme les habitudes de vie (alimentation, consommation d'alcool et de tabac, niveau d'activité physique, etc.) et les conditions environnementales (exposition à des agents toxiques, au stress, etc.) (Sarata, 2008b). Leur présence chez un individu signifie seulement qu'il a une prédisposition génétique à la maladie, c'est-à-dire un risque accru d'en souffrir (Gossard et Hamet, 2003). Néanmoins, certaines variations ont une valeur prédictive plus élevée que d'autres.

La discipline qui s'intéresse aux prédispositions génétiques et à leurs interactions avec d'autres facteurs dans le développement des maladies est appelée « médecine prédictive » ou encore « génomique prédictive ».

Afin d'évaluer les prédispositions génétiques à certaines maladies, des tests génétiques ont été mis au point. Leur intérêt est évidemment de prévenir l'apparition de la maladie ou d'en atténuer les effets. Certains changements dans les habitudes de vie pourraient être conseillés à la personne. On pourrait aussi l'inciter à suivre un programme de dépistage périodique préventif afin de surveiller l'apparition de la maladie et d'intervenir précocement pour la traiter. Dans certains cas, une médication préventive pourrait également être indiquée (McBride *et al.*, 2010).

En résumé, les SSP reposent sur l'utilisation d'information génétique dans le diagnostic, le traitement et la prévention des maladies, information obtenue grâce à des tests génétiques. Les applications des SSP sont issues de connaissances tirées essentiellement de la pharmacogénomique et de la génomique prédictive.

1.4 LES AVANTAGES ATTENDUS DES SSP

Sur le plan de la prévention, la prise en charge précoce des maladies et les changements dans les habitudes de vie pourraient contribuer à réduire l'apparition ou la gravité des problèmes de santé chez les patients, voire à éviter des décès.

Sur les plans du diagnostic et du traitement, l'utilisation de tests PGx est aussi très prometteuse. Un patient qui reçoit un médicament inefficace ou qui provoque des effets secondaires sévères voit le traitement de la maladie être retardé, ce qui entraîne d'autres conséquences négatives. À un niveau plus global, les prescriptions inutiles génèrent des coûts considérables pour le système de santé. Des chercheurs estiment qu'au Québec, 80 millions de dollars sont dépensés annuellement en prescriptions inutiles de statines, des médicaments servant à abaisser le taux de cholestérol

sanguin (Garnier, 2007). En plus de résoudre une bonne partie de ces problèmes, les traitements adaptés aux caractéristiques génétiques individuelles permettraient d'éviter des réactions graves, voire fatales, aux médicaments.

Certains anticipent que la PGx pourrait contribuer à augmenter le nombre de médicaments disponibles. Des médicaments développés par les compagnies pharmaceutiques échouent les essais cliniques parce qu'ils causent des effets indésirables graves chez un sous-groupe de la population. Or, de tels médicaments pourraient être commercialisés si un test PGx permettait d'identifier les patients à risque (Nuffield, 2003). De même, des médicaments mis sur le marché, puis retirés en raison d'effets indésirables importants, pourraient parfois être remis en circulation (Nuffield, 2003). Enfin, selon certains, le virage vers la pharmacogénomique favorisera la découverte de nouveaux médicaments (Dion-Labrie *et al.*, 2008), en plus d'en accélérer la mise en marché (Breckenridge *et al.*, 2004).

De manière générale, l'amélioration de la santé de la population va de pair avec une diminution des coûts en soins de santé. D'ailleurs, les acteurs faisant la promotion des SSP insistent sur les économies qui en résulteront pour le système de santé (RSSPQ, 2011). Toutefois, plusieurs appellent à la prudence à cet égard et soulignent qu'il est encore difficile d'en estimer les répercussions économiques réelles (Dion-Labrie *et al.*, 2008; Breckenridge *et al.*, 2004). Les SSP permettront de réduire certains coûts, mais des dépenses additionnelles sont aussi à prévoir. Pour certains, la rentabilité de chaque test devra être étudiée (Garnier, 2007). Dans certains cas, compte tenu des coûts liés aux tests, il pourrait demeurer plus rentable d'utiliser la méthode « essais-erreurs » pour prescrire un médicament (Hapgood, 2003). Dans le même esprit, on peut s'inquiéter de l'idée de « tester le plus de personnes possible pour toutes les maladies » qui entraînerait une forte pression à la hausse sur les dépenses du système de santé (Gravel, 2011). Enfin, il y a un consensus selon lequel les médicaments sur mesure seront plus coûteux (Peterson-Iyer, 2008; Van Delden *et al.*, 2004; Rothstein et Epps, 2001). Les gains financiers à attendre des SSP semblent donc incertains pour l'instant.

2. SSP : QUELQUES ENJEUX ET VALEURS

Les applications des SSP (les tests génétiques et les médicaments) sont étroitement liées à la recherche en génomique, en pharmacogénomique, en pharmaceutique et dans d'autres domaines. Or, tant les applications elles-mêmes que l'activité de recherche dont elles dépendent soulèvent des enjeux éthiques⁴.

