

L'agropharmacologie transgénique (pharming) du génome

**IMPLICATIONS DE LA PHARMACOGÉNOMIE
POUR LA SANTÉ HUMAINE ET
LA POLITIQUE PUBLIQUE**



Rapport de conférence

4 novembre 2004
Centre national des arts, Ottawa



Gouvernement
du Canada

Government
of Canada

Canada

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
Conférencier de la séance plénière	3
IMPLICATIONS DE LA PHARMACOGÉNOMIE POUR LA SANTÉ HUMAINE ET LA POLITIQUE PUBLIQUE	3
<i>Kevin Cheeseman, directeur, Pharmacogenomics Development, AstraZeneca.....</i>	<i>3</i>
Séance sur l'innovation.....	6
L'APPLICATION DE LA GÉNOMIQUE AUX SOINS DE SANTÉ.....	7
<i>Samuel Abraham, Director of Technology Development, BC Cancer Agency.....</i>	<i>7</i>
L'INNOVATION EN PHARMACOGÉNOMIE – PERSPECTIVES DU CNRC	10
<i>Richard Isnor, directeur, Initiatives horizontales en biotechnologie et relations interministérielles, Conseil national de recherches Canada</i>	<i>10</i>
LE « PHARMING » (AGROPHARMACOLOGIE TRANSGÉNIQUE) DU GÉNOME	13
<i>Gregory Hines, président-directeur général, Tm Bioscience</i>	<i>13</i>
Conférencier invité au déjeuner	17
<i>Arnold Naimark, président, Comité consultatif canadien de la biotechnologie.....</i>	<i>17</i>
Séance sur la santé	19
PHARMACOGÉNOMIE : ÉVALUATION DE LA RENTABILITÉ.....	20
<i>David Veenstra, Affiliate Assistant Professor, University of Washington</i>	<i>20</i>
PLANIFICATION DES ASPECTS PRATIQUES DE LA MISE EN ŒUVRE.....	23
<i>Ronald Carter, président, Comité consultatif de l'Ontario sur la génétique.....</i>	<i>23</i>
ENJEUX RÉGLEMENTATION EN PHARMACOGÉNOMIE	26
<i>Agnes Klein, gestionnaire, Santé Canada</i>	<i>26</i>
DÉBAT	28
Séance sur l'éthique	30
PHARMACOGÉNOMIE : DÉFIS JURIDIQUES ET ÉTHIQUES.....	31
<i>Timothy Caulfield, Research Director, Health Law Institute, Université de l'Alberta</i>	<i>31</i>
LA PHARMACOGÉNOMIE ET LA RÉGLEMENTATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES.....	34
<i>Trudo Lemmens, professeur associé, Faculté de droit, Université de Toronto.....</i>	<i>34</i>
RECHERCHE PHARMACOGÉNOMIQUE : CONFIDENTIALITÉ ET CONSENTEMENT	37
<i>Yann Joly, assistant à la recherche, Université de Montréal</i>	<i>37</i>
DÉBAT	40

INTRODUCTION

Située au croisement de la génomique et de la médecine, la pharmacogénomie est parfois présentée comme la science qui permet de donner le bon médicament selon la bonne posologie au bon patient. On la désigne aussi souvent comme médecine génétique personnalisée. L'objet de la pharmacogénomie consiste à définir les déterminants génétiques des effets des médicaments. Elle présente le potentiel de traduire les connaissances de la variabilité du génome humain en une meilleure thérapie et de produire un nouvel ensemble d'outils de diagnostic moléculaire qui peuvent être utilisés pour individualiser et optimiser la pharmacothérapie.

La pharmacogénomie présente un immense potentiel commercial sur un marché dont le chiffre d'affaires devrait atteindre 10 milliards de dollars d'ici l'année prochaine. Elle pourrait apporter de nombreux avantages aux malades et à l'industrie des soins de santé en augmentant le nombre de nouveaux médicaments et en réduisant le coût de leur mise au point. L'application de la pharmacogénomie pourrait réduire les effets indésirables des médicaments jusqu'à 25 %, ce qui permettrait à l'industrie des soins de santé d'économiser plus de 1 milliard de dollars par an d'ici 2010.

Pour profiter des occasions qu'offre la médecine génétique, il faudra élaborer de nouvelles technologies, clarifier des questions juridiques et éthiques, éduquer les professionnels des soins de santé et informer le public des implications du dépistage génétique en pharmacothérapie et en gestion thérapeutique. Pour un pays qui possède une politique de soins de santé universels, comme le Canada, il s'agit également de savoir peser, les uns contre les autres, les avantages médicaux et économiques que présentent les interventions ciblées et les coûts du génotypage de tous les individus pour cibler une intervention sur quelques-uns à peine.

Le jeudi 4 novembre 2004, le milieu de la Stratégie canadienne en matière de biotechnologie (avec le Secrétariat canadien de la biotechnologie, Santé Canada, Industrie Canada, l'Institut de recherche en santé, l'Institut de génétique et Génome Canada) a tenu une manifestation d'une journée pour examiner les implications de la pharmacogénomie pour la santé humaine et la politique publique. Les objectifs étaient les suivants :

- améliorer la compréhension des implications des progrès réalisés en recherche pharmacogénomique pour la pratique de la médecine en matière de diagnostic et de traitement; les coûts des soins de santé, les rôles des prestataires de services de santé et la confidentialité du patient et la protection de l'information;
- fournir l'occasion d'un débat stratégique de haut niveau entre des chercheurs de pointe, des représentants de l'industrie, des universitaires, des ONG et des fonctionnaires; et
- jeter les fondations permettant d'impliquer la population canadienne dans un débat plus vaste sur les questions de politique publique soulevées par les progrès de la pharmacogénomie.

La conférence comprenait des séances de groupes d'experts sur l'innovation, la santé et l'éthique ainsi que des exposés-cadres sur l'application de la pharmacogénomie par l'industrie pharmaceutique et le cadre stratégique pour l'innovation de santé reposant sur la biotechnologie proposé par le Comité consultatif canadien de la biotechnologie.

Conférencier de la séance plénière

IMPLICATIONS DE LA PHARMACOGÉNOMIE POUR LA SANTÉ HUMAINE ET LA POLITIQUE PUBLIQUE

**Kevin Cheeseman,
directeur, Pharmacogenomics Development, AstraZeneca**

Résumé : M. Cheeseman a examiné de quelle façon les entreprises pharmaceutiques utilisent la pharmacogénomie (ou pharmacogénétique) dans les essais d'efficacité et de sécurité et les questions éthiques entourant ce domaine.

Applications de la pharmacogénomie

La mise au point de médicaments est un processus long, coûteux et inefficace. Il faut en moyenne 11 ans pour déterminer une cible pour la mise au point de médicaments, obtenir l'approbation réglementaire et commercialiser le produit. Le coût moyen s'élève à environ 1 milliard de dollars. Un seul composé sur neuf testés en clinique parvient sur le marché.

Les entreprises pharmaceutiques souhaitent accroître l'efficacité et la rapidité de la démarche tout au long de la filière. De nouveaux médicaments peuvent échouer pour diverses raisons : en raison d'une pharmacocinétique inappropriée, d'un manque d'efficacité – c.-à-d., ils ne font pas effet – de problèmes de toxicologie ou de sécurité. Plus tôt on parvient à couvrir les problèmes, plus on économise d'argent.

AstraZeneca utilise la pharmacogénomie pour s'attaquer à tous les problèmes ci-dessus. Le secteur le plus solidement établi de la pharmacogénétique consiste à l'utiliser pour comprendre la pharmacocinétique. Ceci consiste à identifier les gènes pour les enzymes impliqués dans le métabolisme d'un composé présentant un intérêt, puis d'analyser des échantillons d'ADN des patients pour découvrir si une variante génétique peut expliquer toute variabilité entre personnes de la pharmacocinétique.

L'utilisation de la pharmacogénétique pour étudier la variabilité de l'efficacité des médicaments est moins habituelle, parce qu'elle implique l'étude de variations génétiques chez les cibles du médicament (récepteurs, enzymes, etc.) qui, contrairement aux enzymes qui métabolisent le médicament, tendent à être uniques pour chaque médicament (ou catégorie de médicaments). La pharmacogénétique des effets indésirables des médicaments pose le plus de problèmes, parce qu'il est rarement manifeste quels gène ou gènes il faut étudier. Cependant, il existe des exemples de succès de cette approche.

Essais d'efficacité

Dans toute population de malades, il existe des sujets répondeurs qui tirent parti d'un médicament, des super-sujets répondeurs qui en profitent davantage et des sujets non-répondeurs qui n'en retirent aucun avantage clinique. Si les résultats de l'efficacité varient par rapport aux études de la phase deux, l'entreprise pharmaceutique peut rechercher une association entre le génotype et les résultats cliniques. S'il existe une véritable base génétique de la variabilité, elles peuvent élaborer des essais de la phase trois en se fondant sur le dépistage génétique. Lorsque les sujets non-répondeurs sont exclus, les essais de la phase trois peuvent être moins importants, plus rapides et moins chers. Cependant, une entreprise a besoin d'un test diagnostique pour séparer les sujets répondeurs des sujets non-répondeurs. Elle doit décider :

- Si elle doit poursuivre la mise au point clinique en élaborant un diagnostic.
- Comment développer le diagnostic.
- Si le diagnostic peut être approuvé en même temps que le médicament.

Pour l'instant cependant la majeure partie de la recherche en pharmacogénétique effectuée par les entreprises pharmaceutiques est encore fondée sur l'analyse rétrospective d'essais élaborés de la façon traditionnelle.

