

Dossier : La bioéthique / On Bioethics

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

Catherine Olivier

Volume 2, numéro 2, été 2007

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/1044646ar>

DOI : <https://doi.org/10.7202/1044646ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

Centre de recherche en éthique de l'Université de Montréal

ISSN

1718-9977 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Olivier, C. (2007). Le financement de la haute technologie dans le système de santé : le cas de la pharmacogénomique. *Les ateliers de l'éthique / The Ethics Forum*, 2(2), 15–26. <https://doi.org/10.7202/1044646ar>

Résumé de l'article

L'exercice d'allocation de ressources en santé, relevant du Ministère de la santé, se voit fortement influencé autant par les besoins variés de la population que par les exigences des intervenants en santé. Quel rôle ces différents intérêts peuvent-ils jouer dans l'intégration de nouvelles technologies dans la distribution des soins de santé ? La pharmacogénomique, branche émergente de la pharmacologie intégrant les données issues du projet génome humain au processus de développement du médicament, est perçue comme une technologie qui permettrait de personnaliser la médecine. Son intégration aux processus de développement ou de prescription de médicaments promet de minimiser l'apparition d'effets secondaires néfastes découlant de la prise de médicaments. Serait-il alors judicieux pour le gouvernement du Québec, considérant la conjoncture actuelle d'allocation de ressources, d'investir dans la pharmacogénomique en tant que nouvel outil de développement du médicament ou nouveau mode pronostic de médication pour sa population ? Nous aborderons cette question à l'aide de critères de sélection dictés par Caulfield et ses collaborateurs (2001)[1] pour évaluer la pertinence de l'investissement public dans la mise sur pied d'un test génétique, soit l'acceptabilité, l'utilité, la non-malfaisance et la présence d'un bénéfice clair – à coût raisonnable – pour la population. La génomique avoisinant la génétique, ces facteurs s'avèrent applicables dans notre discussion.

Tous droits réservés © Centre de recherche en éthique de l'Université de Montréal, 2007



Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

Érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>

LE FINANCEMENT DE LA HAUTE TECHNOLOGIE DANS LE SYSTÈME DE SANTÉ: LE CAS DE LA PHARMACOGÉNOMIQUE.

CATHERINE OLIVIER
CANDIDATE AU DOCTORAT, SCIENCES
BIOMÉDICALE, OPTION BIOÉTHIQUE,
UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL.

RÉSUMÉ

L'exercice d'allocation de ressources en santé, relevant du Ministère de la santé, se voit fortement influencé autant par les besoins variés de la population que par les exigences des intervenants en santé. Quel rôle ces différents intérêts peuvent-ils jouer dans l'intégration de nouvelles technologies dans la distribution des soins de santé ? La pharmacogénomique, branche émergente de la pharmacologie intégrant les données issues du projet génome humain au processus de développement du médicament, est perçue comme une technologie qui permettrait de personnaliser la médecine. Son intégration aux processus de développement ou de prescription de médicaments promet de minimiser l'apparition d'effets secondaires néfastes découlant de la prise de médicaments. Serait-il alors judicieux pour le gouvernement du Québec, considérant la conjoncture actuelle d'allocation de ressources, d'investir dans la pharmacogénomique en tant que nouvel outil de développement du médicament ou nouveau mode pronostic de médication pour sa population ? Nous aborderons cette question à l'aide de critères de sélection dictés par Caulfield et ses collaborateurs (2001)[1] pour évaluer la pertinence de l'investissement public dans la mise sur pied d'un test génétique, soit l'acceptabilité, l'utilité, la non-malfaisance et la présence d'un bénéfice clair – à coût raisonnable – pour la population. La génomique avoisinant la génétique, ces facteurs s'avèrent applicables dans notre discussion.

ABSTRACT

Health care resource allocation is a complex governmental task involving political decisions that are bound to be influenced by the various needs of the population and the demands of health professionals. What influence should these different interests have on the integration of new technologies into the health care system? Pharmacogenomics, a new field in the pharmacological sciences that integrates into the drug development process genomic information developed through the Human Genome Project, has been proposed as a technology that promises to make medical practices more personalized. Its integration in drug development or prescription processes could help reduce the risk of adverse drug reactions characteristic of pharmaceutical treatments. Considering the actual allocation of health care resources in Quebec, should the provincial government invest in the integration of pharmacogenomics as a new tool for drug development or drug specification? This question will be addressed using the criteria previously described by Caulfield and colleagues (2001) in order to assess the justification of public financing for genetic testing[1], i.e., moral acceptability, utility, safety and the requirement of a noticeable benefit at an acceptable cost for society. Given the proximity of the fields of genetics and genomics, these criteria are applicable to our discussion.

INTRODUCTION

Afin d'offrir les meilleurs services de santé possibles à leur population, les ministères de la santé se doivent de suivre les innovations dans le domaine médical. Ces innovations peuvent se caractériser par le développement de nouvelles technologies au niveau de l'appareillage utilisé, telle que la robotique ayant permis l'utilisation du robot chirurgical Da Vinci au cours de nombreuses chirurgies à l'hôpital Sacré-Cœur depuis 2003[2], mais aussi par le progrès des sciences biomédicales notamment des biotechnologies. Quel que soit le champ d'origine d'une nouvelle technologie, son intégration dans la pratique médicale s'accompagne généralement d'une augmentation des frais de soins de santé[3]. Ainsi, la décision d'intégrer de nouvelles technologies dans la distribution des soins de santé ne peut être prise à la légère et doit prendre en considération l'ensemble des exigences des acteurs de la santé mais aussi des besoins de la population[4].