Dans son document de consultation publié en 2012, la Commission a relevé sept grands enjeux éthiques : les risques associés aux SSP; le caractère complexe et sensible de l'information

⁴ Il sera question exclusivement des enjeux touchant les SSP. Des aspects de la recherche seront considérés lorsqu'ils sont susceptibles d'avoir une incidence sur les soins de santé. D'autres seront ignorés s'ils se rapportent plutôt aux enjeux classiques de la recherche en génétique (abordés en 2003 par la Commission dans son avis sur les banques d'information génétique).

génétique; la complexification de la pratique médicale; les possibles effets d'exclusion; la « nouvelle » responsabilité des patients par rapport à leur santé; la gestion des données des SSP; la gestion des ressources limitées du système de santé québécois. La Commission soumet à la réflexion de la Commission-Jeunesse quatre d'entre eux : la gestion de l'information génétique, la discrimination génétique, les nouveaux orphelins et la gestion éthique des ressources dans le système de santé.

2.1 LA GESTION DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE

Un élément central à l'analyse éthique des SSP est le caractère complexe et sensible de l'information génétique.

Son caractère sensible : L'information génétique est très personnelle puisqu'elle se rapporte à des caractères qui définissent chacun comme individu. Toutefois, une information génétique peut porter peu à conséquences (comme la couleur des cheveux). Pour sa part, l'information acquise grâce aux tests de SSP est sensible car elle permet, dans certains cas, de connaître de façon probable l'évolution de la condition physique d'une personne. Cette connaissance risque d'avoir des conséquences aux plans psychologique et moral pour la personne.

Son caractère complexe : L'information obtenue par un test génétique représente un ensemble complexe de renseignements sur soi et sur sa parenté. Cette information relève principalement du domaine de la probabilité. C'est-à-dire qu'elle n'aboutit pas à un résultat de type « efficace ou non », mais à la *probabilité* d'être efficace ou de produire des effets secondaires (par exemple, le médicament ABC a 40 % de chance de produire des effets secondaires légers pour Madame X) (Hapgood, 2003; Nuffield, 2003; Emilien *et al.*, 2000). Par conséquent, la prise de décision quant au choix de traitement n'est pas nécessairement facile à prendre et nécessite une compétence à traiter une grande quantité d'informations de type probabiliste.

Ces caractéristiques de l'information génétique – sensibilité et complexité – entraînent plusieurs enjeux éthiques. Nous en décrivons trois : l'information secondaire, les traits génétiques familiaux et le consentement éclairé.

2.1.1 L'information secondaire

Certains tests sont susceptibles de mettre en évidence d'autres caractéristiques du patient ou de la maladie que celles visées par le test. Par exemple, les résultats pourraient :

- révéler une progression plus rapide ou une issue moins favorable d'une maladie (Buchanan *et al.*, 2002);
- prédire la réponse à d'autres médicaments (une information délicate si, pour le test en question, le patient est un non-répondant ou un répondant à risque (Nuffield, 2003));
- révéler une susceptibilité à d'autres maladies (comme certains cancers (Nuffield, 2003) ou certaines dépendances (Consortium, 2002));

- révéler certains faits sur les membres de la famille du patient (lorsque le test porte sur une variation génétique héritée);
- être mis en relation avec certains renseignements secondaires dans le futur (Nuffield, 2003; CSBE, 2003).

Plusieurs croient que l'information secondaire constitue un problème puisqu'elle peut avoir des conséquences négatives importantes, que ce soit avant ou après le test. Si, dès le début, une personne sait que de l'information secondaire peut être révélée par un test, elle risque de faire face à un dilemme sérieux, partagée entre son désir d'obtenir de l'information pour orienter son traitement et sa crainte d'apprendre qu'elle est susceptible de développer un cancer, par exemple. Après un test, un patient mis au fait de ce type d'information pourrait vivre une détresse psychologique et existentielle intense.

Le problème posé par l'information secondaire met en jeu le bien-être du patient, aux plans psychologique et moral, et son autonomie comprise comme le droit de choisir ce qu'il souhaite savoir et ne pas savoir.

2.1.2 Les traits génétiques familiaux

Certains tests génétiques pourraient révéler de l'information touchant l'ensemble des membres d'une famille. Dans ces cas, la personne devrait-elle partager son information génétique avec les siens? Sur cette question, deux visions s'opposent. Selon la première, qui place l'autonomie de l'individu au premier plan, la personne est vue comme un individu isolé qui est le propriétaire de son information génétique (Peterson-Iyer, 2008). Cette vision plaide donc pour le caractère confidentiel et privé de celle-ci. La seconde milite plutôt pour le partage de l'information génétique en insistant sur la nature familiale de celle-ci (Knoppers et Chadwick, 2005) et en proposant une conception de l'individu avec une histoire et des relations qui constituent partiellement ce qu'il est. De cette vision découlerait une responsabilité, voire une obligation de partager son information génétique avec sa famille (Peterson-Iyer, 2008).