Reclassification des maladies

La pharmacogénomie peut permettre de classer les maladies en se fondant sur la biologie moléculaire plutôt que sur des symptômes superficiels. Certains malades peuvent présenter des symptômes semblables, mais les mécanismes biologiques sous-jacents peuvent être différents. Certains patients peuvent être classés comme ayant des maladies différentes en fonction de leurs symptômes, mais ils peuvent avoir en commun les mêmes mécanismes moléculaires. Cela signifie que les médecins pourraient utiliser une seule thérapie pour soigner les deux groupes et un seul diagnostic pour les identifier.

Amélioration de la sécurité

Les entreprises pharmaceutiques recueillent actuellement, lors d'essais cliniques, des échantillons d'ADN de la plupart des patients, dont certains subiront des effets secondaires ou des effets indésirables. Si elles peuvent identifier la base génétique des effets indésirables, elles peuvent introduire cette information dans le processus de mise au point de médicaments.

Les effets secondaires ou les effets indésirables se manifestent typiquement lors des études de la phase trois ou de la phase quatre (après le lancement d'un médicament). Les effets indésirables graves sont généralement rares et la recherche pharmacogénétique est difficile parce qu'on a du mal à obtenir assez d'échantillons et à identifier les gènes candidats pour enquête.

Problèmes éthiques

AstraZeneca a traduit sa politique éthique en procédures opérationnelles normalisées pour la recherche génétique humaine.

- Le consentement éclairé est toujours obtenu par écrit. La durée de l'entreposage est définie comme un élément du processus de consentement.
- Les échantillons d'ADN ne peuvent être utilisés qu'après qu'il aura été autorisé en bonne et due forme que leur utilisation se fera dans les limites du consentement.
- Les échantillons du patient et les données sont entreposés de façon sécuritaire avec un accès restreint.
- Des processus de codage spéciaux protègent la confidentialité.
- Les patients conservent le droit de retirer leurs échantillons s'ils le souhaitent.
- Les données des patients ne sont jamais transférées à l'extérieur de l'entreprise.
- Une piste de vérification électronique suit la façon dont les échantillons d'ADN sont utilisés.

Les entreprises pharmaceutiques ont déployé des efforts énergiques pour réagir aux préoccupations au sujet des questions éthiques connexes à la recherche génétique, mais s'inquiètent de la surcharge éthique/juridique. Prenons une personne qui essaie d'organiser un essai clinique multicentre dans 30 pays ayant chacun des lignes directrices et des lois différentes sur les banques biologiques, la recherche génétique et la protection des données. Comprendre toutes ces règles et les appliquer est un lourd fardeau pour la recherche. La supervision et le débat déontologique sont sains, mais les lignes directrices et les lois en matière d'éthique actuelles peuvent déjà fournir suffisamment de protection aux sujets de la recherche. Une législation plus poussée agirait comme facteur dissuasif pour un domaine de recherche prometteur.

Conclusion

Naguère, on a beaucoup supputé au sujet de l'impact attendu de la pharmacogénomie. Certains génomistes ont déclaré que la pharmacogénomie réglerait tout, tandis que d'autres déclaraient qu'elle ne répondait à aucune logique économique et qu'elle était trop difficile. L'industrie pharmaceutique est à présent animée par un pragmatisme mesuré. Le plein impact de la pharmacogénomie mettra du temps à se faire sentir, mais il a commencé. Cependant, la pharmacogénomie ne règlera pas tous les problèmes liés à la mise au point de médicaments et n'exercera pas d'effets sur tous les médicaments.

Les systèmes de soins de santé doivent commencer à planifier en prévision de la pharmacogénomie, car elle aura un certain impact au niveau du médecin prescripteur. Une amélioration de l'éducation et de la formation est nécessaire dans ce domaine. Il faut également plus d'investissement et plus de recherche dans le secteur public pour faire pendant à la recherche qui est effectuée dans l'industrie pharmaceutique et pour augmenter la base de résultats cliniques.

Séance sur l'innovation

La séance sur l'innovation a examiné les avantages cruciaux des applications pharmacogénomiques commercialisées, notamment l'amélioration de l'accessibilité, les économies et les avantages pour le malade ainsi que certaines difficultés telles que la gestion de l'information, le personnel formé et les coûts élevés de mise au point. Les trois conférenciers étaient des représentants du secteur des soins de santé (BC Cancer Agency), du gouvernement fédéral (CNRC) et du secteur privé (Tm Bioscience).

Les sujets étaient les suivants :

- *tendances de l'innovation pharmacogénomique;*
- *prévisions de la croissance future de l'industrie pharmacogénomique;*
- *problèmes de marché intéressant de nouvelles industries.*

L'APPLICATION DE LA GÉNOMIQUE AUX SOINS DE SANTÉ

**Samuel Abraham,
Director of Technology Development, BC Cancer Agency**

Résumé : M. Abraham a examiné l'avenir prometteur de la pharmacogénomie en soins de santé et les avantages que possède le Canada dans ce domaine.

Résultats pour le cancer

Les résultats individuels chez les malades du cancer sont imprévisibles. Certains d'entre eux pourraient profiter du traitement de façon extraordinaire, mais ils ne sont pas identifiés, et certains sont surtraités ou sous-traités. De 20 à 40 % des malades qui reçoivent des médicaments n'en retirent aucun avantage.

Aux États-Unis, quelque 100 000 personnes meurent chaque année des effets indésirables des médicaments. Si 40 % des malades ne retirent aucun avantage d'un médicament valant 1 million de dollars, le gaspillage est d'environ 400 millions de dollars par an pour un seul médicament, à l'exclusion des frais d'hospitalisation et des soins qui l'accompagnent.

La BC Cancer Agency présente les meilleurs résultats contre le cancer au Canada – en moyenne, les taux de mortalité sont moins élevés de 12 % pour les hommes et pour les femmes. Elle accueille cependant plus de malades du cancer chaque année. La BC Cancer Agency dépense à l'heure actuelle quelque 80 millions de dollars par an pour le traitement thérapeutique du cancer en C.-B., comparativement à seulement 15 millions de dollars en 1995-1996. D'ici 2010, le budget annuel des médicaments pourrait égaler le budget entier de l'organisme pour les salaires et le fonctionnement.

L'avenir de la médecine

L'objectif de la médecine au XXI^e siècle est d'instaurer la génomique et la protéomique diagnostiques et prédictives en s'appuyant sur des évaluations longitudinales des malades. Des médecins veulent voir leurs patients plus tôt afin de pouvoir bien examiner les personnes qui s'inquiètent et ne pas devoir attendre pour que les personnes malades viennent les voir.

Le meilleur exemple est le cancer du poumon. Un malade typique qui consulte un médecin est normalement au stade trois et quatre. Quelque 90 % de ces malades sont morts dans l'année qui suit. Si leur cancer est dépisté au stade un, il est possible d'en faire l'ablation chirurgicale avec un taux de réussite de 85 %. En termes économiques, 80 % de tout l'argent dépensé pour les soins de santé pour ces malades est dépensé lors de la dernière année de leur vie. Nous avons besoin de meilleures méthodes de dépistage pour dépister la maladie à un stade antérieur.

La promesse de la médecine personnalisée

La médecine personnalisée implique l'interprétation de variations individuelles au niveau des allèles (pharmacogénétique) et l'étude des effets multiples des différents gènes qui influent sur notre réaction aux médicaments. La médecine personnalisée ou pharmacogénomie peut aider à accroître l'efficacité, réduire la toxicité et permettre une posologie plus exacte. Elle pourrait aider les entreprises pharmaceutiques à réactiver des médicaments qui ont échoué en déterminant quelles personnes ne devraient pas recevoir une thérapie particulière. L'industrie espère élaborer des médicaments à moindre coût. La médecine personnalisée pourrait aider les médecins à choisir les bons patients pour les bons médicaments, ce qui réduirait les coûts de la thérapie.

Les médicaments pharmacogénomiques qui obtiennent l'approbation de la FDA sont plus susceptibles de fonctionner chez un sous-ensemble choisi de malades et d'avoir moins d'effets secondaires. L'approbation de la FDA peut être donnée plus rapidement en conséquence.

Traitement du cancer du sein

Les médecins examinent à présent l'état du ganglion lymphatique et le degré histologique de personnes atteintes du cancer du sein. Sur 100 malades ne présentant pas de ganglions lymphatiques, 70 à 80 n'auront peut-être pas besoin de traitement supplémentaire. Mais on ne sait pas quelle personne et par conséquent, toutes les personnes de cette cohorte sont soignées. Une étude effectuée aux Pays-Bas en 2002 affirme que ces personnes peuvent à présent être identifiées. L'étude a isolé et identifié les gènes qui règlent les cycles cellulaires, la métastase de l'invasion et l'angiogenèse. De telles informations pourraient aider les médecins à déterminer quelle stratégie thérapeutique fonctionne selon le profil d'un patient particulier.

Selon une estimation approximative, si nous prenons 80 % des malades atteintes d'un cancer du sein qui n'ont pas besoin d'autres chimiothérapie et leur donnons un traitement chirurgical, le Canada économisera 120 millions de dollars par an rien qu'en frais de médicaments, et les pays industrialisés économiseront au total 3,3 milliards de dollars.

L'avantage du Canada

- La BC Cancer Agency collabore actuellement avec des chercheurs des États-Unis au NIH et à Stanford, non seulement parce qu'elle est renommée pour la recherche sur le cancer, mais également parce qu'elle possède des données longitudinales sur les résultats des malades auxquels ils n'ont pas accès – en particulier des données sur les résultats pour le patient à l'échelle de la population.
- L'organisme recueille des données longitudinales sur les résultats pour une population hétérogène, administrées par le biais de protocoles normalisés fondés sur les résultats; c'est le seul organisme de Colombie-Britannique qui fournit des soins de santé pour le cancer à l'ensemble de la province. Une personne dans le coin nord-est de la C.-B. atteinte d'un cancer de la prostate reçoit le même traitement que quelqu'un au centre de Vancouver. L'organisme peut comparer les résultats pour les patients en fonction de différents régimes de traitement et évaluer si un traitement particulier est rationnel.