Parmi les nouvelles technologies découlant de l'innovation dans les biotechnologies, le dépistage de maladie génétique a révolutionné le traitement et le suivi de plusieurs maladies héréditaires. Le dépistage de maladie génétique à des fins de diagnostic pour des maladies telles que l'anémie falciforme, la myopathie de Duchenne ou la maladie d'Hungtinton figurent parmi les premiers tests génétiques ayant été développés[5]. Aujourd'hui, en plus du dépistage de maladies héréditaires monogéniques, les tests de dépistage génétique sont utilisés afin de déterminer la susceptibilité des individus à développer des maladies complexes, tel que le dépistage des allèles BRCA1 et BRCA2 exprimés dans 5 à 10% des cas de cancer du sein[6]. En fait, il existe actuellement environ 800 différents tests de dépistage génétique pouvant être utilisés à des fins cliniques[7]. Ainsi, le dépistage génétique peut s'effectuer dans une variété de contextes : pour confirmer le diagnostic d'une maladie génétique chez un individu, pour identifier les individus porteurs d'une maladie récessive, pour faire la sélection préimplantatoire des embryons, pour effectuer un diagnostic prénatal d'une maladie génétique chez un fœtus, pour prédire l'existence de facteurs génétiques associés à une maladie génétique chez des individus asymptomatiques ou pour le dépistage d'une susceptibilité chez des individus sains[8]. Chacun de ces types de dépistage génétique se caractérise par ses avantages mais aussi ses implications éthiques et sociales. La considération éthique accompa-

gnant ces tests va du respect de l'autonomie de l'individu jusqu'à l'équité des chances pour l'ensemble des individus d'une même famille ou de la société en général face à la maladie.

Tout comme le dépistage de maladie génétique ou de susceptibilité pour ce type de maladie, le génotypage d'individus à des fins d'études de pharmacogénomique – qui permettrait de cibler les médicaments devant être prescrits aux individus en fonction de leur origine génomique – requiert les mêmes importantes considérations éthiques. Bien qu'il ne soit pas tout à fait défini comment l'information issue d'études de pharmacogénomique pourra être directement utilisée, la transition de l'information génétique à l'information génomique ayant l'avantage de cibler des populations et non des individus spécifiques, promet de faciliter le développement de nouveaux médicaments ou la prescription de médicaments lors de traitements thérapeutiques. Par contre, étant donné que les données de pharmacogénomique se rapportent à l'information génétique d'un ensemble d'individus, les enjeux éthiques entourant l'intégration d'études de pharmacogénomique sont similaires aux enjeux éthiques décrits pour l'utilisation de tests de dépistage génétique. Ces enjeux comprennent le respect de l'individu, la possibilité de stigmatisation ou de discrimination des individus ou des populations, ainsi que les questions de justice sociale et de justice globale relevant notamment de la propriété intellectuelle sur le vivant ou sur les médicaments et de l'accessibilité aux soins de santé[9, 10]. Les questions touchant le respect et la protection de l'individu (ou des individus) face à la stigmatisation et la discrimination se voient généralement réglées en pratique par le respect de la confidentialité des données et/ou de l'information obtenues. Toutefois, lorsqu'il est question d'un groupe d'individus, le respect de la confidentialité peut se voir transcendé par le devoir et la nécessité de disséminer l'information scientifique ce qui complexifie la protection des groupes d'individus ou des populations face à la stigmatisation et à la discrimination. Le passage de l'individuel au populationnel, caractérisant le transfert de l'intérêt biomédical de la génétique à la génomique, entraîne donc l'apparition de nouveaux enjeux éthiques sur lesquels la société devra se pencher.

La pharmacogénomique a été proposée comme une solution à l'important problème de l'apparition d'effets secondaires néfastes (parfois létaux) découlant de la prise de médicaments par les individus. En effet, la prise de médicament lors du traitement de maladies peut entraîner une réponse inattendue chez les individus, que l'on

qualifie d'effets secondaires[11]. Bien qu'il soit reconnu que de tels effets secondaires peuvent toujours survenir, l'apparition d'effets secondaires plus dangereux chez des individus, pouvant aller jusqu'à la mort chez certains, ne constitue pas un événement souhaitable. En promettant de déterminer l'efficacité d'un médicament pour un groupe d'individus en fonction de données génomiques et de cibler la médication adéquate pour chaque individu en fonction de leur appartenance génomique dans le but de minimiser l'apparition d'effets secondaires néfastes, la pharmacogénomique se présente comme la nouvelle technologie qui permettrait de personnaliser la médecine actuelle[12].

L'idée du développement d'une médecine personnalisée séduit la communauté scientifique appartenant au milieu des sciences biomédicales, particulièrement les compagnies pharmaceutiques, qui croit que le facteur prédominant dans la réponse aux médicaments et le développement de maladies chez un individu donné est son matériel génétique[13]. Ainsi, l'intégration d'études de pharmacogénomique, soit dans le but de maximiser le développement de nouveaux médicaments ou dans le but d'orienter la prescription de médicaments aux individus, se voit actuellement proposée par quelques compagnies de biotechnologies ou groupes de recherche en génomique[14], tel qu'illustré par la publication d'un récent article sur le sujet dans Le Devoir[15]. Il s'avère donc primordial que la société et ses représentants officiels se penchent sur les différents enjeux pouvant découler de l'implantation de la pharmacogénomique dans le processus médical régulier. Caulfield et ses collaborateurs (2001) ont établi des critères de sélection visant à déterminer si un test de dépistage génétique doit être fourni à la population canadienne via les fonds publics. Étant donné le parallèle qui peut être établi entre le dépistage génétique et le profilage génomique, nous utiliserons ces mêmes critères de sélection dans le présent article afin de déterminer si l'intégration de la pharmacogénomique dans les processus de développement ou de prescription du médicament doit jouir du financement public au Québec.

