

# MÉDECINE PERSONNALISÉE : QUELS SONT LES VÉRITABLES ENJEUX ÉTHIQUES ?

*PERSONALIZED MEDICINE: WHAT ARE THE "REAL"  
ETHICAL ISSUES?*

Par Yann JOLY\*

## RÉSUMÉ

La médecine personnalisée (MP) est considérée comme l'une des applications les plus prometteuses résultant des recherches dans le domaine de la génomique. Plusieurs publications se sont intéressées aux enjeux éthiques, sociaux et juridiques qui pourraient être suscités par cette nouvelle discipline scientifique. Cependant les enjeux soulevés par cette recherche ne sont pas vraiment unique à la médecine personnalisée. On dénote également un manque de données empiriques permettant de déterminer la pertinence de ces enjeux à ce contexte particulier. Cet article présente un nouvel outil méthodologique qui permet de mieux prioriser les enjeux de la MP en fonction des deux critiques majeures formulées à leur égard.

## MOTS-CLÉS

Médecine personnalisée, Génomique, Médecine de précision, Enjeux éthiques.

## SUMMARY

*Personalized medicine (PM) is considered to be one of the most promising applications resulting from research in the field of genomics. Several publications have focused*

*on the ethical, social and legal issues that might be raised by this new scientific discipline. However, the issues raised by this research are not unique to personalized medicine. There is also an insufficient amount of empirical data to assess the relevance of these issues to this particular context. This paper presents a new methodological tool to better prioritize the issues of PM on the basis of the two major criticisms formulated against them.*

## KEYWORDS

*Personalized medicine, Genomics, Precision medicine, Ethical stakes.*

La médecine personnalisée (MP) est considérée comme l'une des applications les plus prometteuses résultant des recherches effectuées dans le domaine de la génomique et des autres sciences « OMIQUES ». Les investissements financiers effectués dans ce domaine sont considérables et les attentes du public leur sont proportionnelles (1). Actuellement, le débat sur l'impact qu'aura la MP sur la pratique médicale questionne son potentiel de changement, entre véritable transformation ou contribution plus modeste.

Plusieurs publications se sont déjà intéressées à la recherche sur les enjeux éthiques, sociaux et juridiques qui pourraient être suscités par cette nouvelle disci-

\* PhD, Ad.E. - Assistant Professor - Department of Human Genetics Centre for Genomics and Policy - Montréal.

(1) Joanne Castonguay, Nathalie de Marcellia-Warin & Natalia Mishagina, "Évaluation de l'impact socioéconomique potentiel de la médecine personnalisée" (2002) CIRANO.

plaine médicale. La majeure partie des recherches publiées dans ce domaine ont revisité, à la lumière de la MP, des enjeux préalablement identifiés dans un contexte plus général de recherche biomédicale ou de recherche en génétique classique (2). Quelques publications ont aussi étudié les conséquences associées à l'implication substantielle de l'industrie pharmaceutique dans la recherche et le développement en MP, par exemple les problématiques d'accès aux médicaments, les enjeux reliés aux essais cliniques et les possibilités de conflits d'intérêt (3). Finalement, une proportion beaucoup plus faible d'articles a tenté d'identifier de nouveaux enjeux qui seraient plus particulièrement associés au contexte de la MP (4). Les enjeux présentés dans ces publications sont généralement introduits par une argumentation théorique ou basée sur un petit nombre de cas souvent non vérifiés et, plus rarement, appuyés par des études empiriques à large échelle. Il en résulte que de nombreux enjeux éthiques, sociaux et juridiques potentiels ainsi identifiés pourraient ne jamais se matérialiser ou alors n'auraient qu'un impact très mineur sur la MP. Sans diminuer l'importance de ces recherches en éthique anticipatrice, il serait utile pour les décideurs politiques, qui disposent de temps et de revenus limités, d'avoir accès à un moyen de prioriser les enjeux éthiques de la MP de façon à développer un cadre de gouvernance robuste et stratégique pour cette discipline.