- La validation des études à marqueurs est mauvaise. Le Canada peut effectuer une évaluation multicentre pour des protocoles normalisés afin de déterminer si un traitement particulier est utile.

L'INNOVATION EN PHARMACOGÉNOMIE – PERSPECTIVES DU CNRC

Richard Isnor,
directeur, Initiatives horizontales en biotechnologie et relations
interministérielles, Conseil national de recherches Canada

Résumé : M. Isnor a examiné l'Initiative sur la génomique et la santé du CNRC, le rôle des nouvelles technologies, l'exploration de bases de données, la nanobiotechnologie, les prévisions de marché et les problèmes de marché.

Initiative sur la génomique et la santé

L'Initiative sur la génomique et la santé du CNRC constitue des équipes de recherche provenant de différents instituts de recherche et de différentes disciplines pour collaborer dans de nouveaux secteurs. La pharmacogénomique présente l'occasion d'agir ainsi.

Les polymorphismes de nucléotide simple (PNS) sont une source de variabilité génomique. Il existe, selon les estimations, 3 millions de PNS dans un génome humain typique. Nous avons quelque 30 000 gènes dont peut-être 5 000 jouent un rôle crucial pour causer des maladies. Un élément d'intérêt clé consiste à essayer de déterminer quel rôle les PNS jouent à l'égard de ces 5 000 gènes impliqués dans la maladie.

Nouvelles technologies

Les technologies qui pourraient jouer un rôle crucial en pharmacogénomique comprennent l'analyse de l'expression génétique, les études de la variation génétique, l'analyse du génome entier, l'expression protéinique, la métabolomique, la bioinformatique, la chimie combinatoire et le dépistage à haut rendement. Un facteur de leur mise au point est la course pour caractériser les PNS impliqués dans la maladie. La technologie des microréseaux et la technologie des puces jouera un rôle déterminant. Un jour, des microréseaux ou biopuces uniques pourront être utilisés pour dépister 100 000 PNS à la fois, éventuellement dans le cabinet d'un médecin. L'objectif final consiste à donner le droit de dépistage au point de service.

La bioinformatique combine la biologie, l'informatique et la technologie de l'information en une seule discipline. La biologie par modélisation numérique des molécules est un autre nouveau domaine. Les chercheurs qui ont traditionnellement travaillé à l'élaboration d'algorithmes et de formules mathématiques travaillent à présent côte à côte avec les biologistes. L'année dernière, Genome Canada a tenu un atelier national sur la modélisation numérique des molécules.

Exploration de bases de données

Rien qu'en 2000, les entreprises de sciences de la vie ont dépensé 10 milliards de dollars pour la technologie de l'information (TI). On estime que d'ici 2006, elles auront dépensé jusqu'à concurrence de 38 milliards de dollars. La TI devient une partie intégrante du processus de découverte et de mise au point de médicaments.

Le CNRC a mis au point deux outils logiciels pour suivre le mouvement de la convergence technologique entre la biologie, les mathématiques et la TI. BioMiner traite et analyse d'importantes quantités d'information saisies lors de l'étude des gènes et des fonctions protéiniques. Litminer compare l'information publiée sur la séquence génétique et la façon dont elle peut se rapporter à l'information expérimentale. Le CNRC a utilisé ces outils pour l'analyse de l'expression génétique, l'analyse de réseaux de l'expression des gènes régulateurs, la recherche sur la maladie d'Alzheimer et la recherche sur les phytopathies. Le CNRC a également collaboré avec l'Hôpital pour enfants de l'Est de l'Ontario à la modélisation de maladies dans des souris transgéniques infectées au virus de l'hépatite C.

Nanobiotechnologie

La nanobiotechnologie peut fournir de nouveaux outils et matériaux qui pourraient amener d'importants progrès de la médecine et de la recherche en sciences de la vie. Le CNRC a créé l'Institut national de nanotechnologie à l'Université de l'Alberta à Edmonton, mais la nanobiotechnologie intéresse d'autres instituts du CNRC. Le CNRC essaie d'administrer des médicaments en nanoparticules pour franchir les barrières hémato-encéphaliques, par exemple, pour traiter des maladies liées au cerveau.

La demande du marché pour des technologies d'administration de médicaments fondées sur la nanobiotechnologie, des agents d'imagerie et des biocapteurs devrait passer de 930 millions de dollars en 2003 à plus de 3 milliards de dollars en 2008. Douze instituts de recherche différents du CNRC s'intéressent à ce domaine, notamment les instituts des matériaux et les instituts qui ont traditionnellement travaillé dans le secteur des télécommunications.

Les programmes de l'Initiative sur la génomique et la santé du CNRC comprennent :

- L'établissement d'un lien entre l'imagerie et le diagnostic moléculaires et la thérapie moléculaire : l'objectif consiste à comprendre les interactions protéine/protéine dans le milieu intracellulaire, les facteurs de régulation impliqués et comment ces facteurs peuvent être contrôlés au moyen de la thérapeutique.
- La caractérisation de la structure/fonction de réseaux de signalisation des kinases : dirigée par Mirek Cigler de l'Institut de recherches en biotechnologie du CNRC, l'objet consiste à comprendre et à interrompre les signaux d'interaction protéine/protéine qui agissent comme mécanisme de régulation des processus biologiques sous-tendant différentes maladies.

Prédictions de croissance

Il est prévu que le marché de la pharmacogénomie croîtra à un taux annuel composé de 22 % dans le monde entier entre 2003 et 2008. Selon le rapport *U.S. Genetic Testing Markets*, le dépistage génétique a engendré des revenus d'environ 320 millions de dollars en 2000 et il est prévu qu'ils atteignent 877 millions de dollars d'ici 2006. Les nouveaux créneaux du marché comprennent les tests pour les maladies cardiovasculaires, les maladies neurologiques et les maladies respiratoires.

La FDA a récemment annoncé qu'elle émettra bientôt des lignes directrices pour la pharmacogénomie.

Problèmes du marché

- Les principaux obstacles à la pharmacogénomie sont entre autres les coûts élevés, une voie réglementaire diffuse et un niveau de rendement financier incertain.
- La commercialisation de masse traditionnelle est inefficace pour les interventions pharmacogénomiques.
- Les technologies pharmacogénomiques se trouvent à différentes étapes de maturité. La majorité ont besoin de niveaux élevés d'expertise pour engendrer des données reproductibles.
- L'interaction entre les entreprises de diagnostic et les entreprises de découverte de médicaments provoque des fusions, des acquisitions et des partenariats stratégiques, au fur et à mesure que les entreprises se rendent compte que les dérivés de la recherche produiront des applications profitables ailleurs.
- Le partenariat inter-entreprise devient de plus en plus important pour réussir dans l'industrie des sciences de la vie/soins de santé. La technologie de l'information peut faciliter les collaborations en aidant les entreprises à déterminer les partenaires optimaux puis de planifier, gérer et évaluer le projet et faciliter le transfert d'information.

LE « PHARMING » (AGROPHARMACOLOGIE TRANSGÉNIQUE) DU GÉNOME

**Gregory Hines,
président-directeur général, Tm Bioscience**

Résumé : M. Hines a examiné la technologie des microréseaux élaborée par Tm Bioscience, sa stratégie de commercialisation, les facteurs déterminants des tests d’empreinte génétique et les enjeux stratégiques du marché.

Un système d’exploitation universel

Lorsque Tm Bioscience a étudié pour la première fois la façon de fournir des tests diagnostics d’ADN à la population en 2000, il existait quelque 18 entreprises de biotechnologie qui pensaient toutes qu’elles disposaient de la meilleure machine et de la technologie idéale. Un très petit nombre de ces entreprises ont survécu, principalement parce qu’il coûte quelque 125 millions de dollars américains pour construire une machine en respectant une norme réglementaire et pour la commercialiser dans le monde entier. M. Hines est persuadé que les tests diagnostics n’auront jamais de succès commercial si l’on attend des laboratoires d’essais qu’ils paient pour une nouvelle infrastructure chaque fois qu’ils veulent effectuer quelques rares tests. Tm Bioscience a construit un système d’exploitation matriciel qui fonctionne sur n’importe quel instrument – une lame de microscope, une plaque de laboratoire à 96 cupules, une biopuce, une puce à flux continu, etc.

Les méthodes traditionnelles de test d’empreinte génétique comportaient des dosages à tube unique. Si vous utilisiez ces méthodes dans un laboratoire de référence et si vous vouliez chercher 100 mutations chez un patient, vous devriez mettre en place 100 tubes d’essais, prendre 100 parties aliquotes de l’échantillon du patient, utiliser 100 parties aliquotes de réactif, puis effectuer votre dosage. Ce processus était trop lent. Les biopuces étaient la réponse, mais elles devaient s’intégrer dans les processus de laboratoire actuels.

La stratégie de Tm consistait à se concentrer sur le fait que chaque laboratoire du monde utilise le format de plaque à 96 cupules, et dans bien des cas avec des systèmes automatisés de manutention du liquide. Grâce à la technologie à biopuces de Tm Bioscience, chaque point de la plaque à 96 cupules peut exécuter près de 1 200 mutations en même temps avec une exactitude de 100 %. Cela signifie que le technicien de laboratoire peut évaluer plus de 10 fois plus de patients chaque jour. La technologie est ainsi capable de réduire le coût des tests d’empreinte génétique à moins de 100 \$ au lieu de 1 000 ou 3 000 \$ par test, qui sont des prix que nous voyons parfois de nos jours.