Un conflit surgit donc entre le caractère privé du résultat du test et une certaine forme de « droit de savoir » des membres de la famille. Or, une difficulté s'ajoute à ce dilemme : comme pour le patient dans le cas de l'information secondaire, il est possible que les membres de la famille ne désirent pas connaître leurs susceptibilités génétiques (Van Delden *et al.*, 2004; CSBE, 2003), et que cette annonce engendre plutôt de la détresse psychologique.

La question des traits génétiques familiaux met plusieurs valeurs en jeu : l'autonomie du patient, comprise comme son droit de disposer de son information génétique comme il l'entend; la protection de sa vie privée; son bien-être psychologique et moral; le droit des membres de la famille à connaître une information importante pour leur santé ainsi que le bien-être psychologique de ceux qui souhaitent ne pas la connaître.

2.1.3 La portée du consentement

Il existe des risques liés au caractère sensible de l'information issue des tests SSP : le risque de détresse psychologique devant l'information acquise; le risque de détresse morale devant le dilemme posé par l'information génétique familiale; le risque de préjudices sociaux si cette information devait être révélée à un tiers.

Il faut donc s'assurer que le patient accepte ces risques avant de s'y exposer. De plus, en raison de la complexité de l'information, certaines notions doivent lui être expliquées pour que son consentement soit éclairé. Notamment, la personne doit comprendre les résultats du test et leur portée dans le choix d'un traitement curatif ou préventif. Elle doit savoir qu'il existe des résultats « faux positifs » et « faux négatifs » (Emilien *et al.*, 2000), et être capable de réfléchir en termes de probabilités aux risques et aux avantages du traitement (Guttmacher *et al.*, 2010).

Un consentement écrit devrait-il être obligatoire? Sur cette question, deux visions s'opposent (Consortium, 2002) :

- pour la première, étant donné les risques posés par l'information secondaire, de même que le souci du caractère privé de l'information génétique, un consentement écrit doit être requis;
- dans la seconde, il importe de ne pas tomber dans l'exceptionnalisme génétique⁵ : certains tests non génétiques pour lesquels un consentement formel n'est pas requis comportent des risques semblables (Nuffield, 2003; Consortium, 2002). Par exemple, la pression sanguine est un facteur de prédiction fiable de différents troubles de santé; pourtant, un consentement écrit n'apparaît pas nécessaire pour la mesurer. Dans cette optique, le niveau de détail et la rigueur du consentement requis pour un test devraient être exclusivement fonction de l'information secondaire et des risques psychosociaux propres à ce test (Consortium, 2002; Nuffield, 2003).

C'est encore une fois l'autonomie du patient qui est en jeu, comprise comme son droit de décider pour lui-même de ce qu'il souhaite savoir, ne pas savoir et recevoir comme traitement, ainsi que son bien-être psychologique et moral, de même que sa santé.

2.2 LA DISCRIMINATION GÉNÉTIQUE

Plusieurs personnes craignent que l'information génétique puisse mener à une discrimination, principalement dans les contextes de l'assurance et de l'emploi.

⁵ L'exceptionnalisme génétique est la position selon laquelle l'information génétique possède un caractère unique et qualitativement distinct de l'information médicale non génétique; en conséquence, elle soulève des enjeux éthiques différents et uniques, et mérite un traitement spécial (tiré de Nuffield, 2003 et de Sarata, 2008a).

2.2.1 Les assurances

Les progrès en génomique pourraient conduire les assureurs à vouloir prendre connaissance de l'information génétique de leurs clients afin de déterminer les primes d'assurance. On craint qu'une discrimination génétique en résulte : certains individus pourraient se voir refuser de l'assurance ou payer des primes excessives en raison de leurs caractéristiques génétiques.

L'assureur devrait-il être autorisé à utiliser l'information génétique? Le marché de l'assurance repose sur la gestion du risque : une compagnie offre de l'assurance à un client en échange d'une prime proportionnelle au risque qu'il représente. Pour certains, l'utilisation de l'information génétique est légitime dans la mesure où, comme pour les autres renseignements sur la santé (historique médical, antécédents familiaux, etc.), elle permet une meilleure évaluation du risque que l'individu représente.

Cependant, pour que l'information génétique permette une meilleure évaluation du risque, elle doit posséder une force prédictive suffisamment élevée, ce qui n'est pas le cas actuellement (CSBE, 2001; Nuffield, 2003).

Pour d'autres, des limites devraient être posées à cette utilisation par les compagnies d'assurance pour éviter que la possession de certains gènes ne devienne une source d'exclusion économique. Selon eux, l'accès à une couverture d'assurance vie minimale devrait être un droit plutôt qu'un privilège, parce qu'elle est une nécessité économique dans notre société, que ce soit pour la protection des personnes à charge ou comme condition à l'obtention du crédit (CSBE, 2001).

Enfin, certains croient que des limites sont nécessaires parce que sans elles, des personnes pourraient refuser de passer des tests génétiques importants pour leur santé, de crainte que les résultats ne limitent leur accès à une police d'assurance (Lemmens *et al.*, 2010; Manson et Conko, 2007).

