PRINCIPAUX SUJETS DE DISCUSSION ET PRIORITÉS DE RECHERCHE ABORDÉS À L'ATELIER SUR LE SEXE, LES MÉDICAMENTS ET LES GÈNES DES IRSC

Tenu à Montréal le 2 octobre 2015

Canadian Institutes of Health Research
Instituts de recherche en santé du Canada

Contenu

Résumés des principaux sujets de discussion et priorités de recherche 3
Introduction 5
Programme de l'atelier 5

PARTIE IMÉDICAMENTS ET GÈNES : LA PHARMACOGÉNOMIQUE ET SES ÉCUEILS

1 Contexte actuel 7
2 Données génomiques 8
3 Biomarqueurs 8
4 Chromosomes sexuels 9

PARTIE II PRISE EN COMPTE DU GENRE ET DU SEXE EN MÉDECINE PERSONNALISÉE

5 Niveaux de participation 10
6 Variables et biomarqueurs pertinents 12
7 Analyse secondaire et méta-analyse 13
8 Surmonter les obstacles 14

PARTIE III MOTEURS DU CHANGEMENT DANS LES PRATIQUES CLINIQUES ET SCIENTIFIQUES

9 Fondement scientifique nécessaire à l'amélioration de l'efficacité et de l'innocuité 15
10 Du chevet du patient au laboratoire : Approches translationnelles inversées 16
11 Nouveaux outils et pratiques 17
12 Questions éthiques et juridiques, protection des renseignements personnels et autres règlements 18
13 Pharmacoéconomique et obstacles d'ordre pratique 20

PARTIE IV PRIORITÉS DE RECHERCHE DÉSIGNÉES PAR LES PARTICIPANTS

14 Rôle des hormones sexuelles et de l'âge dans les effets indésirables des médicaments 21
15 Application des connaissances et science de la mise en œuvre 21
16 Méthodologie et libre accès aux mégadonnées 22

Liste des participants 23

Résumés des principaux sujets de discussion et priorités de recherche

La médecine personnalisée est une stratégie prometteuse pour stimuler l'efficacité des pharmacothérapies, par l'amélioration des biomarqueurs cliniques et la pharmacogénomique, et par la prise en compte des interactions entre les variables sexuelles et génétiques.

Priorité de recherche n° 1 : Évaluer la pertinence de l'utilisation de la pharmacogénomique (PG) dans le monde réel, à savoir les soins de première ligne

- Nous avons besoin de preuves démontrant que l'utilisation des données PG se traduit par l'amélioration des résultats cliniques et la réduction des effets indésirables
- Il faut améliorer les connaissances de base du public et des professionnels de la santé

Priorité de recherche n° 2 : Intégrer le sexe comme variable en recherche pharmacogénomique et en médecine personnalisée

- Il faut développer la recherche fondamentale et clinique sur l'effet du sexe et des hormones sexuelles sur la PG
- L'effet du sexe et des hormones sexuelles sur la pharmacocinétique/pharmacodynamique demeure mal compris
- Les interactions sexe-médicaments-gènes ne sont pas assez étudiées
- Les résultats des essais cliniques devraient être ventilés selon le sexe, afin de mieux guider la recherche et les pratiques
- La recherche doit tenir compte de l'interaction possible entre l'âge et le sexe, sous l'influence des niveaux d'hormones sexuelles et de la régulation génique à différents stades de la vie
    - Par exemple, nous avons besoin de comprendre comment les variations des niveaux d'hormones sexuelles influent sur l'efficacité, l'innocuité et la toxicité des médicaments chez les adolescents et les adolescentes
- Les interactions sexe-médicaments-gènes doivent être étudiées dans le contexte de la polypharmacie, afin que les résultats soient généralisables aux hommes et aux femmes souffrant de maladies chroniques multiples

Priorité de recherche n° 3 : Reconnaître la complexité de la médecine personnalisée

- Nous avons besoin de recherche tenant compte de cette complexité et ne se limitant pas au modèle réductionniste « une maladie, un médicament »

Priorité de recherche n° 4 : Démonstration de principe et démonstration de valeur

- Nous avons besoin de recherche clinique pragmatique couvrant à la fois l'efficacité et la rentabilité des traitements, afin d'encourager les établissements/systèmes de santé à transformer les soins aux patients et à mettre en œuvre la médecine personnalisée

Priorité de recherche n° 5 : Innovation méthodologique en recherche translationnelle inversée

- Financer la recherche débutant par l'observation de différences de genre/sexe dans des ensembles de données pharmacoépidémiologiques/administratives et/ou les résultats de vastes essais cliniques sur des médicaments, et utiliser ces données pour guider la recherche pharmacogénomique sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments

Priorité de recherche n° 6 : Soutenir la science de la mise en œuvre pour étendre l'utilisation des cliniques de médecine personnalisée au Canada

- Financer la recherche visant à déterminer si la conception et l'utilisation de divers nouveaux logiciels et tests génétiques facilitent la prise de décision clinique

Priorité de recherche n° 7 : Faire participer les intervenants à l'analyse des gains d'efficacité généraux à réaliser dans la prestation des soins de santé lors de la mise en œuvre de la médecine personnalisée

- Par exemple, examiner les économies réalisables si un seul groupe d'essais pouvait guider la prescription de six médicaments différents, à la bonne dose, à la bonne personne

Questions de recherche intrigantes

- Dans le contexte de la SRAP et des modèles d'essais innovateurs, vaudrait-il la peine d'explorer comment recruter plus de femmes dans les essais cliniques?
- Si les hormones sexuelles sont d'importants régulateurs géniques tout au long de la vie, devrions-nous trouver un moyen plus fiable de mesurer les hormones sexuelles en pratique clinique?
- Le Comité consultatif des IRSC sur l'éthique dans les essais cliniques innovateurs devrait-il se pencher sur ces questions?

Question cruciale : Le Canada peut-il être un chef de file dans ce domaine?

La réponse est oui. Le Canada travaille à résoudre les questions éthiques entourant les tests génétiques, et possède un solide noyau de chercheurs en PG. L'ISFH a pris l'initiative de développer les capacités de mesure des interactions médicaments-gènes liées au genre et au sexe. Le RIEM supervise des centres ayant accès à de vastes bases de données administratives. Les provinces et l'ICIS possèdent des bases de données démographiques intégrées explorables. Enfin, le Canada possède déjà des cliniques de médecine personnalisée, et serait capable d'étendre le concept et d'en étudier l'impact sur les résultats cliniques.

Introduction

Des experts de tout le pays se sont réunis le 2 octobre à Montréal dans le cadre de l'atelier *Sexe, médicaments et gènes*, pour discuter de genre/sexe, de pharmacogénomique, de médecine personnalisée et de questions connexes.

Le présent document rapporte en détail les points soulevés par les participants à l'atelier. Les commentaires, tirés de discussions tenues à différents endroits au cours de la journée, ont été regroupés par thèmes.

Programme de l'atelier

2 octobre 2015

8 h 30 – 8 h 45	Mot de bienvenue et introduction *Paul Lasko au nom de Jane Aubin, chef des affaires scientifiques et vice-présidente à la recherche des IRSC*
8 h 45 – 9 h	Survol et but de l'atelier *Cara Tannenbaum, directrice scientifique, Institut de la santé des femmes et des hommes des IRSC*
9 h – 10 h 45	Table ronde et 1re discussion : Connaissances existantes sur les interactions entre les médicaments et les gènes au niveau moléculaire et cellulaire *Chantal Guillemette, professeure, Université Laval* *Jean-Claude Tardif, Institut de cardiologie de Montréal* *Marie-Pierre Dubé, Institut de cardiologie de Montréal* *Discussion animée par Steve Robbins, directeur scientifique, Institut du cancer*
10 h 45 – 12 h 15	Table ronde et 2e discussion : Interventions en contexte clinique pour prévenir les interactions entre les médicaments et les gènes en fonction du sexe *Martin Dawes, professeur de la Légion royale canadienne et chef du département de médecine familiale, UCB* *Richard Kim, professeur de médecine, Université Western Ontario* *Rod Rassekh, Pédiatrie (Division d'hématologie/d'oncologie/de GSMO[·] pédiatriques), UCB* *Discussion animée par Paul Lasko, directeur scientifique, Institut de génétique*
13 h – 14 h 30	Table ronde et 3e discussion : Évolution du système de santé – Regard vers l'avenir *Bruce Carelton, directeur, Programme des résultats pharmaceutiques, Pédiatrie, UCB* *Katherine Bonter, directrice de la PI à l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM), et directrice de la commercialisation du Programme d'immunothérapie personnalisée du cancer (PITPC)* *Robert Peterson, directeur, Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments, IRSC*

[·] NdT : greffe de sang de moelle osseuse

Discussion animée par Cara Tannenbaum, directrice scientifique, Institut de la santé des femmes et des hommes