Cet article propose donc un outil, le PersoDataSpec, simple d'utilisation, permettant d'effectuer une telle priorisation en utilisant deux critères de base : spécificité du problème et données empiriques disponibles ; afin de représenter les enjeux sur un plan cartésien et ainsi faciliter le processus décisionnel.

## ÉTUDES SCIENTIFIQUES, ANECDOTES ET EXCEPTIONNALISME GÉNÉTIQUE

Depuis l'émergence des premiers tests génétiques pour les maladies monogéniques, les gouvernements des pays développés ont encouragé le développement

de nombreuses recherches sur les aspects éthiques, sociaux et juridiques soulevés par la recherche en génétique (5). Ces recherches s'inséraient en continuation à une préoccupation déjà existante pour l'éthique de la recherche qui avait abouti au développement de règles internationales en éthique de la recherche et à l'institutionnalisation des comités d'éthiques à la recherche au courant de la deuxième moitié du XX<sup>e</sup> siècle (6). Cet intérêt pour l'éthique de la recherche dans le domaine de la génétique a stimulé l'écriture de nombreux articles sur les enjeux éthiques soulevés par cette discipline (7). Dans ce domaine, la croyance que l'information génétique est de nature particulièrement sensible, nécessitant de ce fait une protection éthique et juridique supplémentaire, a donné lieu à l'existence d'un courant de pensée appelé l'exceptionnalisme génétique (8).

Plus de vingt ans après la naissance de l'exceptionnalisme génétique, on doit reconnaître que la plupart des enjeux initialement associés à la recherche en génétique ne se sont pas manifestés en dehors d'un très petit nombre de cas médiatisés (9). Ceci ne doit cependant pas être interprété comme un argument à l'encontre de la recherche sur les enjeux éthiques, sociaux et juridiques de la génétique. En effet, le seul fait pour les chercheurs d'avoir identifié les enjeux et averti les acteurs des risques associés à ceux-ci pourrait avoir entraîné des changements dans les pratiques qui auraient prévenu la concrétisation de ces enjeux. Il faut aussi reconnaître que pour être réellement efficace, la recherche en éthique doit pouvoir se faire parallèlement, voire même à l'avant-plan des développements scientifiques plutôt que de façon réactive (10).

Cependant, en tenant compte de l'expérience de la recherche en éthique de la génétique, il est possible d'améliorer l'apport que pourrait avoir celle-ci pour la MP. Le développement d'un outil permettant de classer les enjeux éthiques identifiés selon leur importance peut aider les décideurs politiques à formuler des règles éthiques en fonction des enjeux les plus significatifs et urgents à traiter et ainsi distinguer ceux-ci des

(2) Ruth Chadwick, "Ethical Issues in Personalized Medicine" (2013) *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* ; Ellen Wright Clayton, "Ethical, legal and Social Implications of Genomic Medicine" (2003) 349:6 *New England Journal of Medicine* 562

(3) House of Commons: Health Committee, *The Influence of the Pharmaceutical Industry: Fourth Report of Sessions 2004-05* (Great Britain: The Stationery Office 2005); Pamela Sankar & Jonathan Kahn, "BiDil: race medicine or race marketing?" (2005) *W5 Health Affairs* 455.

(4) GN Samuel, CGC Jordens & I Kerridge, "Direct-to-Consumer Personal Genome Testing: Ethical and Regulatory Issues that Arise from Wanting to 'Know' your DNA" (2010) 40:3 *Internal Medicine Journal* 220; Amalia M Issa, "Ethical Considerations in Clinical Pharmacogenomics Research" (2000) 21:7 249; Brian Van Ness, "Genomic Research and Incidental Findings" (2008) 36:2 *The Journal of Law, Medicine & Ethics* 292.