Selon Caulfield et ses collaborateurs (2001), afin de justifier le recours à un financement public pour l'incorporation d'un test de dépistage génétique dans la pratique médicale, ce test doit répondre à 5 critères essentiels. Ainsi, il devra être reconnu comme étant moralement acceptable, capable d'identifier un facteur génétique, utile, sans méfait et présentant un bénéfice clair –et à coût raisonnable–

pour la population. Nous tenterons de répondre à la question posée ci-haut en retenant individuellement les quatre critères de sélection applicables au présent exercice, soit l'acceptabilité, l'utilité, la non-malfaisance et le bénéfice clair, tout en analysant les intérêts des différents acteurs dans le domaine de la santé. La pharmacogénomique s'intéressant à la variabilité de l'expression génétique – dictée par les différences au niveau génomique – qui peut influencer la réponse des individus aux médicaments, nous considérons que le critère de sélection concernant l'identification de facteurs génétiques ne s'applique pas au présent exercice parce qu'il n'englobe pas la complexité de cette variabilité génétique mais fait plutôt référence à un facteur génétique spécifique. Il faut noter, par ailleurs, que ces critères peuvent être abordés différemment selon que l'on considère la pharmacogénomique comme nouvel outil de développement du médicament ou comme nouveau mode pronostic de médication.

L'ACCEPTABILITÉ DE LA PHARMACOGÉNOMIQUE

Afin de pouvoir être qualifié de moralement acceptable, un test de dépistage génétique ne doit pas aller à l'encontre des valeurs de la société dans laquelle il est proposé[16]. Ainsi, dans le cas d'une femme désirant avoir un enfant malgré son anomalie génétique la rendant porteuse de la dystrophie musculaire congénitale, il est possible de comprendre que le fait d'avoir recours à un test de dépistage génétique préimplantatoire chez l'embryon peut être considéré comme moralement acceptable pour la société. Par ailleurs, il est généralement convenu dans notre société que la réalisation de tests génétiques préimplantatoire pour choisir la couleur des yeux ou le sexe d'un enfant à venir ne peut être considéré acceptable[1]. L'acceptabilité de la technique repose donc ici sur le fait qu'une action concrète peut être posée dans le but de prémunir d'un mal réel et immédiat affectant sa santé.

Comme les données obtenues lors d'études de pharmacogénomique concernent un groupe d'individus, elles pourront, d'autre part, plus difficilement mener à une action immédiate et concrète pour un individu donné. Effectivement, l'association de données génomiques avec un phénotype précis s'avère excessivement difficile puisqu'elle ne permet pas une contextualisation de l'information obtenue. Comment, alors, peut-on traiter la question de l'acceptabilité de l'intégration de la pharmacogénomique dans les processus de développement et de prescription des médicaments? Il s'avère que dans la

mesure où les études de pharmacogénomique permettent le développement ou la prescription d'un médicament qui peut répondre aux besoins des individus de façon spécifique, éliminant du même coup la possibilité d'apparition d'effets secondaires néfastes chez ceux-ci, cette nouvelle technologie pourrait être considérée comme moralement acceptable. Par contre, afin que la mise en marché d'un médicament ciblant un groupe d'individus d'appartenance génomique donnée puisse être acceptable et juste socialement, il faudrait favoriser le développement en parallèle d'une alternative à ce médicament pour les autres groupes "génomiques" d'individus[14]. C'est-à-dire que les individus appartenant à un groupe présentant une susceptibilité différente au médicament produit devraient pouvoir bénéficier d'un effort de recherche et développement similaire pour le développement d'une alternative adéquate pour eux à ce médicament et ce, même s'ils font partie d'un groupe correspondant à un marché moins lucratif ou à un groupe de pression moins influent, de façon à minimiser les injustices sociales découlant du processus de développement de médicaments.

Ainsi, la pharmacogénomique devra répondre au principe de justice sociale et de justice globale minimale afin de pouvoir être considéré comme moralement acceptable pour la société impliquée. Comme les processus actuels de production et de distribution du médicament sont déjà responsables de l'accroissement des inégalités en matière de santé dans le monde[17], il serait irresponsable de la part d'un gouvernement d'investir dans une technologie dont la principale conséquence serait d'augmenter les injustices sociales au sein de sa population. Il faudra donc s'assurer que la multiplication de médicaments résultant d'une personnalisation de la médecine – suite à l'intégration de la pharmacogénomique dans le processus de développement du médicament – n'entraîne pas une hausse démesurée des coûts pour l'achat de médicaments prescrits. En effet, une augmentation des coûts qui limiterait l'accès d'une partie de la population au traitement médical le plus adéquat pour son génotype invalide la justification d'un financement public de l'incorporation de la pharmacogénomique dans le processus médical régulier. Cette invalidité se situe aux deux niveaux étudiés; en amont lorsqu'il est question du développement de médicaments inaccessibles pour la majorité augmentant le coût individuel et collectif en santé, mais aussi en aval lorsque la prescription de tels médicaments trop dispendieux pour la masse pro-

voque inévitablement l'apparition d'injustices supplémentaires en ce qui a trait à la distribution de la santé.

Par ailleurs, l'association des individus à une prédisposition à certaines maladies ou à une réponse négative à une médication pourrait entraîner une résurgence des notions de races et de racismes dans la société, pouvant directement mener à une stigmatisation ou une discrimination de ces individus par la société ou par les différents acteurs dans le milieu de la santé. Il est reconnu que la mise en évidence des différences chez les individus a tendance à provoquer un certain degré de stigmatisation et de discrimination de ceux-ci par l'ensemble de la société. Ainsi, une des peurs associées à la dissémination de l'information génétique prédisposant à certaines maladies est l'utilisation de ces données par les compagnies d'assurance. On ne peut nier qu'il est probable que les compagnies d'assurance tentent de discriminer les personnes présentant un risque accru de développer une maladie – ou même dans le cas présent de la pharmacogénomique présentant un risque plus élevé d'effets secondaires néfastes pour une médication donnée pour laquelle il n'y aurait pas d'alternative connue – en augmentant leur prime d'assurance vie ou d'assurance médicaments[18]. Afin que l'intégration de tests de pharmacogénomique soit considérée comme moralement acceptable, le gouvernement devra prévoir protéger sa population contre la possibilité de stigmatisation et de discrimination par l'imposition de restrictions quant à la dissémination de l'information obtenue à l'aide de ces tests.

