

Réflexions éthiques sur la médecine personnalisée: l'alliance de la science et de la médecine enfin réalisée?¹

Reflexiones éticas sobre la medicina personalizada: ¿la alianza entre la ciencia y la medicina, realizada por fin?

Marianne Dion-Labrie, M.C. Fortin, M.J. Hébert & H. Doucet²

Résumé

La médecine personnalisée est le dernier courant médical de l'heure et pourrait s'imposer dans la pratique médicale dès 2010. La médecine personnalisée se

¹ Remerciements: Nos remerciements au Groupe de recherche transdisciplinaire, Université de Montréal, sur les prédicteurs de rejet du FRSQ ainsi qu'à cet organisme pour l'octroi d'une bourse de formation au doctorat. <http://www.creum.umontreal.ca>. Document de recherche rendue 21/07/2008. Approuvé le 16/09/2008.

² Dion-Labrie, Marianne. Doctorante au programme de sciences biomédicales option bioéthique, Université de Montréal. Agente de recherche au Groupe de recherche en bioéthique de l'Université de Montréal. Spécialiste en éthique clinique sur le Comité d'éthique clinique de l'Association de Réadaptation en Déficience Physique du Québec. Chargée de cours en bioéthique à l'Université de Montréal. M.A. Bioéthique, Université de Montréal. B.Sc Microbiologie, Université Laval. marianne.dion-labrie@umontreal.ca
Doucet, Hubert. Ph. D. Champs d'expertise. Bioéthique: éthique clinique, éthique de la recherche, épistémologie de la bioéthique, délibération bioéthique, génomique, éthique clinique, euthanasie. Théologie: rapports théologie-bioéthique. Éthique fondamentale: éthique de la responsabilité, personne et dignité. Épistémologie de la bioéthique. hubert.doucet@umontreal.ca

caractérise par l'utilisation de données issues principalement de la génomique afin de choisir des thérapies taillées sur mesure pour chaque patient. Si les grands courants de pensée représentent souvent une révolution par rapport au mode de pensée précédent, ils s'insèrent cependant dans un continuum cherchant à établir l'union entre science et médecine. Les promoteurs de la médecine personnalisée considèrent en réussissant l'alliance en garantissant le devenir d'une médecine efficace et certaine. Malgré les grandes promesses de la médecine personnalisée et ses applications à venir dans différentes spécialités médicales comme la cardiologie et l'oncologie, de nombreux défis et obstacles restent à franchir pour son application réelle en clinique. Il s'avère aussi important d'évaluer de façon éthique et critique cette nouvelle forme de médecine qui se veut à la fois plus scientifique et plus individualisée. D'une part, la réflexion éthique se doit de dépasser les enjeux généralement associés à la génomique et questionner réellement l'apport de nouvelles données scientifiques en médecine. D'autre part, cette réflexion doit aussi faire le point sur le paradoxe de la médecine personnalisée qui tente de se baser sur des données scientifiques solides, certaines et généralisables afin de devenir adaptée à la situation unique et incertaine d'un patient.

Resumen

La medicina personalizada es la última corriente médica del momento y podría imponerse en la práctica médica a partir del 2010. La medicina personalizada se caracteriza por la utilización de datos derivados principalmente de la genómica, con el fin de escoger terapias hechas a la medida para cada paciente. Si bien las grandes corrientes de pensamiento representan, con frecuencia, una revolución con respecto al modo de pensamiento precedente, se insertan, sin embargo, en un continuum que busca establecer la unión entre ciencia y medicina. Los promotores de la medicina personalizada consideran que se logrará la alianza y, al mismo tiempo, se garantizará el devenir de una medicina eficaz y segura. A pesar de las grandes promesas de la medicina personalizada y sus próximas aplicaciones en diferentes especialidades médicas como la cardiología y la oncología, es necesario superar numerosos retos y obstáculos para su aplicación real en clínica. También es importante evaluar de manera ética y crítica esta nueva forma de medicina que pretende ser a la vez más científica y más individualizada. De una parte, la reflexión ética obliga a afrontar los retos generalmente asociados a la genómica y a cuestionar realmente el aporte de nuevos datos científicos a la medicina. De otra parte, esta reflexión también obliga a evaluar la paradoja de la medicina personalizada que intenta fundamentarse sobre datos científicos sólidos, ciertos y generalizables, con el fin de adaptarse a la situación única e incierta de un paciente.

Introduction

Tout au long de l'histoire, des courants de pensée, nombreux et variés, ont orienté le développement de la médecine. Depuis quelques années déjà, un nouveau courant y fait son apparition; il s'agit de la médecine personnalisée. Ce concept peut être interprété de bien des façons. Que signifie-t-il exactement? Et qu'en est-il du terme «personnalisé» qui en constitue l'élément central? Plusieurs sens sont possibles. Pour certains, la médecine personnalisée renvoie spontanément à une démarche de personnalisation des soins médicaux se centrant sur le patient, ses préférences, ses valeurs, ses besoins ou sa perception de la maladie (*Patient-Centered Care*). D'autres y voient un effort supplémentaire d'humanisation des soins en médecine dans le sens du *caring*³, développé particulièrement en sciences infirmières. Le colloque singulier entre le médecin et son patient afin de décider d'une intervention médicale représente une troisième forme d'interprétation de l'expression: c'est le cœur de toute la relation médecin-patient. Il représente en quelque sorte une forme de soins médicaux personnalisés. Enfin, dernière interprétation, les médecins pratiquent déjà une forme de médecine personnalisée, en portant attention à certaines caractéristiques du patient comme l'âge, le sexe et l'origine ethnique (Kalow, 2006, 162) dans leurs décisions. Dans ce sens, le terme de médecine personnalisée est-il un concept novateur ou ne remet-il pas à l'avant-plan une vision de la médecine déjà bien ancrée dans les pratiques?

Au sens où elle est apparue en 1999, (Gurwitz, & Livshits, 2006, 379), l'expression médecine personnalisée est novatrice. Sa définition va dans un tout autre sens que celles proposées ci-dessus et repose avant tout sur une solide base scientifique tout en exprimant clairement le besoin d'augmenter le degré de certitude en médecine.

³ Le *caring* se définit comme «un ensemble de facteurs qui fondent une démarche soignante favorisant soit le développement ou le maintien de la santé, soit une mort paisible. Ces facteurs caritatifs sont étayés à la fois par une philosophie humaniste, qui est la clé de voûte de l'approche soignante, et par un corpus de connaissances scientifiques qui ne cesse de s'accroître. Ils servent de guide structurant pour comprendre le processus thérapeutique interpersonnel qui s'instaure entre l'infirmière et la personne soignée» (Watson, 1998, 10).