Percer sur le marché américain

Les États-Unis sont le chef de file du marché des tests d'empreinte génétique pour ce qui est du nombre de dépistages génétiques qui y sont effectués. Deux laboratoires, en l'occurrence Quest Diagnostics et Labcorp of America, effectuent environ 50 % de tous les tests d'empreinte génétique aux États-Unis. Six autres laboratoires en effectuent environ 20 %. Il s'agit notamment d'institutions comme Genzyme Genetics, le Center for Disease Control et la clinique Mayo. Les 30 % restants sont effectués par quelque 700 laboratoires dont 50 à 60 sont des laboratoires d'État de grande taille. Il s'agit d'un petit bassin de consommateurs; cependant, une entreprise doit réussir avec ses principaux clients pour connaître le succès. Sur lesdits laboratoires de référence américains, six sont en train de se convertir à la technologie à biopuces de Tm.

Tm Bioscience a trois portefeuilles de produits : génétique humaine, pharmacogénétique et maladies infectieuses. En pharmacogénétique, l'entreprise se concentre actuellement sur les tests cytochrome P450.

Cytochrome P450

Le Nord-Américain moyen âgé de plus de 60 ans prend au moins huit médicaments différents, dont bon nombre sont métabolisés par le cytochrome P450 (p. ex., les statines pour les problèmes de cholestérol, les anticoagulants pour les crises cardiaques ou les embolies, le Tylénol ou la Codéine pour le soulagement de la douleur, les inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine, notamment Paxil ou Prozac, contre la dépression et l'érythromycine pour les infections des voies respiratoires inférieures). Les malades présentant un génotype anormal pour les enzymes du cytochrome P450 risquent d'avoir une réaction indésirable au médicament ou le médicament risque d'être peu efficace. Les médecins prescripteurs disposent-ils de l'information dont ils ont besoin pour savoir si un patient peut métaboliser tous ces médicaments efficacement? L'entreprise pharmaceutique ou l'organe de réglementation savent-ils pour quel malade le médicament aura un effet indésirable qui met sa vie en danger?

Au cours des quelques dernières années, nous avons été témoins d'un nombre de plus en plus important de rappels de médicaments en raison d'effets indésirables : dexfenfluramine (Redux), terfenadine (Seldane), cisapride (Propulsid), cerivastatine (Baycol), bromfenac (Duract), miberfradile (Posicor) et troglitazone (Rezulin) en sont des exemples. On peut se demander par exemple si un test diagnostique aurait empêché Bayer de perdre Baycol et certains patients de tomber malade ou de décéder. Un nombre toujours plus important d'études ont lié le cytochrome P450 à des effets indésirables dans le Warfarin, l'Omeprazole, les mercaptopurines, les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques.

Test d'empreinte génétique : les facteurs déterminants

La **Food and Drugs Administration** (FDA) sera un intervenant clé. Elle publiera bientôt des lignes directrices pharmacogénomiques qui devraient mentionner spécifiquement les essais du cytochrome P450. L'ébauche du document d'orientation laisse entendre que le cytochrome P450 et d'autres enzymes du métabolisme des médicaments sont des biomarqueurs valables et devraient être inclus dans les études de mise au point de

médicaments. L'infrastructure réglementaire est désormais en place à la FDA pour examiner les tests diagnostics moléculaires, et le commissaire de la FDA a exprimé le souhait de réduire les effets indésirables des médicaments. Parmi les 27 principaux médicaments qui sont souvent prescrits et cités dans les rapports sur les effets indésirables aux États-Unis, 59 % des effets indésirables sont dus au fait qu'un médicament est un mauvais métaboliseur de l'un des P450.

L'**industrie pharmaceutique** deviendra un intervenant important des essais pharmacogénomiques et des diagnostics associés. Si un médicament est idéal pour 25 à 30 % des malades d'une catégorie thérapeutique et si ces malades peuvent être identifiés très tôt au moyen d'un dosage diagnostic éprouvé, une entreprise peut réduire le nombre de malades nécessaires pour atteindre une signification statistique lors des essais cliniques. Ceci devrait faire baisser ses coûts et raccourcir le programme d'essais cliniques. Cependant, pour des raisons réglementaires, le dosage utilisé doit être fabriqué selon une spécification cGMP (Good Manufacturing Practices) en vigueur.

Un autre facteur qu'il faut prendre en ligne de compte est que lorsque les entreprises pharmaceutiques commercialisent ces médicaments, elles ont besoin d'un dosage IVD (dispositif médical et diagnostic in vitro) (approuvé par la FDA) qui est disponible commercialement à l'ensemble de la population. Ainsi, si une entreprise pharmaceutique lance un médicament de 300 millions de dollars et qu'un médecin veut le commander mais doit d'abord commander un test diagnostic, le laboratoire d'essai doit avoir en stock les réactifs de tests, les instruments et un technicien capable de l'effectuer. Cela signifie que la technologie d'essai doit répondre aux exigences réglementaires et elle doit être installée avec des techniciens formés dans l'ensemble du pays. C'est un des objectifs d'entreprises de diagnostics comme Tm Bioscience.

L'**industrie du diagnostic** est également un intervenant des essais pharmacogénétiques. Au sein de l'industrie du diagnostic, le défi consiste en ce que de nombreux gènes et leurs mutations respectives sont bien compris, mais d'autres ne le sont pas. Une quantité importante de données a été produite qui établit des associations entre les mutations génétiques et une maladie. L'industrie doit examiner ces données pour déterminer des mutations futures (biomarqueurs), introduire les biomarqueurs voulus dans un dosage cGMP et effectuer des études de validation médicale avant de présenter une demande de réglementation. Tout ce travail doit être effectué à partir d'une plate-forme validée disposant d'une installation de fabrication commerciale cGMP. Très peu d'entreprises de diagnostics possèdent cette infrastructure.

Enjeux stratégiques du marché

Attention des médias : Les effets indésirables des médicaments sont la quatrième cause par ordre d'importance de décès aux États-Unis. Plus de 100 000 personnes en sont décédées l'année dernière, contre 43 000 décès dus à des accidents de la route. Les effets indésirables sont la cinquième cause par ordre d'importance de maladie et sont responsables de 2,2 millions d'hospitalisations. Les médias commencent tout juste à s'y intéresser de près.

Enjeux juridiques et éthiques : Les tests pharmacogénétiques procurent des avantages sur le plan des soins de santé en réduisant la morbidité et la mortalité. Comme la FDA approuve ces tests aux États-Unis, il y aura une responsabilité juridique

et des problèmes éthiques si un test n'est pas fourni lorsqu'il est disponible sur le marché.

Autres enjeux : Les médecins risquent de ne pas vouloir prendre la responsabilité de commander et de gérer ce fardeau supplémentaire. L'industrie pharmaceutique risque de ne pas vouloir évaluer d'anciens médicaments dont les brevets sont à la veille d'expirer. Une infrastructure est nécessaire pour former les médecins et les conseillers en génétique. Qui paiera? Le processus réglementaire est encore faible. De nombreux médecins prescrivent à présent des médicaments multiples à un patient unique et ils doivent de ce fait partager davantage d'information. Les laboratoires doivent être normalisés. Nous avons besoin de techniciens de laboratoire formés et accrédités.

Conférencier invité au déjeuner

Arnold Naimark,
président, Comité consultatif canadien de la biotechnologie

Résumé : M. Naimark a présenté une vue d'ensemble du nouveau cadre de politique publique sur la biotechnologie et l'innovation en santé du Comité consultatif canadien de la biotechnologie.

Cadre de politique publique

Le Comité consultatif canadien de la biotechnologie (CCCB) a récemment rédigé un document sur la biotechnologie et l'innovation en santé qui propose un cadre pour l'élaboration de politiques dans les secteurs qui sont importants pour la pharmacogénomie.

Le cadre comporte trois dimensions, à savoir :

- Deux principaux piliers de politique publique : « innovation » et « gérance »
- Quatre secteurs : « recherche et développement »; « réglementation et commercialisation »; « évaluation des technologies de la santé »; et « adoption et assimilation des technologies de santé »
- Cinq stratégies de facilitation : « collaboration »; « développement de capacités »; « engagement des citoyens »; « éducation »; et « prise de décisions fondée sur les résultats cliniques et scientifiques »

Défis

Les principaux défis de la pharmacogénomie sont le renforcement de l'innovation et de la gérance. Par exemple :

- Sur les plans de la recherche et du développement, nous devons mettre au point des plate-formes technologiques et appuyer les principaux efforts déployés en biologie des systèmes. La génomique facilite certes l'identification des cibles des médicaments, mais il y a des difficultés à déterminer les relations causales entre les gènes ou les produits génétiques et la pathogenèse, tout en renforçant la supervision de l'éthique et de la recherche et en reformulant les lignes directrices de bonne pratique au fur et à mesure que les approches des essais cliniques évoluent.
- Sur les plans de la réglementation et de la commercialisation, nous devons élargir les partenariats entre les secteurs public et privé; promouvoir les grappes d'innovation, créer des plate-formes de commercialisation qui sont mieux à même d'intégrer l'industrie avec les institutions publiques impliquées dans l'évolution clinique et mobiliser des bassins d'investissement tout en nous dotant de la capacité de mettre en œuvre une réglementation opportune et efficace prenant en compte la nouvelle méthode.

- Sur le plan de l'évaluation des technologies de la santé (ETS) nous avons besoin de nouvelles structures plus complètes ainsi que de méthodes et de liens pour favoriser l'utilisation efficace de l'information d'ETS dans la prise de décision, tout en élaborant des normes nationales solides et une collaboration entre administrations à l'appui de la transférabilité.
- Sur les plans de l'adoption et de l'assimilation des technologies de la santé, nous avons besoin de nouvelles méthodes plus efficaces pour garantir un accès en temps opportun aux innovations. Notre système de soins de santé dispose de ressources limitées. Nous devons découvrir comment ménager un espace pour les nouvelles technologies et comment éliminer celles qui ne conviennent plus de façon optimale aux diagnostics, aux traitements et à la prévention, tout en nous occupant de la préoccupation croissante au sujet des problèmes de protection de la vie privée et de consentement éclairé suscitées par la « révolution génomique ».