L'UTILITÉ DE LA PHARMACOGÉNOMIQUE

Pour qu'un test génétique puisse être qualifié d'utile, celui-ci doit pouvoir permettre d'influencer le déroulement du diagnostic ou du traitement d'une maladie génétique[8]. Par conséquent, l'utilité des tests de susceptibilité génétique à certaines maladies à développement tardif, surtout lorsqu'il est question de maladies complexes, se voit fortement critiquée. Effectivement, en absence de valeurs médicales directes, il devient difficile de justifier la nécessité de réaliser un test de dépistage génétique[19]. Selon Burke (2002), les tests de susceptibilité aux maladies génétiques ne peuvent servir qu'à titre informatif mais ne possèdent aucune valeur médicale directement applicable – bien qu'ils peuvent mener à un suivi médical plus régulier ou à l'application de mesures préventives par les individus et les profes-

sionnels de la santé – contrairement aux tests de dépistages à des fins de diagnostic de maladies génétiques qui vont mener à l'application d'un traitement immédiat.

Les études de pharmacogénomique s'apparentent davantage aux tests de dépistage de susceptibilités génétiques qu'aux tests de diagnostics. Cette similitude peut s'expliquer par le fait que les études de pharmacogénomique se concentrent sur l'identification de la présence de mutations au sein du génome susceptible d'influencer le développement d'une maladie ou l'efficacité d'une médication[20]. Par contre, il est généralement reconnu que la présence d'une mutation au sein de l'ADN n'est pas garante d'un phénotype prévisible[21]. Ainsi, dans un contexte médical la présence de mutation au sein de l'ADN aura souvent des conséquences imprévisibles puisque toutes les variations dans la séquence du génome, nommés des polymorphismes, ne mènent pas à la modification de l'expression au niveau protéique chez les individus. De plus, l'apparition d'un phénotype associé soit au développement d'une maladie ou à la réponse à certains médicaments peut découler de l'interaction entre diverses protéines ou facteurs génomiques. Cela étant, l'identification d'un polymorphisme dans le contexte d'une réponse à un médicament donné demeure ainsi principalement informative. L'incertitude persistante qui découle de l'identification de ces polymorphismes complexifie donc l'utilisation de ces données génomiques dans le processus de développement mais surtout de prescription du médicament[22]. Une interprétation erronée de données génomiques pouvant s'avérer potentiellement dangereuse pour la santé humaine, le caractère utile de la pharmacogénomique comme mode de développement et de prescription du médicament dépendra donc de la sensibilité et de la spécificité des tests qui seront développés.

Par contre, l'implantation de la pharmacogénomique dans la pratique médicale pourrait être considérée utile dans le contexte pharmaceutique, particulièrement en tant que nouveau mode de développement du médicament. En effet, il est proposé par les scientifiques oeuvrant dans l'industrie pharmaceutique que la pharmacogénomique permettra de réduire de façon considérable le temps et l'investissement nécessaire au développement d'un médicament[23]. En fait, l'utilisation d'études de pharmacogénomique dans les premières phases de développement du médicament aurait pour conséquence de mieux cibler les populations susceptibles de répondre favorablement au médicament en développement. Ainsi, le taux d'échec en phase III de développement des médicaments dû à l'apparition d'effets

secondaires néfastes pour un groupe de population génomiquement incompatible avec le dit médicament en sera grandement diminué. Une telle diminution du taux d'échec faciliterait l'accréditation des médicaments par les organismes de régulations gouvernementaux, comme la Food and Drug Administration ou Santé Canada, et réduirait le coût de développement des médicaments en permettant de réduire la taille des groupes d'individus devant être testés pour leur réponse aux médicaments[24]. Par ailleurs, le fait de diminuer la taille des groupes d'individus participant aux études cliniques pour la mise en marché d'un médicament pourrait avoir comme conséquence de diminuer l'enregistrement des cas d'effets secondaires des dits médicaments chez les individus et ne s'accompagnerait donc pas nécessairement d'une augmentation de la sûreté des médicaments.

En effet, le rôle de la génétique dans la réponse aux médicaments peut varier de 20 à 95% selon les maladies et les individus[25]. En fait, les facteurs pouvant influencer la réponse des individus aux médicaments – et même l'impact de la présence de variations au niveau de leur génome – sont multiples et peuvent moduler le rôle que jouera chacun d'entre eux dans l'organisme. Ces facteurs peuvent être de nature génétique mais aussi environnementale, physiologique, sociale ou peuvent découler d'interactions soit médicamenteuses, ou entre ces différents facteurs. À titre d'exemple, il est généralement reconnu que le sexe constitue un facteur déterminant dans la réponse aux médicaments rendant les femmes plus susceptibles à l'apparition d'effets secondaires néfastes que les hommes[26]. La consommation de médicament constitue donc toujours un danger potentiel pour l'individu puisqu'il est difficile de déterminer qu'elles seront les facteurs parmi ceux mentionnés ci haut qui provoqueront l'apparition d'effets secondaires néfastes.

Les compagnies pharmaceutiques sont tenues d'enregistrer l'apparition d'effets secondaires découlant de la prise de leur médicament. La majeure partie des effets secondaires d'un médicament se voit enregistrer au cours des essais cliniques caractérisant les différentes phases de développement du médicament (phase I à III) [27], mais aussi lors du suivi de la phase de mise en marché (phase IV). Ainsi, une mise en marché plus rapide des médicaments entraînera inévitablement un déplacement temporel du suivi et de l'enregistrement des effets secondaires des médicaments vers la phase IV et un transfert de la responsabilité d'effectuer les déclarations des effets secondaires aux médecins, pharmaciens et patients; ce qui est sus-

ceptible de diminuer le nombre de cas d'effets secondaires rapportés[27]. Effectivement, nombres d'effets secondaires découlant de la prise de médicaments pourraient se voir assimiler à la progression de la maladie chez l'individu par les patients et les professionnels de la santé et ne seraient, par conséquent, pas déclarer par ceux-ci. D'ailleurs, une étude réalisée en 1993 avait permis de démontrer que, malgré la déclaration de réactions non désirées découlant de la prise de médicament par des patients dans un hôpital britannique, les médecins n'enregistraient que rarement ces réactions en tant qu'effets secondaires dans le dossier médical de leurs patients[28]. Dix ans plus tard, la situation ne semblait pas avoir changé puisqu'une situation similaire a pu être décelée à propos de l'utilisation d'anti-dépresseurs[29] qui depuis a été associé avec une augmentation des risques de suicide chez les patients[30]. De plus, ce phénomène de manquement au report d'effets secondaires dû à la prise de médicament est d'autant plus susceptible de survenir dans le cas de médicaments vendus sans ordonnances, ce parce qu'il repose sur la détection d'effets secondaires néfastes par les pharmaciens ou les patients n'ayant pas nécessairement le bagage de connaissances médicales leurs permettant de les déceler. Dans cette éventualité, la distribution de médicaments sans ordonnances en fonction de caractéristiques génomiques des individus pourrait s'avérer dangereuse pour la population.