Dans ce contexte, la valeur d'équité est en jeu et elle peut être comprise en plusieurs sens :

- comme le droit des assureurs à connaître le risque qu'ils assurent;
- comme le droit de chacun à payer un juste prix pour l'assurance qu'il contracte;
- comme le droit de chacun à accéder à un bien nécessaire (l'assurance) à un prix abordable.

La solidarité envers les citoyens ayant des prédispositions génétiques et le bien-être de ceux-ci sont aussi en cause. Enfin, la santé des personnes confrontées à un dilemme entre le test génétique et l'accès à l'assurance pourrait être en jeu.

Un consensus se dégage à l'échelle internationale afin de limiter l'utilisation de l'information génétique par les assureurs⁶. Dans certains pays, cette utilisation n'est permise que pour les

⁶ Voir notamment : World Medical Association, 2009; Conseil économique et social des Nations Unies, 2004; Human Genome Organization, 2007; UNESCO, 2003; Conseil de l'Europe, 1997.

assurances excédant un certain montant. Dans d'autres, elle est carrément interdite (CSBE, 2001). Concernant le Canada et le Québec, il n'existe pas de lois protégeant spécifiquement cette information. Toutefois, elle pourrait être assimilée à une information personnelle et protégée par les lois et règlements relatifs à la vie privée, à la discrimination et aux données personnelles de santé (dossiers médicaux) (HumGen).

2.2.2 Les employeurs

De la même manière, certains craignent que l'information génétique obtenue par des employeurs conduise injustement à refuser un poste à un candidat, à congédier un employé ou à lui imposer une mutation désavantageuse (CSBE, 2001). Des employeurs pourraient vouloir exclure des travailleurs présentant des risques de maladie importants afin d'éviter des frais d'assurance-invalidité, de réduire l'absentéisme et le roulement de personnel, ou d'alléger leurs responsabilités en matière de santé et de sécurité au travail (Lemmens *et al.*, 2010). Ce sont alors des valeurs comme la justice, l'accès à l'emploi et le bien-être des employés qui sont en jeu.

Dans certains États européens, des lois interdisent ou restreignent l'utilisation de l'information génétique par les employeurs (CSBE, 2001). Au Canada et au Québec, aucun encadrement spécifique ne protège les employés; l'information génétique pourrait être traitée comme une information personnelle (ou un renseignement personnel) et protégée à ce titre par l'encadrement juridique en vigueur (HumGen).

2.3 LES NOUVEAUX ORPHELINS

Les maladies orphelines sont des maladies rares pour lesquelles il n'existe pas de traitement, car elles ne représentent pas un marché suffisamment large pour être intéressant aux yeux des compagnies pharmaceutiques (Smart *et al.*, 2004). Avec l'intégration de la pharmacogénomique dans le développement des médicaments, certains craignent que le phénomène des « orphelins » ne s'accroisse (Peterson-Iyer, 2008). Cela serait susceptible de se produire dans deux situations (Consortium, 2002) :

- dans le cas où les traitements existants se révéleraient inefficaces ou non sécuritaires pour les individus d'un certain génotype et pour lequel les compagnies pharmaceutiques jugeraient cette population « trop petite » pour mettre au point un médicament à leur intention. On parlerait ici de « génotypes orphelins »;
- dans le cas où une maladie toucherait une population génétiquement très hétérogène qui présenterait une grande variabilité dans les réponses aux traitements; tout médicament ne pourrait alors convenir qu'à un petit groupe trop restreint de patients.

Ce phénomène pose problème en soi, mais il risque de se faire sentir encore plus fortement dans les pays du Sud. En effet, des génotypes rares ici, mais répandus là-bas, risquent d'être délaissés par les compagnies pharmaceutiques, accentuant les inégalités entre pays riches et pays pauvres

(Peterson-Iyer, 2008; Venne, 2011). Ce facteur s'ajouterait aux coûts plus élevés des médicaments issus de la PGx qui risquent de limiter, d'entrée de jeu, l'accès de ces pays aux SSP (Joly, 2004).

Le problème des patients orphelins est perçu comme un problème de justice (Schubert, 2004; Peterson-Iyer, 2008). Des individus avec une constitution génétique particulière seraient privés de traitement, et ce, parce que les lois du marché et les intérêts commerciaux des compagnies pharmaceutiques décident des orientations de la recherche et de la mise au point des médicaments (Rothstein et Epps, 2001; Van Delden *et al.*, 2004). Il y aurait donc une obligation éthique pour la société de veiller à ce que des thérapies efficaces et sécuritaires soient élaborées pour les groupes orphelins (Peterson-Iyer, 2008; Consortium, 2002).

Aux États-Unis et en Europe, des lois existent pour inciter les compagnies à mettre au point des médicaments pour les maladies orphelines, lois que plusieurs suggèrent d'étendre au problème des génotypes orphelins (Peterson-Iyer, 2008). Au Canada, aucune loi en ce sens n'existe, mais certains la réclament (Joly, 2004). D'autres suggèrent que des politiques publiques prennent en charge la mise en place de telles mesures incitatives : subventions de recherche, incitatifs fiscaux, extension de la période des brevets, etc. (Buchanan *et al.*, 2002).