La participation du public au processus d'élaboration de politiques devient plus important, compte tenu de la puissance des technologies reposant sur les gènes et de la mesure dans laquelle elles interagissent avec des préoccupations sociales et éthiques au sujet de l'acceptabilité des applications intrusives de la nouvelle technologie.

Quelques mises en garde à l'intention des décideurs

Les décideurs doivent voir à la fois la forêt et les arbres. Ils doivent écouter des points de vue différents sur « l'industrie » en en apprenant davantage sur la façon dont les produits de soins de santé sont mis au point et commercialisés, plutôt que de se contenter de voir l'industrie comme un secteur politique. Ils doivent conserver une vaste perspective du rôle de la pharmacogénomie en innovation de la santé, au-delà de la conception et de la mise au point de médicaments thérapeutiques. La pharmacogénomie peut également aider à l'élaboration et à la conception de vaccins et d'autres produits biologiques.

Les décideurs doivent également éviter de se laisser séduire par le « battage » génétique. On raconte l'histoire d'une jeune fille à laquelle son grand-père a offert une Bible pour son anniversaire. Sur la page de garde, il a écrit : « Ceci est une histoire très importante si elle est vraie ». La pharmacogénomie est une histoire très importante. Cependant, pour tenir sa promesse, le Canada n'a pas seulement besoin d'efforts plus énergiques sur le front de la commercialisation, mais il a également besoin d'un investissement plus important dans la recherche sur les phénomènes biologiques fondamentaux qui sous-tendent les liens entre la génomique et la santé.

Séance sur la santé

Lors de la séance sur la santé, les participants ont examiné l'impact à moyen et à long terme de la pharmacogénomie sur la santé et les systèmes de santé. Les trois conférenciers étaient des experts en modélisation de la rentabilité pour les interventions de santé, la gestion des systèmes de santé et la réglementation des produits thérapeutiques.

Les sujets comprenaient :

- *l'analyse de rentabilité de traitements pharmacogénomiques;*
- *les défis et les stratégies lié à la mise en œuvre de la pharmacogénomie dans notre système de soins de santé; et*
- *les enjeux en matière de réglementation liés à la pharmacogénomie.*

PHARMACOGÉNOMIE : ÉVALUATION DE LA RENTABILITÉ

David Veenstra,
Affiliate Assistant Professor, University of Washington

Résumé : M. Veenstra a examiné l'utilisation de l'analyse de rentabilité pour les traitements pharmacogénomiques. Il a décrit les facteurs dont on tient compte lors de l'analyse de la rentabilité, examiné les lignes directrices pour la prestation d'information sur la rentabilité et présenté un cadre en cinq points pour l'évaluation de la rentabilité de la pharmacogénomie.

Qu'est-ce que l'analyse de la rentabilité?

L'analyse de la rentabilité comprend de nombreux facteurs qui dépassent le simple coût d'un traitement. Elle examine la preuve clinique, les résultats pour les patients, la qualité de la vie et d'autres facteurs. Une technologie coûteuse peut être rentable alors qu'une technologie peu coûteuse n'est pas nécessairement rentable.

L'analyse de la rentabilité aide les décideurs en fournissant un cadre quantitatif pour la prise de décisions, en mettant en évidence les besoins de données et en déterminant les paramètres cliniques et économiques importants, ainsi que ceux du malade. Cependant, la rentabilité n'est qu'un des morceaux du casse-tête pour les décideurs. Ils doivent tenir compte d'autres facteurs, tels que l'équité, l'efficacité et la sécurité. L'utilité de l'analyse de la rentabilité est optimale dans deux situations :

- La comparaison de nombreux produits semblables, notamment les diverses statines pour les taux élevés de cholestérol. L'analyse de la rentabilité peut aider à choisir une technologie et à négocier un prix.
- L'évaluation de technologies coûteuses et nouvelles, notamment Entercept pour l'arthrite rhumatoïde. Un traitement peut être plus efficace que les traitements existants, mais ceux qui paient les soins gérés doivent savoir si le coût est raisonnable.

Lignes directrices pour fournir de l'information de rentabilité

Les entreprises de soins gérés aux États-Unis commencent à suivre les lignes directrices de la Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) pour fournir et utiliser de l'information sur la rentabilité. Aux termes de ces lignes directrices, l'entreprise de soins gérés demande au fabricant d'un médicament de fournir toutes les données disponibles sur celui-ci.

Comme cette demande n'est pas le fait du fabricant, celui-ci peut fournir plus d'information (contrairement à ce qui est le cas dans la brochure de commercialisation normalisée), notamment de l'information qui n'est pas nécessairement comprise sur l'étiquette ou approuvée par la FDA. Le fabricant peut dorénavant parler directement au payeur au sujet de la rentabilité.

La prochaine version des lignes directrices de l'AMCP abordera la pharmacogénomie et se concentrera sur quatre types d'information :

- La validité analytique : le test mesure-t-il ce qu'il est censé mesurer?
- Validité clinique : existe-t-il un lien entre les résultats des essais et les résultats cliniques?
- Utilité clinique : que peut faire un clinicien pratiquant avec cette information? Le malade peut-il utiliser cette information pour améliorer son état de santé?
- Rentabilité : quelles sont les différences de coût et les résultats comparativement aux soins habituels?

Cadre pour l'évaluation de la rentabilité de la pharmacogénomie

1. Quelle est la gravité et la fréquence des résultats présentant un intérêt? Essayez-vous de réduire le nombre de personnes qui reçoivent un médicament qui n'a pas d'effets secondaires? Cela a-t-il une valeur? Ou réduisez-vous le nombre de personnes qui reçoivent un médicament coûteux? Quelle est la gravité des effets secondaires (p. ex., bouche sèche, saignement)?
2. Quelle est la solution de rechange? De nombreux médicaments sont déjà individualisés – les doses sont ajustées régulièrement pour améliorer la réaction et réduire les effets secondaires. Combien cela coûte-t-il au système de soins de santé? Dans quelle mesure la nouvelle intervention est-elle meilleure?
3. Quelle est la puissance de l'association génotype-phénotype? Quel est le lien entre le biomarqueur et un résultat clinique valide?
4. Que comprend le test? En plus du test proprement dit, y a-t-il d'autres coûts, notamment des consultations supplémentaires en clinique ou du counselling génétique. Un test peut également fournir de l'information qui peut être utilisée tout au long de la vie du patient ou utilisée en rapport avec d'autres maladies ou médicaments.
5. Quelle est la prévalence de la variante génétique? Par exemple, s'il existe un marqueur génétique pour un effet secondaire, combien de ces effets secondaires se sont-ils jamais produits? Le nombre est-il très faible ou la variante est-elle très rare dans la population?

Analyse de la rentabilité des technologies génétiques

Les technologies génétiques présentent des défis uniques, notamment la quantité importante de données nécessaires pour l'évaluation, et l'interaction complexe entre ces composantes. Pour pouvoir prendre des décisions éclairées, les cliniciens et les payeurs auront besoin de modèles d'analyse de décision, d'exams systématiques fondés sur les résultats cliniques et scientifiques et d'analyses de la rentabilité comprenant l'évaluation de la qualité de vie, les préférences des malades, etc.

Enjeux futurs

- Décisions en matière de remboursement : Qui prendra les décisions au sujet des tests pharmacogénomiques? Les personnes qui s'occupent des médicaments ou les personnes qui établissent les diagnostics?
- Dépistage génétique : Y aura-t-il des lignes directrices pour l'utilisation de médicaments? Les gens seront-ils tenus de subir un test avant de pouvoir obtenir un médicament? Que se passe-t-il s'ils ne veulent pas de dépistage génétique?
- Enjeux ethniques et raciaux : Certains marqueurs sont plus prévalents dans des populations ethniques et raciales particulières. Comment peut-on régler cette situation?
- Enjeux de protection de la vie privée : L'information génétique devrait-elle être incluse dans les dossiers médicaux?

PLANIFICATION DES ASPECTS PRATIQUES DE LA MISE EN ŒUVRE

Ronald Carter,
président, Comité consultatif de l'Ontario sur la génétique

Résumé : M. Carter a présenté les défis et les stratégies liés à la mise en œuvre de la pharmacogénomie dans le système de soins de santé du Canada. Il a examiné les problèmes posés par les contraintes budgétaires et l'augmentation des technologies exclusives. Il a décrit ensuite trois applications possibles de la pharmacogénomie et l'infrastructure de soins de santé très différentes dont chacune a besoin.

La promesse et le défi

Deux grandes difficultés restreignent la capacité du système de soins de santé à réagir à la pharmacogénomie :

- La pression des coûts : les budgets des neuf services génétiques de diagnostic de l'Ontario sont, à toutes fins pratiques, gelés pour les trois prochaines années, alors que les charges de travail continuent d'augmenter.
- Changement du dépistage génétique : de nouvelles techniques exclusives arrivent qui ne seront pas accessibles aux laboratoires financés par l'État sans but lucratif.

En théorie, la promesse de la pharmacogénomie est une forme améliorée de la thérapie individualisée qui existe à l'heure actuelle. En termes pratiques, il y a de nombreux obstacles, notamment le manque d'une corrélation exacte entre le génotype et le phénotype, la précision technique, la modification de la pratique médicale et du comportement du public et les nombreux enjeux éthiques, juridiques et de propriété intellectuelle.

Besoins d'infrastructure pour les trois types d'applications

Voici, ci-dessous, trois applications hypothétiques de la pharmacogénomie. Chacune comporte des besoins d'infrastructure différents.