(5) Zara Merali et al, "The ELSI Genetics Regulatory Resource Kit: A Tool for Policymakers in Developing Countries" (2004) 32:4 *The Journal of Law, Medicine & Ethics* 692.

(6) Michèle S. Jean & Pierre Trudel, eds, *La malréglementation : Une éthique de la recherche est-elle possible et à quelles conditions?* (Montréal : Les Presses de l'Université de Montréal, 2010).

(7) Timothy Caulfield et al, "Harm, Hype and Evidence: ELSI Research and Policy Guidance" (2013) 5:3 *Genome Medicine* 21.

(8) Mark Rothstein, "Genetic Exceptionalism & Legislative Pragmatism" (2005) 35:4 *Hastings Center Report* 27.

(9) *Caulfield, supra* note 7.

(10) Vural Ozdemir et al, "Personalized Medicine Beyond Genomics: New Technologies, Global Health Diplomacy and Anticipatory Governance" (2009) 7:4 *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 225.

enjeux plus mineurs dont l'évolution devrait néanmoins rester sujette à surveillance.

## LE PERSODATASPEC

Deux critiques récurrentes associées à la recherche en éthique de la génétique et applicables par extension au domaine de la MP sont : (1) le manque de données empiriques supportant l'existence réelle (ou même la possibilité d'une manifestation) de ces enjeux (11) ; (2) le fait que les enjeux soulevés, loin d'être spécifiques à la génétique ou à la MP, ne sont qu'une reformulation d'enjeux déjà décrits dans le contexte d'autres catégories de recherches sur des sujets humains par le passé, auxquels la MP n'a que peu de chose à ajouter (12). La première critique déjà abordée plus haut suggère qu'un grand nombre d'enjeux éthiques reposant sur des fondements théoriques pourraient ne jamais se manifester. La seconde critique, reliée dans ses origines à l'argument contre l'exceptionnalisme génétique, propose que certains enjeux éthiques sont déjà bien connus et documentés grâce aux recherches déjà effectuées dans d'autres domaines de recherche. Il pourrait donc être inutile de les étudier de nouveau dans le contexte spécifique de la MP. Ces enjeux plus génériques pourraient cependant mériter d'être étudiés de façon plus holistique pour obtenir de meilleurs résultats.

L'outil proposé se sert de ces deux critiques comme critères pour classer les enjeux éthiques dans un plan cartésien afin d'aider la réflexion des décideurs politiques sur les enjeux à prioriser pour l'élaboration d'un cadre de gouvernance pour la MP. Pour démontrer le fonctionnement et les qualités du PersoDataSpec, dix enjeux éthiques fréquemment associés à la MP ont été sélectionnés. Ces enjeux : confidentialité (13), discrimination génétique (14), création de patients orphelins (15), consentement

insuffisamment informé (16), retour des résultats/résultats incidents à la recherche (17), utilisation de la race comme base de stratification (18), tests vendus directement au consommateur sur l'internet (19), conflits d'intérêt (20), iniquité dans l'accès aux tests et médicaments (21) ont été mesurés en fonction des deux critères utilisés par le PersoDataSpec en leur assignant une valeur allant de -5 à +5 dépendant de leur capacité à rencontrer ces critères (Voir figure 1). Pour faciliter cette graduation, une échelle contenant des orientations souples a été préalablement développée (Voir tableau 1).

## DISCUSSION

L'utilisation du PersoDataSpec permet d'identifier certains enjeux se détachant du lot par les valeurs élevées qui leur ont été assignées dans les deux critères choisis (spécificité et études empiriques disponibles). Par exemple, avec des valeurs de +1 pour les études empiriques disponibles et de +4 pour la spécificité, l'enjeu relativement aux tests vendus directement aux consommateurs sur l'internet semble se démarquer du lot et pourrait mériter d'être abordé en priorité par les décideurs politiques. Les enjeux de retour des résultats/résultats incidents à la recherche et de création de patients orphelins obtiennent également des valeurs élevées pouvant justifier à relativement court terme d'être abordé par les décideurs. Quant à l'enjeu

(11) Yann Joly, Ida Ngueng Feze & Jacques Simard, "Genetic Discrimination and Life Insurance: A Systematic Review of the Evidence" (2013) 11 :1 BMC Medicine 25.