2.4 LA GESTION ÉTHIQUE DES RESSOURCES DANS LE SYSTÈME DE SANTÉ

Le système de santé fait face aux besoins et demandes d'un grand nombre de personnes, mais les ressources dont il dispose sont limitées. Il importe donc de faire des choix judicieux dans l'allocation des ressources (ACPM, 2008).

Il existe un consensus selon lequel les médicaments sur mesure seront onéreux (Rothstein et Epps, 2001). Des gains pour la santé sont attendus, mais les ressources dépensées ici seront des ressources en moins à investir ailleurs, où elles pourraient peut-être apporter davantage de gains de santé à un plus grand nombre d'individus (Consortium, 2002). Compte tenu de leurs coûts élevés et des ressources limitées du système de santé, une gestion responsable pourrait commander de ne couvrir ces médicaments que pour les patients qui sont le plus susceptibles d'en bénéficier, c'est-à-dire pour ceux ayant obtenu un résultat favorable au test PGx (Consortium, 2002).

Si un patient refusait de faire le test PGx ou insistait pour obtenir le traitement malgré un résultat négatif ou faible, il pourrait devoir en assumer lui-même les frais – à supposer qu'il obtienne une prescription. Toutefois, les réactions graves aux médicaments engendrent des coûts importants en matière de traitements et d'hospitalisations (Garnier, 2007). Dès lors, serait-il acceptable que les patients identifiés comme répondants à risque ou refusant de passer le test puissent obtenir une prescription lorsqu'ils la réclament, quitte à payer eux-mêmes le médicament?

Des questions semblables se posent pour les tests sur les prédispositions génétiques (Guttmacher *et al.*, 2010; Peterson-Iyer, 2008). Quels sont les critères qui devraient guider la prescription des

tests de génomique prédictive? La technologie du futur permettra peut-être de tester à faible coût chaque personne qui le désire pour une panoplie de maladies, mais pour l'instant, les coûts des tests génétiques sont non négligeables.

Il est essentiel de s'intéresser aux coûts des médicaments et des tests afin de maximiser les gains en santé pour l'ensemble de la population, en fonction des ressources disponibles (Peterson-Iyer, 2008). Toutefois, sans nier l'importance des analyses coûts-efficacité, il faut y adjoindre des considérations de justice et d'équité (Peterson-Iyer, 2008; Nuffield, 2003; Consortium, 2002), d'autant plus que la répartition des gains n'est pas prise en compte par les analyses coûts-efficacité (Nuffield, 2003). Guidée par le seul objectif de maximisation, l'allocation des ressources pourrait négliger des malades souffrant de conditions rares (Nuffield, 2003). Dans ce contexte, on peut se demander quels médicaments et tests devraient être remboursés par l'assureur, en particulier par le régime public d'assurance médicaments (Joly, 2004; Van Delden *et al.*, 2004). Des mesures qui excluraient de la couverture d'assurance publique certains médicaments sur mesure risqueraient aussi de creuser l'écart entre les soins de santé offerts aux citoyens riches et ceux offerts aux citoyens moins favorisés (Van Delden *et al.*, 2004).

Certains parlent d'un conflit entre l'intérêt de la collectivité et l'intérêt de l'individu (Buchanan *et al.*, 2002; Consortium, 2002). D'un côté, un individu ne peut pas s'attendre à ce que la société lui procure tous les soins qui lui sont maximalelement bénéfiques, indépendamment des coûts qui y sont liés (Consortium, 2002). De l'autre, l'allocation des ressources fondée sur la stricte maximisation des gains de santé collectifs est injuste envers les individus.

D'une manière ou d'une autre, des limites devront être tracées (Van Delden *et al.*, 2004; Peterson-Iyer, 2008). Pour plusieurs, l'avènement des SSP obligera les décideurs à faire des choix concrets dans l'allocation des ressources du système de santé (Peterson-Iyer, 2008), et donc à élaborer et mettre en place des lignes directrices et des politiques entourant l'accès aux médicaments et aux tests PGx ainsi que leur couverture (Consortium, 2002).

Bref, il est essentiel de s'intéresser aux coûts des médicaments et des tests pharmacogénomiques afin d'obtenir un maximum de gains en santé pour l'ensemble de la population avec les ressources disponibles. Toutefois, cette considération n'est pas la seule qui doit intervenir dans une gestion éthique des ressources.

CONCLUSION

Les soins de santé personnalisés sont porteurs de promesses, d'espoir, mais aussi de risques, de questions et d'enjeux sociaux. L'existence de tests génétiques optimisant la prise de médicaments ou la promotion de gestes préventifs permettraient, par exemple, aux personnes d'être en meilleure santé et de subir des effets indésirables moindres. Si le coût des hospitalisations, des médicaments et des soins médicaux diminue, la collectivité en sortirait également gagnante. Toutefois, il est aussi possible que les tests soient très coûteux ou donnent des résultats trop

imprécis ou incertains pour être utilisés. Les connaissances actuelles en génétique et en pharmacogénomique illustrent d'ailleurs la très grande complexité des interactions entre les gènes ainsi que l'influence de l'environnement de la personne sur sa condition. Plusieurs valeurs individuelles et sociales sont en jeu et peuvent entrer en conflit : l'autonomie de la personne, son bien-être mental et physique, sa santé, la protection de sa vie privée, l'accès à l'emploi, la non-discrimination, le droit des membres d'une famille à connaître l'information, le bien-être mental et physique des membres d'une famille, la solidarité, l'équité, le développement économique, l'avancée des connaissances technoscientifique, etc.