	Situation A : Éviter la toxicité	Situation B : Sélection préférentielle pour la réaction	Situation C : Créer un médicament pour un patient
Objectif	Identifier les rares patients qui présenteront une réaction toxique	Identifier les patients qui réagiront bien à un médicament particulier	Augmenter l'efficacité en fabricant un médicament spécifique au malade

	Situation A : Éviter la toxicité	Situation B : Sélection préférentielle pour la réaction	Situation C : Créer un médicament pour un patient
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction de la morbidité et de la mortalité • Possibilité de plus forts niveaux de dosage • Disponibilité de médicaments qui n'étaient pas précédemment approuvés en raison de réactions imprévisibles 	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration de la réaction à la thérapie • Évite l'utilisation inutile de médicaments • Identification des malades qui ne peuvent pas être traités efficacement, stimulation de la recherche de solutions de rechange 	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de l'efficacité et de la spécificité, réduction de la toxicité • Augmentation de la portée thérapeutique, proposition de traitement pour des maladies qui sont actuellement intraitables
Que devons-nous savoir?	<ul style="list-style-type: none"> • Quel est l'effet toxique? C.-à-d. quel médicament, quelle mutation • Qui possède la mutation (qui est en situation de risque et qui en est effectivement porteur) • Les membres de la famille sont-ils exposés au risque? • Quel est le traitement de substitution? 	<ul style="list-style-type: none"> • Profil pharmacologique des activités, de la toxicité et de l'application du médicament • Base génétique de la réaction • Quel est l'avantage de choisir ce patient pour ce médicament particulier? Il est nécessaire de connaître les résultats pour une variété de médicaments dans une situation donnée. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enjeux techniques : quel malade, quel défaut, quelle augmentation, quelle technologie, quelle efficacité
Quand faut-il le savoir?	Avant de commencer le traitement, à n'importe quel endroit où vous commencez un traitement	Juste avant ou pendant les premières étapes du traitement.	Avant le traitement et pendant le traitement, comme dans la situation B. Cependant, ceci sera au départ une population fortement sélectionnée de patients.
Besoins d'infrastructure	<p>Deux options, chacune ayant des besoins d'infrastructure différents. Chacune sera limitée par le coût, la capacité technique et les préoccupations en matière de base de données juridiques et éthiques.</p> <p>1. Dépistage sur demande rapide, exact, multisite à bon marché.</p> <p>Enjeux : technologie; coût (les tests de diagnostic</p>	<p>Une situation plus réalisable. Le nombre subissant le dépistage est plus faible, parce que les patients sont choisis pour une maladie donnée.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les patients sont identifiés au moyen des critères cliniques • Amélioration de la gestion clinique – extension de ce que nous savons <p>Cette approche est en cours</p>	<p>Il conviendrait peut-être de limiter cette approche à des centres particuliers qui combinent l'expertise médicale, en recherche, en fabrication et en réglementation.</p> <p>Enjeu :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obstacles techniques • Supervision, surveillance des résultats, biosécurité au niveau individuel et de la population • Expertise et contrôle de la fabrication

moléculaire coûtent de 50 à 100 \$); consentement éclairé; éducation/counselling; entreposage de la base de données

2. Prédépistage de l'ensemble de la population

Enjeu : Logistique du dépistage de santé publique. Quand faut-il le faire? Comment le faire? Comment les données suivent-elles le patient (base de données)?

dans de nombreuses applications. La rapidité de l'acceptation est limitée par le coût et par la rapidité avec laquelle les ressources peuvent être développées.

Enjeu : Qui peut le faire? Comment éduquons-nous les patients et les fournisseurs? Comme dans la situation A, besoin d'une base de données qui suivra le patient. Il faut des lignes directrices de pratique qui prennent en compte l'amélioration des connaissances.

- Expertise médicale en diagnostic et thérapie

Conclusion

Il existe d'énormes différences dans l'infrastructure nécessaire pour ces trois applications. En raison des restrictions budgétaires, il y aura des limites très pratiques à la façon dont le système de soins de santé peut répondre aux besoins cliniques de tests pharmacogénomiques. La pression pour une technologie exclusive sera forte. Certains patients seront en mesure de trouver la technologie et de la payer, alors que d'autres pourront ne pas y avoir accès.

ENJEUX RÉGLEMENTATION EN PHARMACOGÉNOMIE

**Agnes Klein,
gestionnaire, Santé Canada**

***Résumé :** M^{me} Klein présente la perspective d'un organe de réglementation sur la pharmacogénomie. Elle décrit les avantages perçus pour le traitement médical et examine les risques et les défis de la réglementation de la pharmacogénomie. Bon nombre de ces défis ont trait à la complexité de la pharmacogénomie, notamment la multiplicité des gènes impliqués et la complexité des interactions.*

Le défi

Le défi en matière de réglementation de la pharmacogénomie découle de la multiplicité des gènes qui déterminent les maladies et les réponses thérapeutiques. Cette complexité rend difficile de prendre en ligne de compte tous les facteurs lorsqu'on pèse les avantages et les risques. Les interactions sont également bien plus complexes qu'il n'y paraît au premier abord. La plupart des médicaments sont tributaires d'une ou plusieurs voies. Par conséquent, de nombreux médicaments, produits et aliments de santé naturels sont impliqués dans ces interactions.

Santé Canada doit aborder cette technologie avec prudence, examiner l'approche convenant le mieux au contexte canadien. Le Canada commence tout juste à utiliser systématiquement la pharmacogénomie et la pharmacogénétique pour élaborer des médicaments et d'autres moyens thérapeutiques.

Le Canada doit également tenir compte de ce qui se passe dans d'autres administrations. La FDA a émis un document d'orientation proposé qui peut fournir une certaine orientation au contexte canadien.

Avantages perçus de la pharmacogénomie

- Meilleure concentration sur la conception d'essais cliniques
- Meilleures cibles pour la mise au point de médicaments
- Raccourcissement du processus de mise au point de médicaments
- Meilleure concentration sur les doses les plus appropriées
- Augmentation de l'efficacité
- Diminution de la toxicité
- Interactions de médicaments mieux gérables
- Meilleurs résultats pour les patients et, partant, augmentation de la confiance dans les interventions thérapeutiques
- Médecine personnalisée (l'objectif idéal)

Changements de la réglementation

- L'introduction de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomie à grande échelle et de façon prématurée, sans prise en compte adéquate de chaque cas, comporte un risque.
- Les organes de réglementation doivent prendre les devants et encourager la mise au point de médicaments par le biais de la pharmacogénétique et d'approches génomiques.
- Les avantages d'un médicament peuvent être limités à une population restreinte, ce qui crée des médicaments orphelins. Le Canada doit envisager un règlement sur les médicaments orphelins afin de régler les cas dans lesquels certaines personnes ne peuvent pas profiter d'un traitement en raison de leur constitution génétique.
- Une nouvelle évaluation des thérapies existantes dans le contexte de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomie risque d'être omise si l'on ne regarde que vers l'avenir. Lorsqu'on les examine d'un point de vue différent, les anciens médicaments peuvent être aussi bons, voire meilleurs que les nouveaux.
- Il faut avoir la capacité de réétiqueter et de réévaluer des médicaments commercialisés antérieurement.
- Il est urgent et nécessaire d'éduquer quiconque est impliqué dans le système de soins de santé pour garantir que ces technologies sont utilisées de la meilleure façon possible.

Le système de réglementation doit demeurer flexible et ouvert aux nouvelles façons de réglementer. La pharmacogénétique et la pharmacogénomie doivent être gérées soigneusement afin de recueillir le maximum d'avantages en matière de réglementation et autres. Le temps et l'expérience aideront. Les deux disciplines seront aidées par des documents d'orientation et la participation du Canada à des entreprises internationales.

DÉBAT

Q : Quels sont certains problèmes cruciaux que le Canada doit aborder pour tirer parti des avantages de la pharmacogénomie?

- Notre système de soins de santé doit être en mesure de répondre aux nouvelles demandes de façon organisée, dans la limite du budget raisonnable. En Ontario, 48 % du budget est actuellement consacré aux soins de santé. Y en a-t-il davantage, et combien?
- Nous devons créer un consortium pancanadien pour prendre des décisions au sujet de technologies particulières. Ceci donnerait aux gestionnaires des systèmes de santé provinciaux une base pour prendre des décisions et leur permettrait d'éviter les facteurs de dissuasion inhérents (p. ex., le coût politique de la révocation d'une technologie) qui existent à l'heure actuelle.
- Le système de réglementation a besoin d'un système d'éducation organisé pour permettre au personnel de se tenir au courant des nouvelles connaissances et d'en tirer le maximum d'avantages.
- Nous devons poursuivre la collaboration internationale afin de tirer un enseignement de ce qui se passe dans d'autres administrations.
- Nous devons créer des incitatifs à l'innovation. De quelle façon les technologies dont on a besoin correspondent-elles à ce qui est en train d'être mis au point? Comment pouvez-vous fournir le bon incitatif pour obtenir ce dont vous avez besoin?

Q : Existe-t-il au Canada des initiatives quelconques pour mettre en œuvre la méthode de rentabilité présentée par M. Carter?

La C.-B., le Québec et l'Ontario ont commencé à appliquer des approches systématiques. Le Comité consultatif ontarien des technologies de la santé a établi un échéancier de 14 semaines pour évaluer les nouvelles applications. Il publie un rapport au gouvernement 14 semaines après avoir entrepris de répondre à une question. Le gouvernement a 60 jours pour répondre, si les résultats sont publiés en ligne. Quelque 85 évaluations sont publiquement disponibles à l'heure actuelle.

Q : Quelles implications stratégiques influeraient sur le rôle des laboratoires publics, par opposition aux laboratoires privés, pour la prestation des services de diagnostic moléculaire?

Historiquement, le gouvernement a montré qu'il souhaite fournir des services liés à la génétique dans le contexte de centres qui relient le soutien des laboratoires étroitement aux centres cliniques d'expertise. Cette politique a été établie par le gouvernement fédéral en 1968.