La médecine personnalisée

La médecine personnalisée, telle que définie dans la littérature scientifique, tire son origine des nouvelles possibilités offertes par le décryptage du génome humain. Elle signifie avant tout la prescription du meilleur traitement médical possible pour un patient donné, basée sur de l'information issue de la pharmacogénomique⁴ (Jain, 2002, 548). Ainsi, ses fondations reposent sur la pharmacogénomique, la pharmacoprotéomique et le diagnostic moléculaire (Jain, 2002, 299; Thrall, 2004, 615).

Le champ spécifique de la médecine personnalisée est, bien entendu, la thérapeutique, puisque son but réel consiste à décider, pour un patient particulier, d'une thérapie médicale qui assure le maximum d'effets bénéfiques et le minimum d'effets secondaires et de réactions adverses (Fossella, 2006, 1). Les patients recevront donc la meilleure thérapie possible, le meilleur dosage ou la meilleure combinaison de médicaments, basés sur leur profil génétique (Gurwitz, Weizman, & Rehavi, 2003, 122), puisque pour une maladie donnée, les individus ont divers taux de progression de la maladie et de réponse aux médicaments (Ross, & Ginsburg, 2002, 860). La médecine personnalisée s'avère une application directe du paradigme de la pharmacogénomique: le bon médicament à la bonne personne en fonction de ses caractéristiques génétiques.

Par ailleurs, bien que la médecine personnalisée accorde une grande importance aux données génétiques, elle ne s'y résume pas et ne s'avère pas seulement confinée au domaine thérapeutique. En effet, elle vise également à cibler, pour un patient, les interventions médicales, le choix des médicaments et les mesures préventives en fonction de données quantifiables issues de différents domaines, que ce soit génétique, clinique, psychosocial ou autre. Elle permet même de préciser les risques encourus. Cette vision très large de la médecine personnalisée tient ainsi compte de plusieurs dimensions, notamment de la maladie même, de

⁴ La pharmacogénomique se consacre à l'étude de l'ensemble des gènes et de leurs interactions impliqués dans la réponse aux médicaments. Cette discipline scientifique très large englobe la pharmacogénétique, définit classiquement comme l'étude des variations génétiques dans la réponse et le métabolisme d'un médicament. Ces termes sont par ailleurs utilisés conjointement et souvent de façon interchangeable. Quant à la pharmacoprotéomique, elle se consacre à l'étude du rôle et de la fonction des protéines dans la réponse aux médicaments.

l'environnement, des gènes, de la médication et des soins de santé (Fierz, 2004, RA112). Le rêve d'une médecine efficace pour chaque patient, basée sur des preuves scientifiques, devient dès lors à portée de main.

Changements apportés par la médecine personnalisée

L'implantation de la médecine personnalisée changerait assurément l'ensemble du paysage de la recherche pharmaceutique et de la médecine. En effet, le modèle actuel de l'industrie pharmaceutique, soit le modèle *blockbuster* qui consiste à développer des médicaments utilisés par le plus grand nombre possible de patients et pour plusieurs indications risque de risque de s'estomper au profit d'un nouveau modèle consistant à développer des médicaments adaptés au profil biologique et pathologique de chaque patient (Jorgensen, 2008, 55, 59). Quant à la médecine elle-même, la nouvelle approche y apporte encore plus de certitude et de nouvelles données scientifiques. La médecine devient dès lors plus précise, scientifique certaine et efficace. De plus, une grande emphase sera mise sur la prévention puisque la connaissance du profil génétique d'un patient conduira à identifier également certains des facteurs de prédisposition à une maladie. La prévention, basée sur des données génétiques, devient ainsi un nouvel outil médical. Bien que la génétique soit d'ores et déjà implantée en clinique (dépistage génétique et prénatal, conseil génétique, etc.), l'utilisation grandissante d'informations génétiques en médecine accentuerait sa présence. La médecine devient génétique. Ce fait a des conséquences sur la conception que l'on se fait du patient. On attribuera à ce dernier une plus grande responsabilité dans le développement ou non de la maladie et dans la guérison. Le patient possède de l'information scientifique à son sujet et peut même connaître ses propres risques de développer une maladie. Ne lui demandera-t-on pas d'adopter des comportements responsables après la divulgation d'informations scientifiques basées sur son profil génomique.

Applications de la médecine personnalisée

La médecine personnalisée, centrée avant tout sur la thérapeutique, se développe peu à peu dans de nombreuses spécialités médicales, surtout celles qui traitent des maladies complexes ayant une incidence génétique.



Le chef de file en la matière est sans contredit l'oncologie. D'ailleurs, un premier médicament issu de la médecine personnalisée, l'*Herceptin*, est actuellement sur le marché. Ce médicament cible une protéine, HER2, surexprimée dans 25% à 30% des cancers du sein (Reilly, 2002, 72). D'autres médicaments contre le cancer et issus de la pharmacogénomique se trouvent aussi actuellement sur le marché (*Gleevac* pour certaines leucémies et *Rituxan* pour certains lymphomes non hodgkiniens) (Issa, 2007, 55). De plus, de nouvelles informations apportées par la médecine personnalisée à propos du dosage de l'anticoagulant *Warfarin* pourrait permettre l'entrée en vigueur de nouvelles règles concernant ce même dosage afin de rendre ce médicament plus sécuritaire (Issa, 2007, 55).

En plus de l'oncologie, la médecine personnalisée pourrait se développer dans d'autres domaines médicaux. Les nouvelles informations disponibles donneraient plus de certitude quant aux traitements à offrir à chaque patient. C'est par exemple le cas du traitement de l'hypertension, de l'hyperlipidémie, de l'Alzheimer, du diabète, des maladies cardiaques et bien d'autres encore (Jain, 2002, 553-554). De plus, de nombreuses recherches en génomique sont effectuées présentement afin de développer la médecine personnalisée pour les maladies cardiaques (Ginsburg, Donahue, & Newby, 2005). La transplantation d'organes constitue un autre domaine d'application de la médecine personnalisée. Les receveurs d'organes répondent différemment au traitement immunosuppresseur après une greffe d'organes et leur risque immunologique de rejet est également différent (Anglicheau, Legendre, & Thervet, 2004, 311). Une approche de médecine personnalisée pourrait aider à adapter la thérapie immunosuppressive pour chaque patient en fonction de ses caractéristiques génétiques et à prévoir de façon plus certaine le risque immunologique d'un receveur en attente d'une transplantation (Baron et al., 2007). Des recherches se poursuivent afin de déterminer le risque prédictif de rejet d'un organe que ce soit pour une transplantation cardiaque, rénale, hépatique ou pulmonaire.