(12) Heidi C Howard et al, "Informed Consent in the Context of Pharmacogenomic Research: Ethical Considerations" (2011) 11:3 The Pharmacogenomics Journal 155.

(13) Melissa Gymrek et al, "Identifying Personal Genomes by Surname Inference" (2013) 339:6117 Science 321; Nils Homer et al, "Resolving Individuals Contributing Trace Amounts of DNA to Highly Complex Mixtures Using High-Density SNP Genotyping Microarrays" (2008) 4:8 PLoS genetics e1000167.

(14) Joly et *supra* note 11; Yann Joly et al, "Life Insurance: Genomic Stratification and Risk Classification" (2013) European Journal of Human Genetics.

(15) DA Hughes, B Tunnage & ST Yeo, "Drugs for Exceptionally Rare Diseases: Do They Deserve Special Status for Funding?" (2005) 98:11 QJM 829.

(16) Laurie Badzek, "Ethical, Legal, and Social Issues in the Translation of Genomics into Health Care" (2013) 45:1 Journal of Nursing Scholarship 15; Clarissa Allen, Yann Joly & Palmira Granados Moreno, "Data Sharing, Biobanks and Informed Consent: A Research Paradox?" (2013) 7:1 McGill Journal of Law and Health.

(17) Emmanuelle Lévesque, Yann Joly & Jacques Simard, "Return of Research Results: General Principles and International Perspectives" (2011) 39:4 The Journal of Law, Medicine & Ethics 583; Susan Wolf et al, "Managing Incidental Findings in Human Subjects Research: Analysis and Recommendations" (2008) 36:2 The Journal of Law, Medicine & Ethics 219.

(18) Timothy Caulfield et al, "Race and Ancestry in Biomedical Research: Exploring the Challenges" (2009) 1:1 Genome Medicine 1; Sandra Soo-Jin Lee, "Racializing Drug Design: Implications of Pharmacogenomics for Health Disparities" (2005) 95:12 American Journal of Public Health 2133.

(19) United States Government Accountability Office, *Direct-to-Consumer Genetic Tests, Misleading Test Results Are Further Complicated by Deceptive Marketing and Other Questionable Practices* (2010), online: GAO U.S. Government Accountability Office <<http://www.gao.gov/assets/130/125079.pdf>>; Timothy Caulfield & Amy L. McGuire, "Direct-to Consumer Genetic Testing: Perceptions, Problems, and Policy Responses" (2012) 63 Annual Review of Medicine 23.

(20) Duff William Ramus Waring & Trudo Lemmens, eds, *Law and ethics in biomedical research: Regulation, conflict of interest, and liability* (Toronto: University of Toronto Press, 2006).

(21) Yann Joly & Bartha M. Knoppers, *Médecine Personnalisée : Équité et Accès* (2014) 30:2 Médecine/Sciences, 27.