ARTICLES

20

ARTICLES

LA NON-MALFAISANCE DE LA PHARMACOGÉNOMIQUE

La question de la sûreté des médicaments porte la réflexion vers le troisième critère de sélection que devrait respecter l'implantation de la pharmacogénomique dans les processus de développement et de prescription du médicament afin de bénéficier d'un financement public, soit la non-malfaisance. Effectivement, la non-malfaisance se réfère à l'absence de mal provoqué à autrui. Elle est donc souvent associée au principe de bioéthique de bienfaisance[31]. Ce critère de sélection fait appel à la notion du respect de la vie et de la qualité de cette vie. Ainsi, une technologie – ou l'application de celle-ci – qui ne respecterait pas la vie ou la qualité de vie des individus ciblée par elle, et ce en provoquant un certain mal chez ceux-ci, ne pourrait être considérée comme adéquate pour une société. Par exemple, en provoquant une augmentation des coûts des médicaments par la multiplication des produits sur le marché, le recours à des études de pharmacogénomique pourrait avoir comme résultat de diminuer la qualité de vie des individus en réduisant leur accès aux soins. Le rôle

des gouvernements étant de protéger leur population, il serait donc injustifié pour le Ministère de la santé d'investir dans une technologie ayant le potentiel de brimer ses individus. Les notions de bien et de mal étant variables en fonction des personnes concernées, il faut donc déterminer dans quelle mesure l'application d'une technologie comme la pharmacogénomique peut respecter le principe de non-malfaisance pour l'ensemble des acteurs en santé.

Du point de vue des compagnies pharmaceutiques et de biotechnologie, l'implantation de cette technologie dans le processus médical régulier respecterait le principe de non-malfaisance puisque le recours de façon courante aux études de pharmacogénomique multiplierait la demande pour ce types de services offerts par les compagnies de biotechnologie, tant lors du développement de nouveau médicament (profilage génomique) que lors de la prescription de médicaments (tests dépistage génomique), rendant par là même ces compagnies économiquement viables. Comme le domaine de la biotechnologie est un domaine d'importance sur le marché du travail québécois, la justification de leur existence par la demande publique aurait des retombées positives pour l'ensemble de la société[15]. En fait, le Canada se classerait au second rang mondial dans le domaine des biotechnologies justifiant que le gouvernement avantage l'investissement dans ce domaine[32]. De plus, le ciblage de la médication en fonction des données génomiques d'une population permettrait de maximiser l'utilisation de médicaments, en développement ou sur le marché, en augmentant la tolérance des individus et la durée de vie de certains médicaments[24].

Ajoutons que dans la mesure où l'utilisation de tests de pharmacogénomique tiendrait la promesse de personnaliser la médecine et d'éliminer des effets secondaires néfastes découlant de la prise de médicaments par les individus, celle-ci concorderait avec le principe de non-malfaisance envers la population québécoise. Par contre, il est pratiquement impossible de garantir que la prise de médicament pourrait être exempte de tous risques. Ainsi, une fausse représentation de sûreté des médicaments résultant d'une personnalisation de la médication, se voyant dès lors prescrite en fonction d'une appartenance génomique, pourrait avoir des effets néfastes pour la population. En effet, un sentiment indu de sécurité chez les individus face au danger potentiel inhérent à toute prise de médicament pourrait entraîner une augmentation de l'ordonnance de médicaments par les médecins et conséquemment de la consommation des médicaments par la popu-

lation. Étant donné que la réponse aux médicaments par les individus est aussi modulée par un ensemble de facteurs environnementaux, sociaux, physiologiques et par des interactions médicamenteuses possibles, il est difficile de prédire de façon précise quelle sera la réponse d'un individu à un médicament[33]. Cette dernière observation est d'autant plus véridique que la réponse d'un même individu à un médicament donné peut varier dans le temps. Ainsi, la personnalisation de la médecine pourrait avoir des conséquences n'ayant pas été envisagées par la communauté scientifique du milieu biomédical, accentuant le danger ayant trait à la prise de médicaments en créant un faux sentiment de sécurité face aux médicaments chez la population et les médecins les prescrivant.

LE BÉNÉFICE CLAIR – À COÛT RAISONNABLE – APPORTÉ PAR LA PHARMACOGÉNOMIQUE

Le dernier critère de sélection auquel l'implantation de la pharmacogénomique dans le processus de développement et de prescription du médicament devrait répondre pour pouvoir bénéficier d'un financement public est qu'elle se doit d'apporter un bénéfice clair pour la population et à coût raisonnable pour la société. Au cours des points précédents certains bénéfices de cette nouvelle technologie ont été exposés. Nous avons vu que le recours aux tests de pharmacogénomique pour le développement de nouveaux médicaments ou la prescription de médicaments pourrait permettre de personnaliser la pratique de la médecine. Or, on associe souvent une minimisation de l'apparition d'effets secondaires néfastes découlant de la prise de médicament à la personnalisation de la médecine. Sachant que ces effets secondaires sont responsables d'un fort taux de morbidité et de mortalité, allant jusqu'à 106 000 décès et plus de 2 millions d'hospitalisations par années aux États-Unis[34], une personnalisation de la médecine paraît souhaitable pour la société. Les données de Santé Canada confirment qu'il y aurait eu, au Canada, au-delà de 10 000 cas d'effets secondaires importants rapportés en 2004 dont 4% aurait mené à des décès. La société pourrait donc tirer un bénéfice clair de l'application de cette personnalisation de la médecine. Mais, combien coûterait à la société l'inclusion des tests de pharmacogénomique dans le processus de développement et de prescription des médicaments ?