14 h 30 – 16 h 30 Discussion libre sur les priorités de recherche futures

Partie I Médicaments et gènes : la pharmacogénomique et ses écueils

1 Contexte actuel

- Devant les défis et les possibilités présentés par les approches de médecine personnalisée/de précision, les pratiques cliniques et les pharmacothérapies se trouvent dans une impasse
- La médecine est traditionnellement perçue par les praticiens comme un système binaire : les traitements réussissent ou échouent, et sont conçus pour les patients moyens se situant à l'intérieur d'un écart-type
- La vérité est qu'entre 20 et 60 % des patients ne répondent pas efficacement aux médicaments administrés par les cliniciens, par exemple pour l'hypertension, le diabète, et la prévention primaire et secondaire
- Il est urgent de comprendre pourquoi les mêmes médicaments ont des effets si variables chez différents patients
- Même si nous sommes certains de l'efficacité d'un médicament pour un patient moyen, beaucoup de patients ne sont pas dans la moyenne; en fait, tout le monde s'en écarte dans un contexte ou un autre
- La situation se complique pour les patients souffrant de plusieurs maladies chroniques et devant prendre au moins cinq médicaments (polypharmacie)
- Certains patients peuvent prendre 20 médicaments différents : la déprescription peut être la solution pour améliorer leur santé
- Les professionnels de la santé de première ligne sont de plus en plus frustrés par la manière dont les médicaments sont prescrits
- En cardiologie, peu de nouveaux médicaments arrivent sur le marché
- La vaste majorité des grands essais cliniques *échouent*
    - Une part importante de ces échecs survient à la phase 3, alors qu'une proportion grandissante des traitements est approuvée sur la base de résultats d'essais en phase 1 et 2
- Cela s'explique notamment par la difficulté de dépasser l'efficacité des traitements existants; auparavant, le concurrent à dépasser était un placebo
- La situation est peut-être moins difficile pour l'oncologie et les maladies rares
- En oncologie, l'accessibilité des biopsies de tumeurs facilite l'obtention de marqueurs génétiques, mais pour les maladies rares, les phénotypes cliniques sont moins accessibles
- Dans les années 1960, le taux de survie au cancer était de 30 %; il s'établit maintenant à 90 %
    - Pour sauver les 10 % restants, nous n'avons pas besoin de nouveaux médicaments
    - Nous devons seulement mieux comprendre les médicaments existants
    - Nous devons décider où nous tourner pour améliorer notre compréhension

La médecine personnalisée est une stratégie prometteuse pour stimuler l'efficacité des pharmacothérapies, par l'amélioration des biomarqueurs et la pharmacogénomique, et par la prise en compte des interactions entre les variables sexuelles et génétiques

2 Données génomiques

- La pharmacogénomique est utile seulement si les tests sont disponibles à la bonne clinique et au bon moment
- Les chercheurs se consacrent au génotypage des mêmes gènes qu'ils étudiaient en 2006
- Les connaissances existantes sont concentrées sur certains gènes
- Les données des grandes cohortes pourraient faire évoluer les choses, mais leur analyse demeure coûteuse et laborieuse
- Au lieu d'être volontaire, le séquençage de l'ADN dans les essais cliniques devrait devenir obligatoire
    - À l'heure actuelle, seulement ¼ des participants donnent leur consentement, ce qui peut obliger à répéter des essais pour obtenir des résultats statistiquement significatifs à l'égard des paramètres génétiques
    - L'une des barrières est la crainte que le séquençage obligatoire entraîne une baisse de la participation
- Les volumineux rapports comme ceux fournis par 23andMe demeurent très peu utiles
- Les données du DME et les données de génotypage doivent être couplées
- La plupart des cliniciens n'utilisent pas la pharmacogénomique car ils ne sont toujours pas convaincus que cela améliore les résultats et/ou n'ont pas les connaissances voulues en génétique

Priorité de recherche n° 1 : Convaincre les cliniciens de l'utilité des données issues de la pharmacogénomique dans le monde réel, à savoir les soins de première ligne

- Nous avons besoin de preuves démontrant que l'utilisation des données PG se traduit par l'amélioration des résultats cliniques et la réduction des effets indésirables
- Il faut améliorer les connaissances de base du public et des professionnels de la santé

3 Biomarqueurs

- Pourquoi ne pas joindre à la pharmacogénomique des formes plus « traditionnelles » de médecine personnalisée?
- Examen des caractéristiques des patients les plus faciles à déterminer, comme le sexe et l'âge
- Il faut les comprendre dans le contexte interne complet des patients (p. ex. alimentation, maladies)
- C'est un début, mais peu le font

- Il est aussi important que le Canada détermine quelle information est utile sur le plan clinique
- Ainsi que les autres technologies exploitables
- Les logiciels d'alerte pharmaceutique, les tests génétiques, les guides de pratique clinique, l'approbation et la surveillance post-commercialisation des médicaments peuvent tous être pertinents