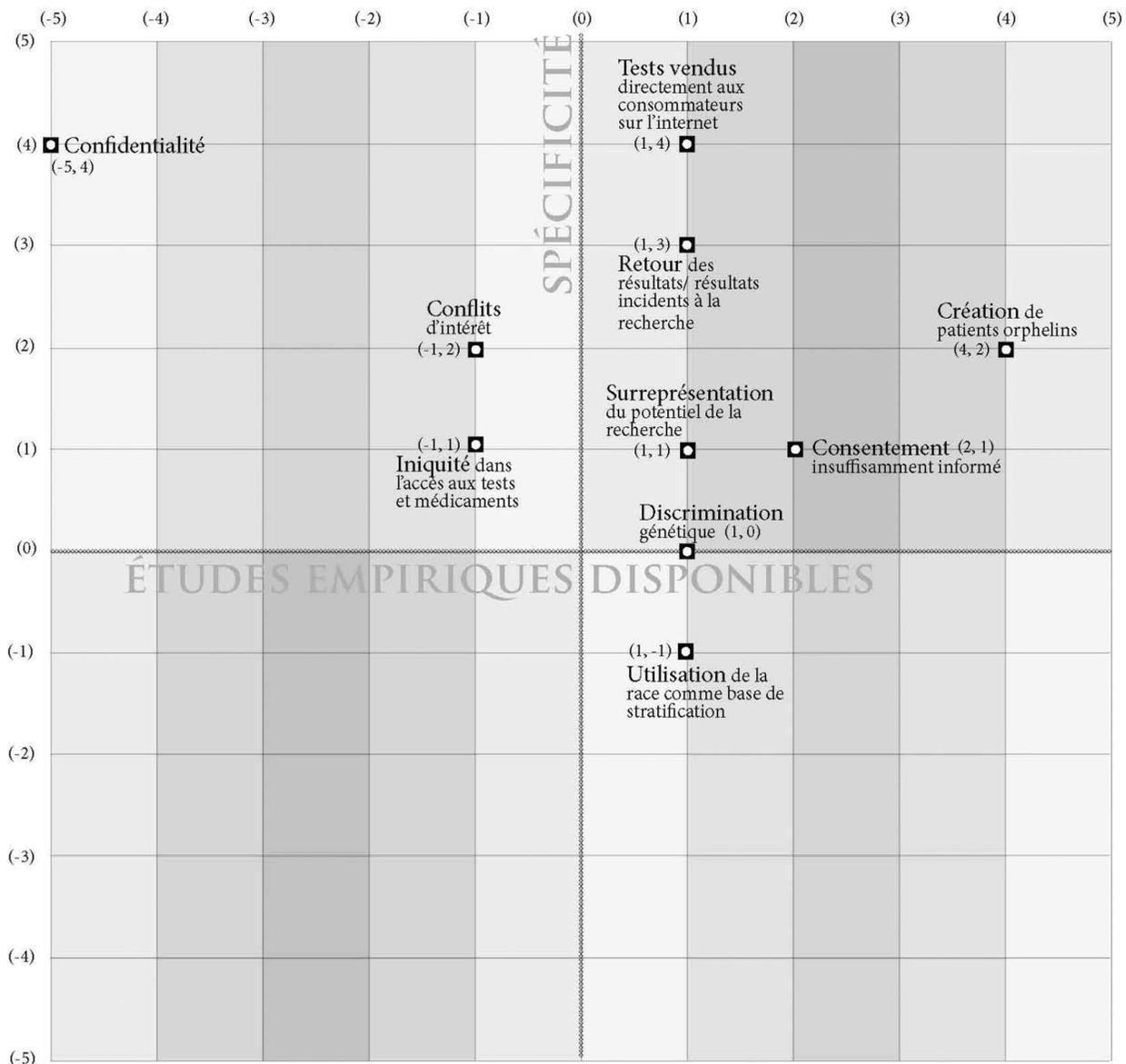


Figure 1. PersoDataSpec.

de la « confidentialité », étant donné qu'il est appuyé par une bonne base de données empiriques, mais non spécifique à la MP, son classement pourrait indiquer que celui-ci mériterait d'être abordé de façon plus holistique (ex. en association à l'ensemble des données personnelles en santé) plutôt que dans le cadre spécifique de la MP. Le classement de l'enjeu « utilisation de la race comme base de stratification » dans le cadre inférieur droit du plan cartésien suggère qu'il est nécessaire d'obtenir plus de données empiriques sur son incidence et son impact afin d'avoir une meilleure idée du risque réel représenté par celui-ci. Cette démonstration illustre l'intérêt du PersoDataSpec qui permet à son utilisateur de mieux prioriser les enjeux éthiques, sociaux et juridiques de la MP. Certaines nuances doivent cependant être apportées à cette conclusion. Tout d'abord, l'étape visant à assigner