Avantages et promesses de la médecine personnalisée

Une grande emphase est mise actuellement sur le développement de la médecine personnalisée. Ses principaux promoteurs (chercheurs, méde-

cins cliniciens, compagnies pharmaceutiques, entreprises informatiques, regroupements de patients), réunis en coalition, n'y voient que des avantages nombreux et variés (Abraham, Ginsburg, & Silver, 2005, 345). Pour les patients, il s'agit de mieux cibler les interventions médicales, de réduire les effets secondaires des médicaments et d'éliminer le système d'essais et erreurs pour en trouver le bon dosage. La médecine personnalisée a le potentiel d'augmenter la compliance des patients à leur thérapie en diminuant les effets secondaires d'un médicament, d'améliorer leur santé de façon générale, de détecter précocement l'apparition d'une maladie et d'obtenir une vision globale de la maladie, du pronostic ainsi que des soins requis (Bottinger, 2007, 18; Ginsburg, & McCarthy, 2001, 493; Jain, 2002, 299). Les patients reçoivent ainsi plus d'informations fiables et certaines pour les aider à faire des choix concernant leur santé et les soins requis (Munker, 1999, 127). De plus, la médecine personnalisée permettrait de diminuer les coûts du système de santé (Ginsburg, & McCarthy, 2001, 493) et des médicaments (Jain, 2006, 487). Elle aurait aussi un impact majeur dans le domaine de la recherche pharmaceutique en améliorant la sélection des cibles potentielles pour la découverte de nouveaux médicaments, en réduisant le coût et la durée des essais cliniques et en évitant que des médicaments déjà approuvés soient retirés du marché à cause de leur effet secondaire ou de leur toxicité (Bottinger, 2007, 18; Jain, 2006, 487). Enfin, il ne faut pas oublier que cette nouvelle médecine est plus scientifique et peut fournir de nouvelles données sur la pathogenèse de diverses maladies et la réponse aux médicaments (Jorgensen, 2008, 55).

La médecine personnalisée: Une réalité possible?

De nombreux défis sont associés à la médecine personnalisée afin d'assurer son implantation dans le champ de la médecine actuelle. Il s'avère premièrement difficile d'évaluer concrètement le rapport coût/efficacité de la médecine personnalisée, surtout qu'elle n'est pas encore concrètement implantée en clinique. D'un côté, ce nouveau courant peut réduire les coûts associés aux effets secondaires et à la toxicité des médicaments, ainsi qu'au long processus de recherche pour la mise en marché d'un nouveau médicament. D'un autre côté, les coûts associés à son développement, à l'éducation du personnel médical en ce qui

concerne les tests génétiques, leur administration et leur interprétation peuvent s'avérer importants (Bottinger, 2007, 19). De plus, il faudra également évaluer les coûts de son implantation et de son impact au sein des fragiles systèmes de santé publics, sans créer davantage d'iniquité. Un autre grand défi consiste à développer efficacement cette approche pour les maladies multifactorielles et polygéniques (The Royal Society, 2005, 24). Sur le plan de la recherche, des efforts devront être consacrés à l'identification et à la validation des marqueurs génétiques utilisés en médecine personnalisée, ainsi qu'au développement d'outils informatiques et statistiques pour analyser le résultat de ces mêmes tests au plan individuel (Meyer, & Ginsburg, 2002, 437; Jain, 2002, 556). Enfin, un des grands défis de la médecine personnalisée consiste à responsabiliser les patients à l'utilisation de données génétiques en médecine, à la signification réelle du résultat d'un test génétique ou pharmacogénomique (comme lors de la recherche de gène de prédisposition par exemple qui indique un possible risque de développer une maladie) et à l'importance de la prévention.

En plus de ces défis, plusieurs obstacles restent à franchir afin d'implanter la médecine personnalisée dans la pratique quotidienne de la médecine et de ses nombreuses spécialités. Il existe actuellement plusieurs obstacles majeurs à son utilisation en clinique, notamment l'absence actuelle de tests pharmacogénomiques efficaces et utiles, l'absence de standardisation entre ces mêmes tests, le manque de connaissances des médecins en génétique, la prise en charge ou non des coûts de la médecine personnalisée par les compagnies d'assurance et enfin, le manque de preuves scientifiques sur sa réelle efficacité (Campos-Outcalt, 2007, 624). De plus, le manque d'investissement et d'incitations économiques pourrait aussi constituer un obstacle à son développement (Garrison, & Austin, 2006, 1281).

Dans un autre ordre d'idée, il existe peu de désavantages associés à la médecine personnalisée dans la littérature scientifique actuelle, si ce n'est qu'en ciblant trop les médicaments et les soins, il existerait alors un risque de détourner la médecine et la pharmacie de leur vocation première : celle de trouver et fournir des traitements pour le plus grand nombre (Munker, 1999, 127). Enfin, malgré le but évident de la médecine

personnalisée de développer une plus grande certitude scientifique, ce courant ne sera jamais réellement certain et fiable à 100%. Il existe une trop grande complexité dans la séquence des gènes et leurs interactions tout comme dans leur niveau d'expression (Kalow, 2006, 162).

La médecine personnalisée: quelle révolution?

«Traiter le bon patient avec la bonne dose de la bonne substance thérapeutique a toujours représenté l'idéal d'une médecine efficace et efficiente» [traduction libre] (Paul, & Fangereau, 2006, 1721). Cet idéal est celui même poursuivi par la médecine personnalisée qui tend à amener une plus grande certitude scientifique appliquée aux patients individuels en médecine. Les promoteurs de ce courant considèrent même réussir l'alliance ultime de la science et la médecine. Même si à première vue la médecine personnalisée représente un nouveau paradigme, une révolution par rapport aux courants de pensée précédents, elle s'insère dans un continuum cherchant à établir l'idéal d'une médecine scientifique. Cet idéal, ce besoin de certitude, s'est imposé depuis le 17^{ième} siècle et se poursuit dans les années 2000 avec l'arrivée de la médecine personnalisée. Sous cet angle, ce type de médecine n'est donc pas la grande révolution des soins de santé ou un nouveau rêve à atteindre, mais bel et bien la poursuite de l'ancien.