4 Chromosomes sexuels

- Le chromosome X compte 1 669 gènes et le chromosome Y, 426
- Plusieurs cancers et réactions immunitaires sont associés au chromosome Y dans des études d'association à l'échelle du génome (EAEG)
- Cependant, comme seulement 33 % des EAEG couvrent les chromosomes sexuels, certaines associations importantes nous échappent peut-être
- Selon une littérature de plus en plus abondante, la régulation des autosomes par les hormones sexuelles pourrait expliquer les différences sexuelles connues dans l'épidémiologie des maladies et la réaction aux traitements
- Cela est un champ d'étude relativement nouveau

Priorité de recherche n° 2 : Intégrer le sexe comme variable en recherche pharmacogénomique et en médecine personnalisées

- Il faut développer la recherche fondamentale et clinique sur l'effet du sexe et des hormones sexuelles sur la PG
- L'effet du sexe et des hormones sexuelles sur la pharmacocinétique/pharmacodynamique demeure mal compris
- Les interactions sexe-médicaments-gènes ne sont pas assez étudiées
- Les résultats des essais cliniques devraient être ventilés selon le sexe, afin de mieux guider la recherche et les pratiques
- La recherche doit tenir compte de l'interaction possible entre l'âge et le sexe, sous l'influence des niveaux d'hormones sexuelles et de la régulation génique à différents stades de la vie
    - Comment les variations des niveaux d'hormones sexuelles influent-elles sur l'efficacité, l'innocuité et la toxicité des médicaments chez les adolescents et les adolescentes?
- Les interactions sexe-médicaments-gènes doivent être étudiées dans le contexte de la polypharmacie, afin que les résultats soient généralisables aux hommes et aux femmes souffrant de maladies chroniques multiples

Partie II Prise en compte du genre et du sexe en médecine personnalisée

5 Niveaux de participation

- La prise en compte du genre et du sexe en médecine personnalisée semble aller de soi, mais cela se fait rarement
- Seulement un tiers des participants à la recherche sont des femmes, et ce pourcentage est encore plus faible dans les études en phase 1 et 2; nous manquons donc souvent de données pour tirer des conclusions sur l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité des traitements
    - Les résultats de seulement 28 % des essais cliniques sont ventilés en fonction du sexe des participants
    - On reconnaît que cela rend difficile la prestation de traitements personnalisés aux femmes
    - Certains participants prétendent qu'en recherche non oncologique, les chiffres réels sont encore plus bas
    - Les analyses à variables multiples tiennent compte du sexe, mais leurs résultats ne sont pas stratifiés (ou ventilés) selon le sexe, faisant en sorte qu'il est impossible d'adapter les traitements aux hommes et aux femmes séparément
- Cette situation subsiste même si la FDA a créé un précédent en approuvant des médicaments pour les hommes ou les femmes seulement, en fonction de leur efficacité particulière pour les uns ou les autres
- Il existe aussi des cas où la dose recommandée d'un médicament diffère pour les hommes et les femmes, sans égard à la taille et au poids
- On ne saurait expliquer simplement pourquoi moins de femmes que d'hommes sont recrutés dans les essais sur des médicaments
    - Un participant a soumis l'idée que les participants à la recherche forment une population distincte passant d'une étude à l'autre, et a prétendu que cela était un comportement « masculin »
    - Selon ce participant, l'élément « prise de risque » a peut-être aussi un rôle à jouer
    - Les étudiants universitaires (hommes) qui participent à des essais en phase I et II sur des médicaments sont-ils motivés par la nourriture gratuite? Dans l'affirmative, c'est le genre qui serait en cause
    - Il serait utile de comprendre ce qui caractérise les femmes qui participent aux premières phases des études
    - Selon certains participants, les femmes sont découragées de prendre part aux essais cliniques par leurs familles, c'est pourquoi toute la famille devrait participer, et non seulement la patiente; d'autres ont qualifié ce point de vue de paternaliste
- Il se peut aussi que les chercheurs responsables des essais cliniques ne se demandent pas prospectivement quel genre d'environnement et quel genre de mesure sont nécessaires pour attirer et retenir les participantes
- La participation dépend de la société
    - Les femmes ne sont pas seules responsables de leur faible taux de participation; la société et les projets de recherche sont structurés d'une façon qui rend leur participation difficile