La mise en évidence de la présence de polymorphismes au sein du génome des individus pour une région donnée a permis le développement de la pharmacogénomique. Le type de polymorphisme le

plus commun au sein du génome se caractérise par la présence d'une variabilité affectant un nucléotide unique dans la séquence génomique donnée (SNP)[35]. Tel que mentionné précédemment, ces mutations pouvant se trouver ou non dans une séquence codant pour une protéine vont donc avoir un effet variable sur l'expression des gènes des individus. Comme les polymorphismes localisés dans une même région génomique peuvent être transmis en bloc de génération en génération, un projet d'identification et de séquençage de l'ensemble des SNP chez l'humain (projet HapMap) a été lancé en parallèle au projet de séquençage du génome humain[36]. La caractérisation des SNP identifiés par le projet HapMap a pour but de fournir une banque de marqueurs génomiques qui faciliterait le séquençage de région génomique pour l'identification de polymorphismes pouvant être associé avec une maladie donnée ou la réponse à un médicament donné[37]. Ces SNP marqueurs sont utilisés afin de repérer notre positionnement physique sur le génome lors du séquençage de région génomique. Ainsi, pour séquencer un polymorphisme unique il est nécessaire de réaliser le séquençage d'une région génomique comprenant des centaines de nucléotides.

Le coût évalué pour le séquençage d'un polymorphisme unique se situait à 3\$ en 2001 mais devrait pouvoir être optimisé à 5¢/polymorphisme d'ici 2010[24]. Par contre, il faut noter que même à un coût minimal de 1¢/polymorphisme, le séquençage d'un nombre de 100 000 polymorphismes pour un individu représente un coût de 1000\$. Comme il a été estimé qu'afin de pouvoir réaliser des associations génomiques il est nécessaire de séquencer 100 000 polymorphismes par individu, ce coût est représentatif de la réalité pouvant se présenter lors du développement de nouveaux médicaments[38]. Par ailleurs, le coût de génotypage d'une région donnée, comprenant quelques marqueurs génomiques permettant la mise en évidence de polymorphismes chez un individu, s'établirait actuellement entre 500\$ et 2000\$ en fonction de la taille de la région génomique devant être étudiée pour une maladie ou une médication donnée[14]. Sachant que de tels coûts pourraient être nécessaires pour chaque individu nécessitant la prescription de médicament, il est possible d'imaginer que l'implantation de cette technologie dans le processus de prescription de médicament pourrait rapidement engendrer une augmentation importante des coûts en soins de santé. Par contre, puisque les études de pharmacogénomique pourraient dans certains cas réduire la quantité de médicaments devant être consommés par un individu et,

conséquemment, les coûts reliés à la médication – comme dans le cas des personnes souffrant de troubles cardiaques ou de cancer qui se voient prescrire plusieurs médicaments afin de stabiliser leur état de santé – le recours à cette technologie pourrait alors s’avérer bénéfique pour ceux-ci.

Considérant que le développement de médicament basé sur une appartenance à un groupe génomiquement défini aura certainement pour effet – tel que vu précédemment – de multiplier la quantité de médicaments en développement[39], il est possible d’envisager que cette multiplication des produits entraînerait une augmentation de la compétition dans le marché pharmaceutique, ce qui pourrait s’avérer à court terme bénéfique pour le consommateur qui verrait les prix des médicaments déjà sur le marché diminué. Par contre, il est plus réaliste – sachant qu’un coût d’environ 300 millions\$ est associé au développement et à la mise en marché d’un nouveau médicament – d’envisager que la multiplication des médicaments en développement entraînera probablement des coûts de vente élevés pour les nouveaux médicaments lors de leur mise en marché afin d’assurer une rentabilité aux compagnies ayant investi dans leur développement. Une telle augmentation des coûts aura donc, à moyen terme, comme conséquence d’accentuer les difficultés d’accès aux nouveaux médicaments dans les populations pauvres, et ce autant au Québec que dans les pays en voie de développement. Comme il est difficile de faire admettre un nouveau médicament sur la liste des médicaments couverts par les assurances – ou sur la liste des médicaments essentiels pour les pays en voie de développement – il est probable que lors de la mise en marché de médicaments ciblant un groupe d’individus d’appartenance génomique donnée leurs coûts les rendent inaccessibles pour une bonne proportion de la population.

La question qu’y se pose alors est : serait-il justifiable de favoriser une augmentation des coûts associés aux médicaments tout simplement pour augmenter la quantité de médicaments permettant de cibler une même maladie ? Actuellement, l’industrie pharmaceutique se caractérise par le développement de nouveaux médicaments ciblant les mêmes problèmes médicaux (« me-too drugs ») dans le but précis de maximiser les profits des compagnies via la protection offerte par l’attribution de nouveaux brevets sur ces produits permettant aux compagnies pharmaceutiques de prolonger leur exclusivité de distribution sur le marché, mais augmentant du même coup les inégalités sociales relatives à l’accessibilité aux soins de santé[40]. D’ailleurs,

l’attribution de brevets par les gouvernements aux compagnies pharmaceutiques pour de nouveaux médicaments constitue une excellente opportunité pour ce dernier d’exercer un pouvoir sur la médication offerte à sa population. Au Canada et au Québec les médicaments étant en partie couverts par les fonds publics, il serait dans l’intérêt du gouvernement – et de la population – de promouvoir le développement de nouveaux médicaments avantageux pour tous, soit par leur rentabilité ou leur caractère innovateur. Ainsi, sachant que l’intégration de tests de pharmacogénomique dans le processus de développement du médicament aura pour résultat de faciliter la production des « me-too drugs », le gouvernement québécois devrait émettre des conditions de production de médicament permettant d’augmenter l’accessibilité aux médicaments découlant de cette technologie s’il désire s’embarquer dans l’aventure génomique.