Première révolution biologique: méthode scientifique et physiologie

Le lien entre science et médecine s'est tissé au cours de trois grandes révolutions. La première a lieu au 17^{ième} siècle et se caractérise par une nouvelle explication des phénomènes vitaux grâce au développement des connaissances en physiologie et en mécanique. D'importants savants et philosophes de l'époque s'en font les instigateurs. Pour Francis Bacon (1560-1626), héraut de la médecine scientifique, la science est un outil, une *merveille naturelle*, qui permet de prolonger la vie et de guérir les maladies (Bacon, 2000, 133). Galilée (1564-1642) introduit l'expérience quantitative en médecine (Grmek, 1990, 67), thème repris par le savant italien Santorio (1561-1636) qui conceptualise les phénomènes physiologiques grâce aux mathématiques et étudie notamment le métabolisme

du corps humain (Dachez, 2004, 429). Pour sa part, le philosophe René Descartes (1596-1650) veut faire de la médecine une science exacte et certaine. Il soutient que tous les mouvements du corps humain obéissent aux lois de la physique. Sa célèbre métaphore de l'homme-machine illustre bien sa position (Aucante, 2006, 39-41). Par ailleurs, la résolution du mystère de la circulation sanguine par le médecin anglais William Harvey (1578-1657) constitue sans contredit le plus important succès de cette première révolution scientifique et médicale. Harvey utilise un véritable raisonnement scientifique, basé sur l'induction, l'expérimentation, l'élaboration d'hypothèses et les lois de la mécanique pour le démontrer. De plus, Harvey met en lumière l'importance de la physiologie et de la dissection anatomique pour percer les mystères de la biologie humaine, ce qui constitue une des grandes caractéristiques de cette époque.

Deuxième révolution scientifique: L'anatomo-pathologie

Après cette première révolution qui introduit la méthode scientifique en médecine, le lien entre science et médecine se resserre. Des expériences sur le corps humain apparaissent nécessaires, le corps devenant de plus en plus objet de science. On tente également de classer et d'étudier les maladies. Mais surtout, le milieu du 18^{ième} siècle voit l'invention de la clinique. Les hôpitaux se développent en Europe et deviennent un terrain propice aux études scientifiques. En effet, regrouper de nombreux malades dans un seul endroit permet d'étudier physiquement les symptômes cliniques de chaque malade, d'effectuer des regroupements, des comparaisons et de pratiquer des dissections (Keel, 2001, 24, 422). Tout le vocabulaire médical change également et devient plus mathématique, plus statistique. La deuxième révolution médicale, celle de l'anatomo-pathologie se met dès lors en place grâce à de grands médecins tels que Bichat, Pinel et Laennec. Le talent de ces cliniciens qui recourent à la dissection et aux comparaisons entre malades leur permet enfin d'identifier le siège des maladies. Ce dernier se situe dans les tissus composant les organes. Les maladies surviennent quand les tissus sont altérés (Keel, 2001, 266). C'est la plus grande découverte de cette seconde révolution. Pasteur et Koch achèvent la démarche amorcée en découvrant le rôle des microbes (virus et bactéries) dans la cause des maladies. Enfin, le 20^{ième} siècle amène enfin le pouvoir de guérir les maladies grâce aux progrès de la thérapeutique.

La découverte de la pénicilline par le docteur anglais Alexander Fleming en 1928 et son utilisation ultérieure en témoignent amplement.

Troisième révolution biologique: la biologie moléculaire

Mais déjà apparaît la troisième révolution biologique: l'arrivée de la biologie moléculaire bouleverse le monde médical. L'ADN devient figure d'icône. La génétique joue un rôle incontournable dans la conservation de la santé et l'apparition des maladies. Des gènes et des facteurs de prédisposition sont identifiés. L'étude des maladies se fait maintenant à l'échelle moléculaire. De vastes projets de recherche, comme le décryptage du génome humain, promettent de grandes avancées médicales. La thérapeutique n'est pas en reste grâce à la pharmacogénomique. Toutes ces découvertes posent ainsi les bases du dernier courant médical de l'heure, soit la médecine personnalisée.

L'idéal scientifique habite donc la médecine depuis le 17^{ième} siècle. Cette évolution de la médecine se caractérise par la continuité du rêve d'une médecine certaine, efficace et scientifique. Même si des changements importants de paradigme apparaissent au cours de cette évolution, l'idéal demeure le même: parvenir à l'alliance de la science et de la médecine, idéal poursuivi, voire atteint, par la médecine personnalisée.

Médecine personnalisée et Evidence-Based Medicine

L'apparition d'un nouveau courant de pensée en médecine peut paraître révolutionnaire par rapport au courant de pensée précédent. Ainsi en est-il de la médecine personnalisée, qui peut représenter une nouveauté par rapport à l'*Evidence-Based Medicine* (EBM).

L'EBM est un type de pensée médicale et scientifique élaboré par des épidémiologistes cliniciens (Cochrane et Sackett). Ce concept s'est rapidement développé depuis le début des années quatre-vingt-dix (Cohen, Stavri, & Hersh, 2004, 36) et connaît une popularité sans précédent. Il vise essentiellement à appliquer les principes de l'épidémiologie dans la pratique médicale et les soins aux patients (Cohen, Stavri, & Hersh, 2004, 35). La définition classique de l'EBM provient de ses fondateurs:

«La médecine basée sur des données probantes constitue l'usage consciencieux, explicite et judicieux des meilleures preuves scientifiques possibles afin de prendre une décision liée aux soins d'un patient individuel. La pratique de l'EBM signifie l'intégration d'une expertise clinique individuelle avec les meilleures évidences cliniques externes fournies pour une recherche systématique» (Traduction libre, Sackett et al., 1996, 71).

L'idée de base de l'EBM repose sur le fait que les décisions médicales concernant les soins à un patient doivent se baser sur les résultats de recherches scientifiques (Bluhm, 2005, 535). Le fondement de sa pratique consiste à améliorer la qualité des soins médicaux grâce à l'identification et la promotion de bonnes pratiques médicales, ainsi que l'élimination des pratiques ou des soins se révélant inefficaces, voire dangereux pour les patients (Akobeng, 2005, 837). L'EBM adopte une approche rigoureuse et scientifique. Elle tend à éliminer les méthodes non systématiques et intuitives (Goldenberg, 2006, 2621).

L'application de l'EBM repose ainsi sur la recherche de preuves, d'évidences médicales visant à justifier les décisions cliniques. Les données probantes, issues de la recherche scientifique, ne possèdent pas toutes le même poids et ne font pas l'objet de la même considération. Il existe une hiérarchisation des évidences dans l'EBM. Les essais cliniques randomisés sont considérés comme méritant le plus haut degré d'évidence scientifique. Ils représentent le standard d'excellence scientifique pour baser en toute confiance une décision clinique (Akobeng, 2005, 840).