En proposant à la Commission-Jeunesse le thème des SSP, la Commission inscrit la contribution des jeunes dans le cours de la réflexion qu'elle a entreprise en 2012 avec la tenue de forums citoyens. La perspective des jeunes contribuera à enrichir les travaux de la Commission, tant dans le contenu que dans les modes de diffusion.

Ce document synthèse présente un portrait des enjeux éthiques soulevés par les SSP. Il ne prétend pas être parfaitement exhaustif, mais il entend cerner les enjeux majeurs reconnus dans le domaine. La Commission espère qu'il donnera aux enseignants et aux étudiants les outils nécessaires pour y réfléchir de manière éclairée afin de contribuer au débat public et à l'orientation des décisions collectives à venir.

BIBLIOGRAPHIE

RÉFÉRENCES

ASSOCIATION CANADIENNE DE PROTECTION MÉDICALE (ACPM) (2008). *Ressources limitées en soins de santé : un équilibre précaire*, Ottawa, ACPM.

BRECKENRIDGE, Alasdair, Klaus LINDPAINTNER, Peter LIPTON, Howard McLEOD, Mark ROTHSTEIN et Helen WALLACE (2004). « Pharmacogenetics: ethical problems and solutions », *Nature Reviews*, vol. 5, p. 676-680.

BUCHANAN, Allen E., Andrea CALIFANO, Jeffrey P. KAHN et Elizabeth McPHERSON (2002). « Pharmacogenetics: ethical issues and policy options », *Kennedy Institute of Ethics Journal*, vol. 12, no 1.

CHAMPAGNE, Arline (2008). *Le Coumadin : un médicament anticoagulant*, Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

COMMISSION DE L'ÉTHIQUE DE LA SCIENCE ET DE LA TECHNOLOGIE (CEST) (2003). *Les enjeux éthiques des banques d'information génétique : pour un encadrement démocratique et responsable*, Québec, CEST.

COMMISSION DE L'ÉTHIQUE EN SCIENCE ET EN TECHNOLOGIE (CEST) (2012). *Soins de santé personnalisés. Document de consultation*, Québec, CEST.

CONSEIL DE LA SANTÉ ET DU BIEN-ÊTRE (CSBE) (2001). *La santé et le bien-être à l'ère de l'information génétique : enjeux individuels et sociaux à gérer*, Québec, CSBE.

CONSEIL DE LA SANTÉ ET DU BIEN-ÊTRE (CSBE) (2003). *L'information génétique et l'accès à l'information des chercheurs : il est urgent de protéger la population*, Québec, mémoire présenté à la Commission de la culture de l'Assemblée nationale du Québec chargée de la consultation générale à l'égard du rapport quinquennal de la Commission d'accès à l'information, Québec, CSBE.

CONSEIL DE L'EUROPE (1997). *Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine*.

CONSEIL ÉCONOMIQUE ET SOCIAL DES NATIONS UNIES (ECOSOC) (2004). *Confidentialité des données génétiques et non-discrimination : Résolution 2004/9*.

CONSORTIUM ON PHARMACOGENETICS (2002). *Pharmacogenetics: Ethical and Regulatory Issues in Research and Clinical Practice*, Minneapolis, Consortium on Pharmacogenetics.

DION-LABRIE, Marianne, Marie-Chantal FORTIN, Marie-Josée HÉBERT et Hubert DOUCET (2008). « Réflexions éthiques sur la médecine personnalisée : l'alliance de la science et de la médecine enfin réalisée? », *Révista Colombiana de Bioética*, vol. 3, no 2, p. 33-56.

EMILIEN, Gérard, Michel PONCHON, Carlos CALDAS, Ole ISACSON et Jean-Marie MALOTEAUX (2000). « Impact of genomics on drug discovery and clinical medicine », *QJM*, vol. 93, no 7, p. 391-423.

GARNIER, Emmanuèle (2007). « Médecine personnalisée et pharmacogénomique : une révolution à nos portes », *Le Médecin du Québec*, vol. 42, no 12, p. 77-81.

GARNIER, Michel *et al.* (2003). *Dictionnaire des termes de médecine*, 27e éd., Paris, Maloine.

GAUDRAY, Patrick (2011). « Génétique et profilage médical : enjeux et risques d'inégalité d'accès aux soins », *Actualité et dossier en santé publique*, no 77, p. 51-54.

GOSSARD, Francis et Pavel HAMET (2003). « Pour distinguer génétique, génomique, pharmacogénétique et pharmacogénomique dans les problèmes éthiques », dans Christian HERVÉ, Bartha Maria KNOPPERS et Patrick A. MOLINARI (dir.), *Les pratiques de recherche biomédicales visitées par la bioéthique*, Paris, Dalloz.