RECOMMANDATIONS ET CONCLUSION

Malgré la promesse d’un avantage médical pouvant résulter de l’intégration de tests de pharmacogénomique dans les processus de développement et de prescription du médicament, il semblerait que cette technologie ne rencontre pas présentement les critères de sélection justifiant un financement public tel qu’énoncé par Caulfield et ses collaborateurs[1]. Effectivement, le recours à ces tests de pharmacogénomique ne rencontre pas le critère d’acceptabilité puisqu’il pourrait en découler un accroissement des injustices sociales en santé, ainsi qu’une possibilité de stigmatisation ou de discrimination des individus – ou des populations – identifiés comme potentiellement prédisposés à certaines maladies ou à l’apparition d’effets secondaires néfastes lors de traitements médicaux.

D’autre part, bien que l’intégration de tests de pharmacogénomique dans le processus médical régulier puisse s’avérer utile pour les compagnies pharmaceutiques et de biotechnologie principalement dans le processus de développement de nouveaux médicaments, son utilité potentielle pour la population en général notamment lors du pronostic de médication pour un traitement thérapeutique demeure incertaine. Cette incertitude a deux origines, la première étant le caractère imprévisible de l’expression phénotypique d’un polymorphisme et la seconde étant la complexité génique des maladies communes. Ces deux phénomènes constituent la principale barrière à l’intégration de la pharmacogénomique dans le processus de développement du médicament[41]. En fait, puisque l’expression des polymorphis-

mes est imprévisible et que les maladies communes sont souvent associées à de multiples gènes, l'utilisation de cette technologie – basée sur des données génomiques – dans le développement de nouveaux médicaments pourrait porter atteinte à la sécurité des individus en augmentant indûment leur confiance et celle des médecins face à la prise de médicament dans un contexte de médecine personnalisée. Cette technologie, en créant un sentiment de sécurité biaisé face aux médicaments qui se verraient prescrits, pourrait ainsi entraîner l'apparition d'effets secondaires néfastes chez un plus grand nombre d'individus. Une telle atteinte à la sécurité des individus nous révèle que l'implantation de la pharmacogénomique ne permettrait par conséquent pas de répondre au troisième critère de sélection décrit par Caulfield et ses collaborateurs en 2001, la non-malfaisance.

Avec l'intégration de la pharmacogénomique dans le processus médical, on assisterait donc à un transfert de la problématique du manque de spécificité des médicaments «Blockbusters» à une problématique d'une trop grande spécificité des nouveaux médicaments ciblant un groupe d'appartenance génomique réduisant les possibilités de leur distribution. Il faudra donc que les compagnies pharmaceutiques multiplient les efforts afin de développer des médicaments pouvant répondre à la panoplie de réalités génomiques, multipliant du même coup la quantité de médicaments disponibles sur le marché. Bien que l'implantation de tests de pharmacogénomique dans les processus de développement et de prescription du médicament pourrait s'avérer dès lors économiquement bénéfique pour les industries pharmaceutique et biotechnologique via un accroissement de leur part de marché, elle pourrait se traduire par une augmentation de la prescription de médicaments par les médecins et conséquemment une augmentation des coûts des soins de santé pour la société. Dans l'éventualité où l'implantation de cette nouvelle technologie provoquerait la multiplication des médicaments présents sur le marché et une augmentation de la prescription de médicaments par les médecins, il n'est donc pas clair que celle-ci représenterait un bénéfice pour l'ensemble de la société.

En fait, la multiplication de médicaments visant une même maladie pourrait avoir comme conséquence d'augmenter le coût de ces médicaments et de diminuer l'accessibilité aux médicaments pour les populations pauvres. Ainsi, afin de représenter un bénéfice clair pour

la société, il faudrait que les nouveaux médicaments issus de la pharmacogénomique entraînent réellement une diminution importante des effets secondaires néfastes chez les individus ou qu'ils permettent de diminuer la charge physiologique et économique des individus souffrant de maladies chroniques en diminuant la quantité de médicaments devant leurs être prescrits. De plus, l'intégration de cette nouvelle technologie coûtant au bas mot – et uniquement pour le profilage génomique – un minimum de 1000\$ par individu, elle s'avère représenter encore un investissement trop important pour un Ministère de la santé dont la plus grande partie de la population ne souffrent pas de maladies chroniques nécessitant un investissement excessif dans les médicaments.

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

De plus, sachant que le gouvernement du Québec vient d'annoncer le dégel des coûts des médicaments couverts par le régime public d'assurance mais ne couvrira pas des hausses de coûts supérieures au taux d'inflation (environ 2% pour 2007), il est possible de prévoir qu'une hausse des coûts des médicaments devra être pris en charge par les consommateurs[41]. Ainsi, un contrôle des prix des nouveaux médicaments devrait être mis en place par le gouvernement pour garantir à la population une meilleure accessibilité aux nouveaux médicaments. Afin de minimiser la hausse potentielle des coûts des nouveaux médicaments développés pour des maladies déjà soignées avec des médicaments existants, un contrôle accru des droits de propriété intellectuelle attribués pourrait être mis sur pied. Notamment,

un effort pourrait être fourni qui stimulerait le développement de médicament pour les populations ou les maladies n'étant pas ciblées dans le contexte présent de médication.