Il semble exister de prime abord des différences entre les courants de l'*Evidence-Based Medicine* et de la médecine personnalisée. L'EBM implique l'application de résultats de recherches scientifiques, soit la plupart du temps d'essais cliniques randomisés, à un patient donné en vue de décider des soins médicaux à apporter. Ainsi, elle applique des évidences scientifiques issues d'une population précise ayant participé à un essai clinique. Les résultats obtenus sont ensuite appliqués à un patient individuel, qui n'est pas nécessairement comparable à la population étudiée, qui nécessite des soins médicaux et qui souffre de plusieurs maladies. L'EBM, en se basant sur les résultats d'essais cliniques randomisés d'une population particulière tente ainsi de quantifier le degré de certitude

médicale, obtenue au moyen de preuves fiables et basées, pour la plupart, sur la science.

La médecine personnalisée, quant à elle, suit un cheminement contraire à celui de l'EBM. En effet, ce courant de pensée prend en considération les données scientifiques d'un patient, issues majoritairement de son profil génétique, afin de cibler une décision ou une intervention médicale adaptée à cet individu. La médecine personnalisée se centre essentiellement sur les données scientifiques du patient lui-même. Contrairement à l'EBM qui applique des évidences scientifiques provenant d'une population à un patient donné, la médecine personnalisée part des données fiables et scientifiques du patient lui-même afin de les quantifier et d'obtenir une plus grande certitude. Ces données proviennent d'informations scientifiques sur la maladie du patient, son environnement, son profil génétique en grande majorité, mais également sur ses facteurs de risque et de prédisposition à certaines conditions médicales. Cette méthode vise ainsi à quantifier l'incertitude inhérente à chaque individu afin d'amener une plus grande certitude en médecine, basée encore une fois sur des données scientifiques. La médecine personnalisée requiert malgré tout la mise en place d'études scientifiques impliquant des cohortes d'individus afin de pouvoir effectuer des corrélations entre un profil génétique et la réponse aux médicaments. La différence majeure avec l'EBM consiste en une plus grande comparabilité entre une population ayant participé à une recherche scientifique et un patient donné.

D'un autre côté, le courant de la médecine personnalisée a beaucoup de liens avec de l'EBM. En effet, la définition classique de l'EBM repose sur l'idée que les soins prodigués à un patient doivent se baser sur les meilleures évidences scientifiques possibles. La médecine personnalisée repose également sur ce concept tout en ajoutant de nouvelles preuves issues des récentes recherches en génomique et en pharmacogénomique afin de prendre une décision médicale et ce, toujours pour un patient donné. La médecine personnalisée affermit l'approche basée sur les données probantes afin de combattre et de traiter les maladies chroniques (Reilly, 2002, 73). En amenant de nouvelles preuves provenant de la recherche, ainsi qu'une plus grande certitude scientifique en médecine, la médecine personnalisée s'inscrit à l'intérieur du grand paradigme de l'EBM.

L'EBM et la médecine personnalisée poursuivent le même but, initié avec la première révolution biologique du 17^{ième} siècle: celui d'introduire une plus grande certitude scientifique en médecine. Ces deux courants représentent une continuité, comme tous les autres courants antérieurs de la médecine, afin de finalement réaliser l'alliance de la science avec la médecine et de développer une médecine efficace et complètement scientifique.

Enjeux éthiques et sociaux de la médecine personnalisée

La médecine personnalisée semble représenter la réalisation du rêve d'une médecine efficace, fiable et scientifique. Elle apparaît enfin réussir l'alliance de la science et de la médecine. Malgré tout de nombreux enjeux éthiques et sociaux y sont associés et peuvent venir refroidir l'enthousiasme pour cette grande réussite. La plupart de ces enjeux éthiques sont connus et le plus souvent associés à ceux de la génomique et de la pharmacogénomique. Il en est d'autres cependant qui sont inhérents à la médecine personnalisée elle-même. Nous traiterons les deux types d'enjeux en commençant par les premiers mentionnés.

Il s'agit de prime abord des problèmes éthiques de confidentialité et de respect de la vie privée (Jain, 2002, 553), liés le plus souvent avec l'utilisation de données génétiques. Une protection adéquate, relative à ces deux sujets, est cruciale. De plus, les résultats d'un test pharmacogénomique fournit non seulement de l'information sur la réaction d'un individu à un médicament donné, mais contient également de l'information secondaire sur le pronostic de la maladie, la possibilité que les enfants d'un patient soient atteints de la même maladie, etc. (Netzer, & Biller-Andorno, 2004, 349). Des facteurs de prédisposition à d'autres maladies peuvent aussi être découverts. Il est important de bien gérer cette information secondaire et d'élaborer une stratégie de divulgation des résultats afin d'éviter de créer un tort psychosocial à un patient (Buchanan et al., 2002, 6-7). L'utilisation de données génétiques dans le domaine médical peut également mener à de la discrimination génétique par les assurances ou les employeurs en fonction de la réponse d'un individu à un médicament ou de facteurs de prédisposition. Il s'agit là d'un enjeu éthique classique de la génétique, tout comme la possible stigmatisation

d'une population ayant certaines caractéristiques génétiques (Sutrop, 2004, v). Il ne faut pas non plus oublier que les résultats de pharmacogénomique pour prévoir la réaction d'un individu à un médicament ne sont pas seulement individuels, mais bien souvent partagés par des individus d'une même famille (Hapgood, 2003, 685). La question du droit de savoir ou de ne pas savoir devient ainsi importante. L'éducation et la sensibilisation des patients ainsi que du personnel médical pour faire comprendre aux premiers ce qu'est réellement la médecine personnalisée ou ce que signifie un test pharmacogénomique et ses implications représentent aussi un enjeu éthique majeur (Issa, 2007, 56). Connaître ses facteurs de risque génétique de développer une maladie implique une responsabilité individuelle de la part du patient qui devient le gardien de sa propre santé. Cette responsabilité nécessite un nouveau type de support offert aux patients par les systèmes de soins de santé et encore une fois de l'éducation ainsi que de la formation (Snyderman, & Yoediono, 2006, 9).