GRAVEL, Pauline (2011). « La médecine personnalisée, un rêve difficile à réaliser », *Le Devoir*, 21 mai 2011, p. B6-B7.

GUTTMACHER, Alan E., Amy L. McGUIRE, Bruce PONDER et Kari STEFANSSON (2010). « Personalized genomic information: preparing for the future of genetic medicine », *Nature Reviews Genetics*, vol. 11, no 2, p. 161-165.

HAPGOOD, Rhydian (2003). « The potential and limitations of personalized medicine in the doctor-patient relationship », *Pharmacogenomics*, vol. 4, no 6, p. 685-687.

HUMGEN INTERNATIONAL (HUMGEN) (n.s.). « Foire aux questions (FAQ) ». [<http://www.humgen.org/int/faq.cfm?&lang=2>] (*Qu'est-ce que le projet du génome humain (PGH)?, L'assurance et l'information génétique et L'emploi et l'information génétique*)

HUMAN GENOME ORGANIZATION (HUGO). ETHICS COMMITTEE (2007). *HUGO Statement on Pharmacogenetics (PGx): Solidarity, Equity and Governance*.

JAIN, Kewal K. (2009). *Textbook of Personalized Medicine*, Springer.

JOLY, Yann (2004). « La pharmacogénomique : perspectives et enjeux éthico-juridiques », *Lex Electronica*, vol. 9, no 3.

KNOPPERS, Bartha Maria et Ruth CHADWICK (2005). « Human genetic research: emerging trends in ethics », *Nature Reviews Genetics*, vol. 6, p. 75-79.

LEE VENTOLA, C. (2011). « Pharmacogenomics in clinical practice: reality and expectations », *Pharmacy and therapeutics*, vol. 36, no 7, p. 412-450.

LEMMENS, Trudo, Daryl PULLMAN et Rebecca RODAL (2010). *Nouveau regard sur la discrimination génétique en 2010 : options stratégiques pour le Canada*, mémoire sur les orientations stratégiques no 2, Ottawa, Génome Canada.

MANSON, Neil A. et Gregory CONKO (2007). « Genetic testing and insurance: Why the fear of “genetic discrimination” does not justify regulation », *Issue Analysis*, Competitive Enterprise Institute, no 4.

MEYER, Urs A. (2002) « Introduction to pharmacogenomics: Promises, Opportunities, and Limitations », dans Julio LICINION et Ma-Li WONG (dir.) *Pharmacogenomics The Search for Individualized Therapies*, Los Angeles, Wiley-VCH, p. 1-7.

McBRIDE, Colleen M., Laura M. KOEHL, Saskia C. SANDERSON et Kimberly A. KAPHINGST (2010). « The behavioral response to personalized genetic information: Will genetic risk profiles motivate individuals and families to choose more healthful behaviors? », *Annual Review of Public Health*, vol. 31, p. 89-103.

NATURE GENETICS (2000). « Editorial - Census, race and science », *Nature Genetics*, vol. 24, no 2, p. 97-98.

NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS (2003). *Pharmacogenetics: ethical issues*, London, Nuffield Council on Bioethics.

PETERSON-IYER, Karen (2008). « Pharmacogenomics, ethics, and public policy », *Kennedy Institute of Ethics Journal*, vol. 18, no 1, p. 35-56.

PRICEWATERHOUSE COOPERS et FÉDÉRATION EUROPÉENNE DES HÔPITAUX HOPE (2012). *La médecine personnalisée dans les établissements de santé européens*.

REGROUPEMENT EN SOINS DE SANTÉ PERSONNALISÉS DU QUÉBEC (RSSPQ) (2011). *Pour que le Québec tire pleinement bénéfice du développement en soins de santé personnalisés : une proposition d'affaires du regroupement en soins de santé personnalisés du Québec*. RSSPQ.

ROTHSTEIN, Mark A. et Phyllis G. EPPS (2001). « Ethical and legal implications of pharmacogenomics », *Nature Reviews Genetics*, vol. 2, no 3, p. 228-231.

SARATA, Amanda K. (2008a). *Genetic Exceptionalism: Genetic Information and Public Policy*, CRS Report for Congress, Washington DC, Congressional Research Service.

SARATA, Amanda K. (2008b). *Genetic Testing: Scientific Background for Policy Makers*, CRS Report for Congress, Washington DC, Congressional Research Service.

SCHUBERT, Lilian (2004). « Ethical Implications of pharmacogenetics – Do slippery slope arguments matter? », *Bioethics*, vol. 18, no 4, p. 361-378.

SMART, Andrew, Paul MARTIN et Michael PARKER (2004). « Tailored medicine: Whom will it fit? The ethics of patient and disease stratification », *Bioethics*, vol. 18, no 4, p. 322-343.

UNESCO (2003). *Déclaration internationale sur les données génétiques humaines*, Paris, Actes de la Conférence générale, 32e session, 29 septembre – 17 octobre.