Santé Canada a publié un exposé de principe dans lequel il recommande un lien étroit entre le dépistage génétique, le counselling génétique et la gestion clinique. Ceci n'exclut pas les prestataires privés. Cependant, la présence de prestataires

multiples crée des difficultés liées au contrôle des indications pour le dépistage. Celle-ci peut entraîner trop de dépistages inutiles, ce qui peut mener à omettre de communiquer les risques, les avantages et les résultats. Cependant, tant et aussi longtemps que les tests sont fournis pour des indications reconnues, que le soutien de suivi est assuré et que la rémunération est égale pour les prestataires, il ne devrait pas y avoir de problèmes.

Q : N'y a-t-il pas une solution unique aux nombreux défis de la pharmacogénomie. Quelle première étape pouvons-nous franchir pour commencer à régler ces problèmes?

Nous devons commencer par aborder les questions de la validité clinique, ce qui est crucial à la prise de décisions reposant sur les résultats cliniques et scientifiques et qui fera office de fondement pour tout le reste.

Séance sur l'éthique

La pharmacogénomie soulève des questions éthiques dans des domaines tels que la mise au point des médicaments, la commercialisation, les affaires réglementaires et la commercialisation. Lors de la séance sur l'éthique, les participants ont examiné les problèmes éthiques dans ces secteurs et ont également étudié les préoccupations liées à la protection de la vie privée et au consentement.

Les sujets comprenaient :

- *les défis juridiques et éthiques de la pharmacogénomie;*
- *la pharmacogénomie et la réglementation des produits pharmaceutiques;*
- *la confidentialité et le consentement dans la recherche pharmacogénomique.*

PHARMACOGÉNOMIE : DÉFIS JURIDIQUES ET ÉTHIQUES

Timothy Caulfield,
Research Director, Health Law Institute, Université de l'Alberta

Résumé : M. Caulfield a examiné les défis juridiques et éthiques dans les secteurs de la mise au point, de la commercialisation et de la mise en œuvre. Il a parlé des défis liés à l'obtention de brevets, à l'éventuelle génétisation de la médecine par suite de la commercialisation énergique et des pressions de la réglementation et en matière de responsabilité qui peuvent influencer sur la mise en œuvre.

Problèmes de brevet

Quels brevets existants entravent la recherche et le développement? La propriété intellectuelle sera-t-elle un facteur dissuasif de la recherche, par crainte de contrefaçon de brevet ou d'accords de licence coûteux? Des organisations telles que Génome Canada et le Conseil national de recherches peuvent-elles avoir pour objectif la commercialisation de la recherche tout en réclamant des exemptions de brevets pour la recherche?

Le brevetage de gènes a été le point de mire d'une forte activité d'élaboration de politiques dans le monde entier. De nombreuses personnes ont recommandé de modifier le système de brevets du Canada, qui crée de l'incertitude pour la pharmacogénomie.

Pressions de commercialisation

La génétisation est l'insistance inappropriée et inexacte sur la composante génétique de la santé à l'exclusion d'autres facteurs, notamment la situation socio-économique. La diffusion de messages simplistes insiste sur la relation directe entre le gène et les caractéristiques complexes. Le public écoute ces messages et commence à croire que l'information génétique est spéciale. Or, la relation entre les gènes, le milieu et la maladie est complexe.

Génétique et « race »

Des différences phénotypiques visibles, souvent associées à la race, sont utilisées comme substitut pour des histoires génétiques plus complexes. Ceci peut impliquer par erreur que l'on donne des explications biologiques pour des différences d'état de santé qui ont des origines sociales et historiques. Le risque de renforcer les stéréotypes sociaux existe.

Essentialisme et recherche génétique

Le public accepte l'idée de l'essentialisme génétique. Ce message ne provient pas seulement des médias, mais également des institutions de recherche. Dans un sondage de 2001, 90 % des Canadiens ont déclaré qu'ils croient que l'information génétique est différente et que les règles qui la régissent devraient être plus rigoureuses. Dans une autre étude récente, 39 % des Canadiens déclarent que les gouvernements devraient insister sur la protection de la vie privée avant la recherche et le développement. Seuls 37 % sont disposés à contribuer de l'information génétique à la recherche, ce qui représente une diminution par rapport à 56 %.

L'information génétique est-elle spéciale?

L'UNESCO affirme que l'information génétique est différente parce qu'elle est prédictive : elle peut avoir une signification pour la famille et peut contenir de l'information qui sera pertinente à l'avenir. Par conséquent, l'UNESCO affirme que l'information génétique devrait bénéficier de protections spéciales.

Le Nutfield Council a émis un rapport qui adopte une approche plus nuancée. Il conclut que l'information génétique n'est peut-être pas différente de l'information médicale, mais parce qu'une partie de notre société croit à présent qu'elle est spéciale, nous devons adopter des réponses faisant intervenir la réglementation pour gagner la confiance du public.

Le paradoxe du battage de la recherche

Le public s'est laissé convaincre par le message essentialiste génétique qui leur a en partie été transmis par le milieu de la recherche qui essayait d'obtenir des fonds publics et privés. Les chercheurs souhaitent classer l'information génétique comme étant à risque minimum, ce qui dans la plupart des pays rendrait les règles de consentement bien plus flexibles. Cependant, comme le public considère à présent l'information génétique comme spéciale, les règles en matière de protection de la vie privée et de consentement sont rigoureuses.

Problèmes de mise en œuvre

- Quelle est la norme de soins? On estime que 50 % des essais cliniques impliquent déjà une collection d'échantillons d'ADN. Ceci deviendra-t-il la norme de soins? Quelles sont les incidences juridiques? Y aura-t-il des poursuites contre les cliniciens et les organismes de santé qui n'effectuent pas de recherche pharmacogénétique? Il y a également les problèmes de la responsabilité pour le retraçage et la responsabilité pour la reprise de contacts.
- Quels traitements devraient être couverts par le système de soins de santé?
- L'industrie pharmaceutique souhaitera-t-elle financer la recherche qui rétrécit son marché?

Conclusion

Il existe de nombreuses difficultés pour la mise au point, la politique et la mise en œuvre. Il faut davantage de recherche sur les ramifications éthiques, juridiques et sociales. Les chercheurs en sciences sociales doivent aller au-delà de la spéculation éthique et découvrir combien de génétisation et de discrimination se produit et quel genre de mécanisme stratégique fonctionnerait véritablement.

LA PHARMACOGÉNOMIE ET LA RÉGLEMENTATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES

**Trudo Lemmens,
professeur associé, Faculté de droit, Université de Toronto**

Résumé : M. Lemmens a examiné les problèmes éthiques dans le système de réglementation des médicaments, particulièrement les conflits d'intérêts dans la recherche médicale. Il a décrit certaines des pressions clés qui s'exercent dans la recherche médicale et qui peuvent soulever des préoccupations éthiques, juridiques et réglementaires, abordé l'augmentation du besoin d'initiatives réglementaires particulières et décrit certaines des options stratégiques.

Développement de marchés

Les essais cliniques passent des universités aux organismes de recherche contractuels. Il y a également une augmentation marquée du nombre d'essais cliniques. Une forte pression s'exerce pour mettre les médicaments sur le marché.

La recherche universitaire se commercialise; aux États-Unis, le financement de l'industrie a augmenté de 875 % entre 1980 et 2000. Le nombre de médecins impliqués dans des essais cliniques a augmenté de 600 % au cours des 20 dernières années. La recherche clinique s'internationalise également davantage.

Conséquences du développement des marchés

- Les parrains et les organismes de recherche contractuels (ORC) ont accru leur contrôle sur les essais cliniques, auxquels les universitaires participent moins.
- Une pression s'exerce pour mettre les médicaments rapidement sur le marché et agrandir les marchés.
- Une pression s'exerce pour utiliser les mécanismes du marché pour recruter des sujets, ce qui comporte un désavantage pour la recherche qui n'est pas parrainée par l'industrie.
- La recherche devient un élément d'un processus de commercialisation complexe. Les ORC, les entreprises de communication et d'éducation médicales sont de plus en plus achetées par d'importantes agences de publicité pharmaceutique, ce qui accroît les préoccupations au sujet du manque d'indépendance de la recherche scientifique et de la promotion sélective des résultats de la recherche.

- La rédaction anonyme augmente. Selon une étude publiée dans JAMA, près de 10 % de la documentation médicale est rédigée par des collaborateurs anonymes. Bon nombre de ces articles sont publiés dans des journaux de très bonne réputation, ce qui leur confère un impact plus fort que les articles qui ne sont pas parrainés par l'industrie.
- L'industrie exerce de plus en plus d'influence sur les orientations stratégiques.

Controverses récentes

- Le retrait de Vioxx en 2004, dont la revue *The Lancet* dit qu'il s'agit d'une histoire de commercialisation sauvage par Merck combinée à des épisodes répétés de laisser-faire de la part des organes de réglementation des médicaments.
- La poursuite de New York contre Glaxo-Smithkline par le Attorney General de New York, qui soulève les problèmes de la rédaction anonyme, de l'occultation de données importantes liées à la sécurité et à l'efficacité des médicaments et de la manipulation de la publication d'études.

Défis actuels de la recherche pharmaceutique

L'intégrité de la recherche est manifestement préoccupante. L'industrie contrôle de plus en plus la conception des essais, le choix des sujets, la collecte des données et leur interprétation, l'analyse et la publication des résultats. La pression qui s'exerce pour mettre les médicaments sur le marché peut nuire à la sécurité des sujets de la recherche.

Les pressions du marché peuvent influencer sur les pratiques de recrutement et sur la façon dont les chercheurs se comportent lors d'essais cliniques. Aux États-Unis, les chercheurs reçoivent des incitatifs financiers pour recruter rapidement des malades. La même chose se produit au Canada.

On s'inquiète en général de la sécurité des consommateurs et des malades. La recherche qui étaye l'approbation est-elle suffisamment fiable? Y a-t-il suffisamment de surveillance postérieure à l'approbation des effets secondaires et de la promotion inappropriée? Le manque d'une analyse indépendante appropriée des données de la recherche sape la confiance du public.

Qu'est-ce qui fait contrepoids?