D'autres enjeux éthiques sont un peu plus spécifiques à la médecine personnalisée, bien qu'ils ressemblent fortement à ceux associés à la pharmacogénomique. Ils se situent particulièrement au niveau des recherches conduites dans ce domaine. Une des questions centrales concerne le consentement libre et éclairé pour la réalisation des recherches et des tests pharmacogénomiques. La nécessité d'un tel consentement dans un contexte de soins médicaux appelle à la réflexion. Les patients devront-ils signer un formulaire de consentement afin de réaliser des tests pharmacogénomiques? L'échantillon d'ADN fourni pourra-t-il servir à de plus amples recherches et non pas dans le seul cadre de soins médicaux? De plus, la conservation de ces données génétiques nécessite des infrastructures importantes, notamment la création de banques de données, afin de conserver les résultats de recherche (Paul, & Fangereau, 2006, 1724). Ces infrastructures doivent respecter plusieurs normes éthiques concernant la gestion (accès, confidentialité, etc.) de telles banques. La question de la propriété intellectuelle de l'ensemble de ces données constitue aussi un enjeu éthique majeur, tout comme la nécessité d'échanger l'information génétique contenue dans les banques de données entre les chercheurs et les cliniciens (Lunshof, 2006, 187). De façon plus générale, l'ensemble des rapports entre ce qui relève de la recherche scientifique et des soins

médicaux devra également être étudié et explicité. La sélection des participants à ces recherches en pharmacogénomique pose aussi problème. Cette sélection peut se baser sur des critères génétiques de prédisposition pour afin d'obtenir une réponse au médicament testé, ce qui entraîne un biais dans la validité scientifique de la recherche, le ratio risque/bénéfice et la généralisation des résultats (Freund, & Wilfond, 2002, 274).

Plusieurs enjeux éthiques de la médecine personnalisée possèdent une incidence sociale. L'accès équitable à la médecine personnalisée représente un problème éthique de taille, surtout au sein des systèmes de santé publics déjà endettés. De plus, le fait que les médicaments développés ne puissent être disponibles pour tous les patients peut représenter une faille dans l'égalité de cette méthode et un problème éthique en soi (Jorgensen, 2008, 55). L'offre même d'un médicament issu de la médecine personnalisée peut poser problème, surtout si le patient refuse de subir un test de pharmacogénomique, mais désire quand même avoir accès au médicament (The Royal Society, 2005, 37). Cette médecine doit aussi démontrer qu'elle est juste pour tous, même si, à la base, elle implique une catégorisation des individus en fonction de leur marqueur génétique indiquant ou non une réaction positive à un médicament ou à une maladie ou même les deux (Smart, Martin, & Parker, 2004, 324; Mancinelli, Cronin, & Sadee, 2000, 2). La médecine personnalisée possède même un synonyme, celui de médecine stratifiée. En effet, comme ce courant implique une catégorisation des individus ou des patients en différents groupes biologiques et génétiques (Jorgensen, 2008, 60), elle devient ainsi stratifiée. Cette catégorisation des individus risque de créer de nouvelles inégalités. Certains groupes pourraient avoir un accès réduit à de nouvelles thérapies selon leur génotype. D'autres groupes pourraient être jugés de taille trop petite par les compagnies pharmaceutiques afin qu'elles développent des médicaments adaptés à cette population, créant ainsi non plus des maladies orphelines mais des populations orphelines (Fierz, 2004, RA119). L'utilisation de médicaments spécifiques pour une communauté culturelle pourrait aussi renforcer la notion biologique de la race et du racisme (Smart, Martin, & Parker, 2004, 336). L'idée d'utiliser des catégories basées sur la race et les caractéristiques génétiques est d'ailleurs très controversée en pharmacogénomique (Peterson-Iyer, 2008, 41). Enfin, le développement de cette nouvelle technologie risque

encore une fois de se réaliser uniquement dans les pays industrialisés, renforçant la disparité bien connue entre pays riches et pays en voie de développement pour l'accès aux soins de santé et aux médicaments, donc pour la médecine personnalisée (Prainszack, & Naue, 2006, 349).

Malgré l'abondance des enjeux éthiques identifiés depuis le décryptage du génome humain et associés à la médecine personnalisée, il en existe également quelques-uns mentionnés spécifiquement pour le domaine clinique. Les médecins pourraient se sentir obligés d'offrir des tests de pharmacogénomique à leurs patients en santé dans un but uniquement de prévention et non de décision médicale (Emilien et al., 2000, 414). Par ailleurs, l'information acquise par un test de pharmacogénomique possède un statut particulier selon le *Nuffield Council on Bioethics* et un formulaire de consentement doit être obtenu (Nuffield Council on Bioethics, 2003, 63). Il faut également réfléchir à la problématique des patients à haut risque de ne pas répondre à un traitement précis sans autres alternatives possibles et à toute la question du rôle joué par l'espoir. Ces patients risquent peut-être de ne pas accepter cette étiquette de «non-répondant» au traitement requis (Hapgood, 2003, 686). Quoi faire alors pour ces patients? Enfin, il ne faut jamais oublier que l'information génétique ne doit pas être le seul type d'information utilisé pour fonder une décision clinique. Au contraire, les évidences apportées par la génétique doivent s'utiliser en association avec d'autres informations comme l'histoire familiale et médicale du patient, l'examen clinique et d'autres tests non-génétiques (Frueh, cité dans Meadows, 2005, 12). Finalement, il importe de se demander si les patients veulent réellement de cette nouvelle médecine. Tous veulent-ils connaître de façon fiable et plus certaine leur risque de développer une maladie (Hall, 2003, 16)?

Critique des enjeux éthiques et sociaux de la médecine personnalisée

L'actuelle réflexion sur la médecine personnalisée ne permet pas de pleinement évaluer cette nouvelle approche. La réflexion éthique ne doit pas se satisfaire de reprendre les enjeux liés à la génomique et à la pharmacogénomique, mais doit questionner l'apport des données scientifiques en médecine. Malgré la possibilité qu'offre la médecine personnalisée de préciser

et de quantifier des facteurs de risque individuels, ces derniers ne se transformeront jamais en certitudes. Un risque restera toujours un risque, donc source d'incertitude malgré l'apport de la science. Ainsi, les résultats fiables obtenus en pharmacogénomique représentent bien souvent une probabilité, un facteur de prédisposition, exprimé en pourcentage. Les médecins devront décider du traitement à offrir à leur patient selon des résultats qui donnent certes plus de certitude, mais qui possèdent aussi une incertitude inhérente. Comment par exemple, prendre une décision clinique de donner ou non un médicament à un patient dont le profil génétique exprime qu'il a 30% de chance d'avoir des effets secondaires (Buchanan et al., 2002, 13)? La médecine personnalisée, par les résultats qu'elle procure, possède un degré d'incertitude considérable, malgré de nouvelles évidences tangibles, solides et scientifiques (Bottinger, 2007, 15). Il faudra aussi déterminer un seuil du niveau de risque acceptable pour certaines interventions ou traitements thérapeutiques. L'application même de la biologie moléculaire en médecine est incertaine. En effet les résultats issus de la pharmacogénomique se basent souvent sur des catégories d'individus, donc sont incertains lorsqu'on les applique à un seul. Inhérente à la médecine, l'incertitude qui représente une de ses caractéristiques centrales, va demeurer, malgré l'arrivée de la médecine personnalisée et d'une plus grande scientificité.