VAN DELDEN, Johannes, Ineke BOLT, Annemarie KALIS, Jeroen DERIJKS et Hubert LEUFKENS (2004). « Tailormade pharmacotherapy: Future developments and ethical challenges in the field of pharmacogenomics ». *Bioethics*, vol. 18, no 4, p. 303-321.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION (WMA) (2009). *WMA Statement on Genetics and Medicine*, Adopted by the 56th WMA General Assembly, Santiago, Chile, October 2005; Amended by the 60th WMA General Assembly, New Delhi India, October 2009.

VENNE, Jean-François. (2011). « Les exclus de la médecine génétique », *Agence Science-Presses*, 23 août 2011. [<http://www.sciencepresse.qc.ca/actualite/2011/08/23/exclus-medecine-genetique>].

AUTRES TEXTES DE RÉFÉRENCE

CASTONGUAY, Joanne, Nathalie de MARCELLIS-WARIN et Natalia MISHAGINA (2012). *Évaluation de l'impact socioéconomique potentiel de la médecine personnalisée*, Cirano, rapport de projet.

COLLINS, Ruth E., Allison J. WRIGHT et Theresa M. MARTEAU (2011). « Impact of communicating personalized genetic risk information on perceived control over the risk: A systematic review », *Genetics in Medicine*, vol. 13, no 4, p. 273-277.

COOPER, Richard S., Jay S. KAUFMAN et Ryk WARD (2003). « Race and genomics », *New England Journal of Medicine*, vol. 348, no 12, p. 1166-1170.

FOSTER, Morris W. et Richard R. SHARP (2002). « Race, ethnicity, and genomics: social classifications as proxies of biological heterogeneity », *Genome Research*, vol. 12, no 6, p. 844-850.

FRUEH, Felix W. et David GURWITZ (2004). « From pharmacogenetics to personalized medicine: a vital need for educating health professionals and the community », *Pharmacogenomics*, vol. 5, no 5, p. 571-579.

GRANT, Bob (2011). « The ghost of personalized medicine », *The Scientist*, 14 juin 2011.

GREELY, Henry T. (2003). « Genome research and minorities », dans Mark A. ROTHSTEIN (dir.), *Pharmacogenomics: Social, Ethical, and Clinical Dimensions*, Hoboken, NJ, Wiley-Liss, A John Wiley & Sons.

HALL, Wayne, Rebecca MATHEWS et Katherine I. MORLEY (2010). « Being More Realistic About the Public Health Impact of Genomic Medicine », *PLoS Medicine*, vol. 7, no 10.

HOUSE OF LORDS SCIENCE AND TECHNOLOGY COMMITTEE (2009). *Genomic Medicine*, London, House of Lords, Science and Technology Committee.

HULOT, Jean-Sébastien (2010). « Pharmacogenomics and personalized medicine: lost in translation? », Meeting report, *Genome Medicine*, vol. 2, no 13.

HUMAN GENETICS COMMISSION (HGC) (2002). *Inside Information: Balancing interests in the use of personal genetic data*, London, HGC.

LEE, Sandra Soo-Jin, Joanna MOUNTAIN et Barbara A. KOENIG (2001). « The meanings of “race” in the new genomics: Implications for health disparities research », *Yale Journal of Health Policy, Law, and Ethics*, vol. 1, p. 33-75.

MANASCO, Penelope K. et Teresa E. ARLEDGE (2003). « Drug development strategies », dans Mark A. ROTHSTEIN (dir.), *Pharmacogenomics: Social, Ethical, and Clinical Dimensions*, Hoboken, NJ, Wiley-Liss, A John Wiley & Sons.

MARTEAU, Theresa M. et Caryn LERMAN (2001). « Genetic risk and behavioural change », *British Medical Journal*, vol. 322, no 7293, p. 1056.

MARTEAU, Theresa M. et John WEINMAN. (2006). « Self-regulation and the behavioral response to DNA risk information: a theoretical analysis and framework for future research », *Social Science & Medicine*, vol. 62, no 6, p. 1360-1368.

PHG FOUNDATION (Foundation for Genomics and Population Health) (PHG) (2010). *Genomic Medicine: An Independent Response to the House of Lords Science and Technology Committee Report*, Cambridge, PHG Foundation.

PHILLIPS, Michael S., Yann JOLY, Tina SILVERSTEIN et Denise AVARD (2007). « Le consentement à la recherche en pharmacogénétique », *GenEdit*, vol. 5, no 2, p. 1-10.

ROBERTSON, John A. (2003). « Constitutional issues in the use of pharmacogenomic variations associated with race », dans Mark A. ROTHSTEIN (dir.), *Pharmacogenomics: Social, Ethical, and Clinical Dimensions*, Hoboken, NJ, Wiley-Liss, A John Wiley & Sons.

ROYAL SOCIETY (2005). *Personalised medicines: hopes and realities*, London, The Royal Society.

SHARP, Richard R. (2011). « Downsizing genomic medicine: Approaching the ethical complexity of whole-genome sequencing by starting small », *Genetics in Medicine*, vol. 13, no 3, p. 191-194.

STEIN, Rob (2011). « Race reemerges in debate over “personalized medicine” », *The Washington Post*, 31 juillet 2011.