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

REMERCIEMENTS

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

ARTICLES

24

ARTICLES

BIBLIOGRAPHIE

1. Caulfield, T.A., M.M. Burgess, and B. Williams-Jones, *et al.*, *Providing genetic testing through the private sector: A view from Canada*. ISUMA: Canadian Journal of Policy Research 2001. **2**(3): p. 72-81.
2. Baril, D., *Un robot chirurgical révolutionnaire. Le premier robot chirurgical Da Vinci au Canada est entré en fonction à l'Hôpital du Sacré-Cœur* Forum, 2003(30 Avril).
3. Bodenheimer, T., *High and Rising Health Care Costs. Part 3: The Role of Health Care Providers*. Ann Intern Med, 2005. **142**(12_Part_1): p. 996-1002.
4. Lehoux, P. and B. Williams-Jones, *Mapping the integration of social and ethical issues in health technology assessment*. Intl. J. of technology assessment in health care, 2007. **23**(1): p. 1-8.
5. McCabe, E.R., *Genetic screening for the next decade: application of present and new technologies*. Yale J Biol Med 1991. **64**(1): p. 9-14.
6. Williams-Jones, B. and V. Ozdemir, *Challenges for Corporate Ethics in Marketing Genetic Tests*. Journal of Business Ethics 2007 **Advance online publication**: DOI: **10.1007/s10551-006-9299-7**.
7. Bioethics Advisory Committee, *Genetic testing and genetic research*. 2005: Singapore.
8. *Genetic testing and screening in the age of genomic medicine*, The New York state task force on life and law, Editor. 2000: Albany, NY. p. 1-47.
9. Moldrup, C., *Medical technology assessment of the ethical, social, and legal implications of pharmacogenomics. A research proposal for an Internet Citizen Jury*. Intl. J. of technology assessment in health care, 2002. **18**(3): p. 728-732.
10. Lagay, F., *Pharmacogenomics: Revolution in a Bottle?* 2003, <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/7459.html>.
11. Nebert, D.W., *Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist?* Clinical Genetics, 1999. **56**: p. 247-258.
12. Guttmacher, A.E. and F.S. Collins, *Realizing the promise of genomics in biomedical research*. JAMA, 2005. **294**(11): p. 1399-1402.
13. Gwynne, P. and G. Heebner, *Pharmacogenomics: The path toward personalized medicine*. Science, 2006.
14. Phillips, M., *Pharmacogenomics: Advanced healthcare for the future*. 2006: Université de Montréal, Département de pharmacie.
15. Lafleur, C., *Génomique- Le futur est parmi nous*. Le Devoir, 2006.
16. Calnan, M., D. Montaner, and R. Horne, *How acceptable are innovative health-care technologies? A survey of public beliefs and attitudes in England and Wales*. Social Science & Medicine, 2005. **60**: p. 1937-1948.
17. Reich, M.R., *The global drug gap*. Science, 2000. **287**: p. 1979-1981.
18. Knoppers, B.M., *et al.*, *Réflexion sur la génétique et l'assurance vie au Canada*. Canadian Medical Association Journal, 2004. **170**(9).
19. Burke, W., *Genetic testing; a review*. New England Journal of Medicine, 2002. **347**(23): p. 1867-1875.
20. Roses, A.D., *Genome-based pharmacogenetics and the pharmaceutical industry*. Nature Reviews- Drug Discovery, 2002. **1**: p. 541-549.
21. Hubbard, R. and R.C. Lewontin, *Pitfalls of genetic testing*. 1996. **334**(18): p. 1192-1194.
22. Gill, M. and T. Richards, *Meeting the challenge of genetic advance*. BMJ, 1998. **316**(7131): p. 570-.
23. Marshall, A., *Getting the right drug into the right patient*. Nature Biotechnology, 1997. **15**: p. 1249-1252.
24. Thompson, J. and J. Meyer, *Pharmacogenomics: Myths, misconceptions, and unanswered questions*. icspub, 2001. **Editor's Page**: p. 5-6.
25. Evans, W.E. and H.L. McLeod, *Pharmacogenomics- Drug disposition, drug targets, and side effects*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(6): p. 538-549.
26. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V, *Gender differences in drug responses*. Pharmacol Res. , 2006. **Nov. 6**.
27. Corrigan, O.P., *A risky business: the detection of adverse drug reactions clinical trials and post-marketing exercises* Social Science & Medicine, 2002. **55**(3): p. 497-507.
28. Cook M., Ferner, R.E., *Adverse drug reactions: who is to know?* British Medical Journal, 1993. **307**: p. 481-482.
29. Medawar, C. and A. Herxheimer, *A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine*. International Journal of Risk & Safety in Medicine, 2003. **16**: p. 5-19.
30. Rubino, A., *et al.*, *Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine, and dothiepin: retrospective cohort study*. British Medical Journal, 2006(Dec 12).
31. Durand, G., *Introduction générale à la bioéthique: histoire, concepts et outils*. Fides ed. 1999, Montréal. 208-223.

32. Watson, P., *The biotechnology job outlook in Canada*. Nature Biotechnology, 2001. **19**: p. 489-490.
33. Temple, L.K.F., et al., *Essays on science and society: Defining Disease in the Genomics Era*. Science, 2001. **293**(5531): p. 807-808.
34. Lazarou, J., B.H. Pomeranz, and P.N. Corey, *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. JAMA, 1998. **279**(15): p. 1200-1205.
35. Liggett, S.B., *Pharmacogenetic applications of the Human Genome project*. Nature Medicine, 2001. **7**(3): p. 281-283.
36. The International HapMap Consortium, *The International HapMap Project*. Nature, 2003. **426**: p. 789-796.
37. The International HapMap Consortium, *A haplotype map of the human genome*. Nature, 2005. **437**: p. 1299-1320.
38. Issa, A.M., *Ethical perspectives on pharmacogenomic profiling in the drug development process*. Nature Reviews- Drug Discovery, 2002. **1**: p. 300-308.
39. Coats, A.J.S., *Pharmacogenomics: Hope or Hype?* Intl. J. of Cardiology, 2000. **76**: p. 1-3.
40. Ozdemir, V. and B. Williams-Jones, *Democracy unleashed- Unpacking the tooth fairy in drug industry R&D*. Nature Biotechnology, 2006. **24**(11): p. 1324-1326.
41. Horrobin, D.F., *Innovation in the pharmaceutical industry*. Journal of the Royal Society of Medicine, 2000. **93**: p. 341-345.

ARTICLES

26

ARTICLES