La médecine personnalisée constitue aussi un grand paradoxe pour la médecine contemporaine: c'est en se faisant la plus scientifique et objective possible que cette médecine veut devenir adaptée à la situation unique de chaque patient. La science actuelle exige rigueur, reproductibilité, généralisation et application des résultats probants à grande échelle. La médecine, quant à elle, s'intéresse à la situation d'un seul individu à la fois, qui est un patient en attente de soins. Pour réussir l'alliance entre ces deux éléments sans perdre l'essence même de la médecine ou de la science, un réel questionnement éthique et critique sur la place exacte du patient au sein de la médecine personnalisée s'impose.

La médecine s'avère déjà en quelque sorte personnalisée car elle se centre avant tout sur le patient, une personne qui appelle à l'aide un professionnel de la santé. De là découle toute la relation médecin-patient. La médecine personnalisée, qui est un courant basé sur la science et l'apport d'une toute nouvelle certitude, se centre également sur le patient. Il en

est le point de départ. Mais ce sont les données scientifiques, quantifiables et certaines du patient qui sont prises en considération. Le patient est-il alors un objet de science ou considéré comme une personne à part entière? La globalité du patient est-elle prise en considération? La médecine personnalisée n'applique pas des résultats d'essais cliniques de population à un patient. Au contraire, elle centre son analyse sur les données génétiques et cliniques du patient. Sauf que la globalité du patient, son mode de vie, ses choix par rapport aux soins, ses conceptions de la santé et de la maladie et non seulement ses données quantifiables acquises par des tests scientifiques doivent aussi être prises en compte, et ce, peu importe l'application du dernier courant de pensée médicale de l'heure. Un patient n'est pas que la somme de ses données scientifiques ou de ses gènes. Il faut éviter le réductionnisme scientifique. Les décisions médicales, le jugement clinique d'un médecin doivent continuer de se fonder sur cette vision holistique du patient et non se réduire au résultat d'un test génétique ou pharmacogénomique (Hapgood, 2003, 686). La prise en compte de la globalité du patient demeure incontournable, malgré l'ajout d'une plus grande scientificité. Elle constitue un apport essentiel à l'humanisme en médecine.

Conclusion

L'implantation de la médecine personnalisée enrichit considérablement la médecine en ciblant les interventions médicales pour chaque patient, en diminuant les effets néfastes des médicaments et en développant l'idée de la prévention. Ce courant ne représente cependant pas une nouveauté en soi, mais bien la continuité du grand idéal moderne de rendre la médecine efficace, scientifique et certaine. Il serait par ailleurs faux de prétendre que se trouve éliminée l'incertitude inhérente à la médecine. Si elle fournit de nouvelles données scientifiques, la médecine personnalisée n'évacue pas le fait qu'un facteur de risque reste toujours un risque avec ou sans évidence scientifique et que le médecin doit porter un jugement clinique.

De plus, l'évaluation éthique de la médecine personnalisée doit dépasser les grands enjeux éthiques connus et identifiés depuis le décryptage du génome humain. Il importe de se questionner sur la place du patient

ainsi que sur le rôle du médecin au cœur de cette nouvelle certitude, tout comme sur le nom même de ce nouveau courant (N'est-il pas plus juste d'utiliser le terme de médecine individualisée au lieu de personnalisée?). L'alliance de la science et de la médecine ne peut faire fi d'une réflexion forte sur la place du patient et le rôle du médecin si la médecine personnalisée veut promouvoir une autre alliance encore plus classique, celle de l'humanisme et de la science.

Bibliographie

- ABRAHAMAS, E., GINSBURG, G. S., & SILVER, M. The Personalized Medicine Coalition: goals and strategies. *American Journal of Pharmacogenomics*, 5(6), 2005. Pp. 345-355.
- AKOBENG, A. K. Principles of evidence based medicine. *Archives of Disease in Childhood*, 90(8), 2005. Pp. 837-840.
- ANGLICHEAU, D., LEGENDRE, C., & THERVET, E. Pharmacogenetics in solid organ transplantation: Present knowledge and future perspectives. *Transplantation (Hagerstown)*, 78(3). August 15, 2004. Pp. 311-315.
- AUCANTE, V. *La philosophie médicale de Descartes*. Paris: Presses Universitaires de France. 2006.
- BACON, F. *La Nouvelle Atlantide*. Paris: GF-Flammarion. 2000.
- BARON, C., SOMOGYI, R., GRELLER, L. D., RINEAU, V., WILKINSON, P., CHO, C. R., et al. (2007). Prediction of graft-versus-host disease in humans by donor gene-expression profiling. *Plos Medicine*, 4(1), 2007. Pp. 69-83.
- BLUHM, R. From hierarchy to network - a richer view of evidence for evidence-based medicine. *Perspectives in Biology & Medicine*, 48(4), 2005. Pp. 535-547.
- BOTTINGER, E. P. Foundations, promises and uncertainties of personalized medicine. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 74(1), 2007. Pp. 15-21.