Les mécanismes du marché n'ont pas de contrepoids suffisant. L'industrie a tout intérêt à promouvoir les médicaments et on ne peut attendre d'elle qu'elle s'autocontrôle au point de nuire à ses propres intérêts.

L'examen par le Comité d'éthique de la recherche (CER) a pour objet de protéger les sujets de la recherche. Cependant, il est de plus en plus assujéti à des pressions financières et à des conflits d'intérêts. Il compte de plus en plus sur des CER commerciaux, qui sont des entreprises lucratives faisant partie de l'industrie qu'on leur demande de contrôler. Les institutions universitaires sont de plus en plus tributaires de financements privés et connaissent également des conflits d'intérêts. Ceci s'avère également pour les comités d'éthique de la recherche universitaires.

Organismes de réglementation des médicaments

Les organismes de réglementation des médicaments représentent le plus important contrepoint dont nous disposons à l'heure actuelle. Cependant, ils n'exercent peut-être pas une surveillance détaillée suffisante de la façon dont les études sont effectuées ou de surveillance postcommercialisation. Ils n'établissent pas les priorités pour la mise au point de médicaments, bien qu'ils effectuent des examens de la priorité. Ils ne comparent pas non plus les profils d'efficacité et de sécurité de divers médicaments pour déterminer lesquels devraient recevoir un financement.

Défis pour le système de réglementation

Le système d'examen est surchargé. Il y a une augmentation des demandes d'approbation. On s'inquiète également de la saisie réglementaire. Ceux qui croient en la nécessité d'un examen réglementaire critiquent l'utilisation de droits d'utilisateurs en raison des rapports qu'ils créent et de l'influence qui s'exerce sur les priorités. On insiste également sur la réduction de la durée des examens.

Options stratégiques

Un centre national de mise au point de médicaments pourrait contrôler et favoriser les essais cliniques. Les essais pourraient alors être élaborés dans les centres universitaires ou ailleurs, mais sous le contrôle du centre national. La promotion d'un secteur de la recherche véritablement indépendant, grâce à des subventions gouvernementales appropriées pour la recherche, devrait aider à compenser le fort accent qui est mis sur la recherche commercialisée.

RECHERCHE PHARMACOGÉNOMIQUE : CONFIDENTIALITÉ ET CONSENTEMENT

Yann Joly,
assistant à la recherche, Université de Montréal

Résumé : M. Joly a examiné les exigences en matière de confidentialité de l'information génétique. Il examine les avantages et les désavantages des divers niveaux de confidentialité qui sont utilisés pour protéger les échantillons biologiques. Enfin, il examine si il est vraiment possible d'assurer l'anonymat intégral des échantillons de recherche.

Mauvaise perception de l'information génétique

Trois fausses perceptions influent sur la perception que l'information génétique est différente d'autres genres d'information.

- L'exceptionnalisme génétique : l'hypothèse que la recherche génétique comporte des risques éthiques exceptionnels en raison de sa nature personnelle, familiale et sociale.
- Le déterminisme génétique : la croyance que les génotypes déterminent la maladie sans tenir compte des influences environnementales.
- La surgénéralisation génétique : l'hypothèse que tous les résultats de tests de dépistage génétique auront les mêmes conséquences sociales et psychologique.

Problèmes de confidentialité pour la génétique et la pharmacogénomie

Les problèmes de confidentialité sont-ils différents pour la pharmacogénomie et pour la génétique? D'aucuns font valoir que les risques psychosociaux de la pharmacogénomie sont moindres que dans le cas d'autres tests de dépistage génétique, notamment le dépistage génétique de la maladie ou le dépistage chez les nouveau-nés. D'autres affirment que le génotypage pour la compatibilité des médicaments ne comporte pas de préoccupations éthiques significatives autres que celles associées à la détermination des groupes sanguins.

En 2002, le *Consortium on Pharmacogenomics* a déclaré que la recherche pharmacogénomique exigerait une infrastructure d'information perfectionnée pour protéger les renseignements personnels tout en rendant l'information disponible pour le bien des particuliers et de la société. Il a recommandé que les choix stratégiques prennent en compte la probabilité d'un tort psychosocial pour la pharmacogénétique, plutôt que pour le dépistage génétique en général, indiquant ainsi qu'il pourrait y avoir une différence de risque.

Essais cliniques

La pharmacogénomie fait surgir des questions de protection de la vie privée et de confidentialité au sujet du consentement éclairé pour les essais cliniques. À la suite du génotypage, certains particuliers pourraient être classés comme étant difficiles à traiter, moins profitables à traiter ou plus coûteux à traiter.

À la suite des changements du processus des essais cliniques de médicaments, tous les sujets subiront un dépistage génétique avant d'y participer. Ce dépistage fournit de l'information indiquant si le sujet est un sujet répondant ou non-répondant et pourrait même fournir de l'information sur le risque de maladie.

La pharmacogénomie est-elle différente?

Les tests pour la recherche pharmacogénétique et pharmacogénomique se présentent sous diverses formes. Une partie de la recherche examine les variations génotypiques, une autre l'expression génétique et une autre encore le génotype viral ou tumoral. Par conséquent, la recherche comporte des risques d'information qui, dans certaines circonstances, peuvent être moindres que les risques liés à la recherche génétique pour le gène de la maladie.

L'objectif ne consiste pas à établir une distinction rigide entre l'information génétique à risque élevé et à faible risque. Au lieu de cela, il importe de reconnaître que la pharmacogénomie est parfois définie en termes très généraux de façon à inclure des tests qui produiront des risques d'information différents.

Degrés de confidentialité

Il existe plusieurs degrés de confidentialité pour les échantillons biologiques. Chaque degré comporte ses propres avantages et risques.

- Échantillons identifiés : le chercheur connaît l'identité de la source et peut retourner au dossier médical du sujet à tout moment. L'information peut également profiter à la gestion clinique du sujet. Cependant, de l'information qui pourrait lui nuire pourrait être placée dans le dossier médical du sujet. Le sujet pourrait découvrir des choses qu'il ne veut pas savoir. Des chercheurs peuvent avoir des responsabilités éthiques et juridiques de protéger l'information contre des tierces parties.
- Échantillons à codage simple : on attribue à l'échantillon un code particulier pour la protection des sujets. Le chercheur peut signaler des résultats personnels importants sur le plan clinique aux sujets ou à leur médecin. Les sujets peuvent toujours se retirer de la recherche à tout moment. Cette technique réduit la possibilité de divulgation de renseignements personnels, tout en évitant les désavantages d'une anonymisation permanente.
- Échantillons doublement codés : l'échantillon est doublement protégé au moyen d'un second système de codage. La clé de codage liant les échantillons à l'information du sujet est détenue par une tierce partie. Le chercheur peut demander à la tierce partie qui détient la seconde clé de fournir l'information du dossier médical d'un sujet sans y avoir accès. Cependant, ce système est plus coûteux et plus fastidieux.

- Échantillons anonymisés : tous les identificateurs personnels sont supprimés, ce qui procure une sécurité supplémentaire. Cependant, ce système réduit la valeur de la participation du malade à la recherche pharmacogénomique : le sujet ne peut plus se retirer; il n'est plus possible de retourner les résultats individuels; les autorités de réglementation ne peuvent pas inspecter l'étude pour établir que les données pharmacogénétiques sont corrélées exactement à des sujets particuliers.
- Échantillons anonymes : les échantillons ne comportent aucun lien quel qu'il soit avec l'identité du sujet. Ces échantillons sont extrêmement rares et ne présentent qu'un intérêt marginal pour la science.

Le véritable anonymat est-il possible?

Il n'est pas techniquement réalisable de protéger les renseignements personnels. La documentation récente a déclaré qu'à peine 75 polymorphismes de nucléotide simple (PNS) peuvent identifier un sujet anonyme. Les protocoles de recherche devraient admettre les limites des systèmes de protection de la confidentialité aux participants. Plusieurs organes d'élaboration de politique ont recommandé que le consentement éclairé soit exigé pour tout nouvel échantillon recueilli, même si l'échantillon doit être anonymisé en permanence. Dans la mesure où le processus de consentement n'est pas inutilement complexe, cette exigence ne semble pas représenter un fardeau indu.

S'il est important d'informer le participant au sujet du degré de protection, cette information doit être donnée dans une forme claire et concise, de façon que les sujets puissent véritablement évaluer les avantages et les inconvénients de la méthode choisie.

DÉBAT

Q : M. Joly a déclaré qu'il était possible d'identifier quelqu'un à partir de 75 PNS. Comment cela est-il techniquement possible? Qui voudrait faire cela? Comment ce genre d'histoire d'horreur aide-t-elle le public? Ce concept trace une image déséquilibrée de l'industrie pharmaceutique. Ceux d'entre nous qui travaillent dans l'industrie ont des débats profonds sur l'éthique, et il ne nous viendrait pas à l'idée d'exposer des patients à des risques.

Cette déclaration a été faite dans deux récents articles (Science 2004 et Nature Reviews Drug Discovery 2004). Le Comité consultatif national de la bioéthique a également déclaré que l'anonymisation parfaite n'existe pas. Il peut être avantageux d'informer le public des limitations des techniques de protection de la confidentialité, tout en reconnaissant les avantages de la recherche pharmacogénomique.

L'intention n'était pas de critiquer l'intégrité de l'industrie pharmaceutique. Cependant, il est important que la relation entre l'industrie, les chercheurs et les sujets de la recherche soit fondée sur la transparence et l'honnêteté et par conséquent, toute l'information pertinente (y compris l'information relative à la confidentialité de l'échantillon) doit être divulguée au sujet de la recherche.

Il faut insister davantage sur l'utilisation raisonnable plutôt que sur le consentement éclairé. Une autre solution consisterait à renforcer les lois sur la protection des renseignements personnels ou de restreindre l'accès de tierces parties à l'information génétique.