une valeur numérique aux différents enjeux est déterminante à une bonne utilisation de l'outil. Pour de meilleurs résultats, cette graduation pourrait être faite de façon indépendante, à l'aveugle, par plusieurs experts. Les notes finales assignées reflèteraient la moyenne des différentes évaluations expertes. La calibration de l'échelle contenant les orientations souples permettant de faciliter le classement numérique est un autre élément central au succès de l'outil. Une même échelle ne pourra pas être utilisée pour différents enjeux, car les orientations données pour faciliter le classement se doivent d'être spécifiques pour être réellement utiles aux experts responsables de la graduation. Finalement, l'utilisation du PersoDataSpec, tel que présenté, permet de prioriser des enjeux grâce à l'utilisation de deux critères choisis parmi les critiques les plus récurrentes des études sur les enjeux de la MP au

**Échelle 1 - Spécificité**

Note	Description
5	Enjeu est spécifique à la médecine personnalisée
4	
3	Enjeu est associé à certains domaines de recherche connexes à la MP (ex. recherche avec biobanques, recherche sur des maladies génétiques)
2	
1	
0	Enjeu est commun à certaines catégories de recherches biomédicales impliquant des données personnelles (essais cliniques, épidémiologie)
-1	
-2	Enjeu est commun à un grand nombre de recherches médicales
-3	
-4	
-5	Enjeu commun à l'ensemble des recherches impliquant des données personnelles

**Échelle 2 - Études empiriques disponibles**

Note	Description
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Existence de nombreuses études à large échelle sur une variété de groupes de populations documentant l'enjeu.</li> <li>• Une riche base de données empiriques documentant l'existence de l'enjeu est disponible</li> </ul>
4	
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Existence d'études à large échelle documentant l'existence de l'enjeu dans un domaine connexe à celui de la MP</li> <li>ou</li> <li>• Existence d'études d'envergure moyenne documentant l'existence de l'enjeu dans le domaine de la MP</li> </ul>
2	
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Existence d'études d'envergure moyenne documentant l'existence de l'enjeu dans un domaine connexe à celui de la MP</li> <li>ou</li> <li>• Un petit nombre d'études pilotes documentant l'existence de l'enjeu dans le domaine de la MP</li> </ul>
0	
-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quelques études pilotes documentant l'existence de l'enjeu dans un domaine connexe à celui de la MP</li> <li>ou</li> <li>• Un petit nombre de cas isolés rapportés dans les journaux, décisions judiciaires ou autres média</li> </ul>
-2	
-3	Un petit nombre de cas isolés et non vérifiable rapportés dans quelques journaux
-4	
-5	Absence de données empiriques confirmant l'existence de l'enjeu dans le domaine de la médecine personnalisée ou dans un domaine connexe.

Tableau 1. Échelles d'orientations applicables aux critères du PersoDataSpec.

cours des dernières années. D'autres critères pourraient être aussi importants pour les décideurs politiques (ex. perception du risque de la part du public, impact socio-économique d'une matérialisation des enjeux, capacité à prévenir la réalisation des enjeux, etc.) et ne devraient pas être négligés lors de l'adoption d'un cadre de gouvernance pour la MP. Comme il s'agit ici de la toute première étude présentant le PersoDataSpec, cet outil devra maintenant être validé

en utilisant une plus grande variété d'enjeux, différents experts et différentes échelles contenant les orientations souples, avant de pouvoir être utilisé comme outil de décision politique en MP. Cependant, cette première démonstration indique clairement l'intérêt de ce genre d'outil ayant les bénéfices de concision et de clarté, tout en permettant aux décideurs politiques de distinguer les enjeux éthiques « potentiels » des « enjeux réels ». ■