- BUCHANAN, A., CALIFANO, A., KAHN, J., MCPHERSON, E., ROBERTSON, J., & BRODY, B. Pharmacogenetics: ethical issues and policy options. *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 12(1), 2002. Pp.1-15.
- CAMPOS-OUTCALT, D. Personalized medicine: The promise, the reality. *Journal of Family Practice*, 56(8), 2007. Pp. 621-626.
- COHEN, A. M., STAVRI, P. Z., & HERSH, W. R. A categorization and analysis of the criticisms of Evidence-Based Medicine. *International Journal of Medical Informatics*, 73(1), 2004. Pp. 35-43.
- DACHEZ, R. *Histoire de la médecine de l'Antiquité au XXe siècle*. Paris: Tallandier. 2004.
- EMILIEN, G., PONCHON, M., CALDAS, C., ISACSON, O., & MALO-TEAUX, J. M. Impact of genomics on drug discovery and clinical medicine. *QJM*, 93, 2000. Pp. 391-423.
- FIERZ, W. Challenge of personalized health care: To what extent is medicine already individualized and what are the future trends? *Medical Science Monitor*, 10(5), RA111-RA123. 2004.
- FREUND, C., L., & WILFOND, B. S. Emerging Ethical Issues in Pharmacogenomics: From Research to Clinical Practice. *American Journal of Pharmacogenomics*, 2(4), 2002. Pp. 273-281.
- FOSSELLA, J. A. Genetic structure in human populations: Implications for the personalized medicine value chain. *Personalized Medicine*, 3(1), 2006. Pp. 1-7.
- GARRISON, L. P., & AUSTIN, M. J. F. Linking pharmacogenetics-based diagnostics and drugs for personalized medicine. *Health Affairs*, 25(5), 2006. Pp. 1281-1290.
- GINSBURG, G. S., DONAHUE, M. P., & NEWBY, L. K. Prospects for personalized cardiovascular medicine - The impact of genomics. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(9), 2005. Pp. 1615-1627.
- GINSBURG, G. S., & MCCARTHY, J. J. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends in Biotechnology*, 19(12), 2001. Pp. 491-496.

- GOLDENBERG, M. On evidence and evidence-based medicine: Lessons from the philosophy of science. *Social Science & Medicine*, 62(11), 2006. Pp. 2621-2632.
- GRMEK, M. *La première révolution biologique. Réflexions sur la physiologie et la médecine du XVIIe siècle*. Paris: Payot. 1990.
- GURWITZ, D., & LIVSHITS, G. Personalized medicine Europe: health, genes and society: Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel, June 19-21, 2005. *European Journal of Human Genetics*, 14(3), 2006. Pp. 376-380.
- GURWITZ, D., WEIZMAN, A., & REHAVI, M. Education: Teaching pharmacogenomics to prepare future physicians and researchers for personalized medicine. *Trends in Pharmacological Sciences*, 24(3), 2003. pp. 122-125.
- HALL, J. G. Individualized medicine -- what the genetic revolution will bring to health care in the 21st century *Canadian Family Physician*, 49, 2003. Pp. 12-17.
- HAPGOOD, R. The potential and limitations of personalized medicine in the doctor-patient relationship. *Pharmacogenomics*, 4(6), 2003. Pp. 685-687.
- ISSA, A. M. Personalized Medicine and the Practice of Medicine in the 21st Century. *McGill Journal of Medicine*, 10(1), 2007. Pp. 53-57.
- JAIN, K. K. From molecular diagnostics to personalized medicine. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2(4), 2002. Pp. 299-301.
- JAIN, K. K. Personalized medicine. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, 4(6), 2002. Pp. 548-558.
- JAIN, K. K. Challenges of drug discovery for personalized medicine. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, 8(6), 2006. Pp. 487 - 492.
- JORGENSEN, J. T. From blockbuster medicine to personalized medicine. *Personalized Medicine*, 5(1), 2008. Pp. 55-63.

- KALOW, W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. *Pharmacogenomics Journal*, 6(3), 2006. Pp.16162-16165.
- KEEL, O. *L'avènement de la clinique moderne en Europe. 1750-1885. Politiques, institutions et savoirs.* Montréal: Presses de l'Université de Montréal. 2001.
- MANCINELLI, L., Cronin, M., & Sadee, W. Pharmacogenomics: The promise of personalized medicine. *Aaps Pharmsci*, 2(1).2000.
- MEADOWS, M. Genomics and Personalized Medicine. *FDA Consumer*, 39(6), 2005. Pp. 12-17.
- LUNSHOF, J. E. Personalized medicine: New perspectives - New ethics? *Personalized Medicine*, 3(2), 2006. Pp. 187-194.
- MEYER, J. M., & GINSBURG, G. S. The path to personalized medicine. *Current Opinion in Chemical Biology*, 6(4), 2002. Pp. 434-438.
- MUNKER, T. Pharmacogenomics: Personalized drugs and personalized medicine. *Journal de Pharmacie de Belgique*, 54(5), 1999. Pp. 125-129.
- NETZER, C., & BILLER-ANDRONO, N. Pharmacogenetic testing, informed consent and the problem of secondary information. *Bioethics*, 18(4), 2004. Pp. 344-360.
- NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS. (2003). Pharmacogenetics: Ethical issues. Récupéré le 7 novembre, 2006, de http://www.nuffieldbioethics.org/fileLibrary/pdf/pharmacogenetics_report.pdf.
- PAUL, N. W., & FANGERAU, H. Why should we bother? Ethical and social issues in individualized medicine. *Current Drug Targets*, 7(12), 2006. Pp. 1721-1727.
- PETERSON-IYER, K. Pharmacogenomics, Ethics, and Public Policy. *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 18(1), 2008. Pp. 35-56.
- PRAINSACK, B., & NAUE, U. Relocating health governance: Personalized medicine in times of 'global genes'. *Personalized Medicine*, 3(3), 2006. Pp. 349-355.

- REILLY, P. R. Personalized medicine and pharmacogenetics: new tools for disease management. *Disease Management*, 5(2), 2002. Pp. 69-75.
- ROSS, J. S., & GINSBURG, G. S. Integrating diagnostics and therapeutics: Revolutionizing drug discovery and patient care. *SO - Drug Discovery Today*. 7(16). 15 August, 2002. pp. 859-864.
- SACKETT, D., ROSENBERG, W., GRAY, J. A. M., HAYNES, B., & RICHARDSON, W. S. Evidence-based medicine: What it is and what it isn't. *British medical journal*, 312, 1996. Pp.71-72.
- SMART, A., MARTIN, P., & PARKER, M. Tailored Medicine: Whom will it Fit? The Ethics of Patient and Disease Stratification. *Bioethics*, 18(4), 2004. Pp.322-343.
- SNYDERMAN, R., & YOEDIONO, Z. Prospective care: a personalized, preventative, approach to medicine. *Pharmacogenomics*, 7(1), 2006. 5-9.
- SUTROP, M. Pharmacogenetics: ethical issues *Bioethics*, 18(4), 2004. iii-viii.
- THRALL, J. H. Personalized medicine. *Radiology*, 231(3), 2004. Pp.613-616.
- THE ROYAL SOCIETY. (2005). Personalised medicines: hopes and realities. Récupéré le 12 juillet, 2007, de <http://www.royalsoc.ac.uk/displaypagedoc.asp?id=23244>.
- WATSON, J. *Le caring: Philosophie et science des soins infirmiers*. Paris: Seli Arslan. 1998.