    - Leur vécu et les obstacles à leur participation ne sont pas pris en compte
    - Il faudrait peut-être mettre des services de counseling à la disposition des femmes dans les études cliniques
    - Il faut concevoir des stratégies plus vastes pour stimuler le recrutement de femmes
- Faut-il faire des études de suivi pour s'assurer d'atteindre le nombre de sujets requis?
- Sinon, notre capacité d'interagir avec les variables sexuelles sera limitée, tant au niveau des essais individuels que des EAEG, ce qui soulève deux questions :
    - Devrait-on obliger les chercheurs à réunir des échantillons de taille suffisante pour qu'il soit possible de stratifier les résultats selon le sexe?
    - Lorsque nous vérifions l'existence d'interaction statistique, les résultats sont multipliés plusieurs fois. Est-il suffisant de ventiler les résultats, ou faudrait-il aussi examiner les interactions complexes avec les variables sexuelles?
- Les chromosomes X et Y ne devraient plus être négligés par les EAEG. Il faudrait, par des incitatifs financiers modestes, faire réviser des études antérieures afin d'y inclure ce genre d'analyse
- Pourquoi ne pas vérifier et surveiller si la réponse au placebo varie entre les hommes et les femmes?
- Si le Canada veut vraiment se distinguer, le temps est peut-être venu de réaliser des études incluant seulement des femmes, afin de voir leur réponse
    - Une participante a soumis un protocole d'étude de l'hypertension sur des femmes seulement, et a demandé l'aide financière des IRSC
    - On lui a répondu qu'elle devrait inclure des hommes
    - Une autre participante a noté que, bien qu'il lui plairait de réaliser des essais sur des femmes seulement, les hommes doivent être inclus, ne serait-ce que pour démêler les effets : elle croit que nous obtiendrons des résultats très intéressants
- Nous devons déterminer la façon appropriée d'aborder les interactions sexe-gènes dans les essais cliniques en général
- On retrouve les mêmes problèmes en recherche fondamentale avec des animaux
    - On tend plutôt à étudier des animaux mâles
    - Un chercheur américain travaillant avec des primates a prétendu que les femelles étaient « trop compliquées »
    - Certains pensent peut-être que la prise en compte du sexe augmente les coûts de la recherche
    - Le problème avec les études sur les animaux est que la régulation des enzymes ne s'effectue pas nécessairement de la même façon chez les animaux et les humains, et les conclusions des études sur les animaux ne sont pas nécessairement applicables aux gènes humains
    - La plupart des modèles d'étude des différences sexuelles ne sont pas les mêmes pour les animaux et les humains, et ne sont peut-être pas interchangeables
    - Nous devrions tenter d'établir un consensus sur le modèle approprié
- Le problème ne concerne pas seulement les animaux, mais aussi les cellules : nous ne savons pas toujours le sexe des cellules, ce qui est important

Questions de recherche intrigantes :

1. Dans le contexte de la SRAP et des modèles d'essais innovateurs, vaudrait-il la peine d'explorer comment recruter plus de femmes dans les essais cliniques?
2. Si les hormones sexuelles sont d'importants régulateurs géniques tout au long de la vie, devrions-nous trouver un moyen plus fiable de mesurer les hormones sexuelles en pratique clinique?
3. Le Comité consultatif des IRSC sur l'éthique dans les essais cliniques innovateurs devrait-il se pencher sur ces questions?

6 Variables et biomarqueurs pertinents

- Un autre problème, distinct des taux de participation à la recherche, concerne les biomarqueurs et autres variables liés au genre/sexe qui sont (ou ne sont pas) relevés et analysés
- Les chercheurs doivent commencer à se mettre à l'affût des différences de genre et de sexe
- Nous sommes à un moment crucial pour faire intégrer ces variables à la médecine personnalisée : le domaine est prêt pour la mise en pratique
- Pour ce qui est des différences de genre/sexe qui peuvent et devraient être discernées, la plupart des participants ont convenu qu'il ne faudrait pas négliger les différences sexuelles observées
- Exemples de variables sexuelles essentielles :
    - les biomarqueurs germinaux, une information que nous possédons; il serait facile de les intégrer en oncologie
    - les hormones sexuelles, qui peuvent et devraient être mesurées dans les essais sur des médicaments
- Les participants ont beaucoup parlé de l'estrogène : il reste beaucoup à apprendre sur la régulation de l'expression génique par l'estrogène
- Il semble exister des différences sexuelles au niveau des enzymes métabolisantes, comme les cytochromes, mais ces enzymes et d'autres variables pharmacogénomiques comme les SNP doivent être étudiées davantage
- Les cliniciens devraient recueillir des données générales sur leurs patients, dont le génotype et le phénotype, au lieu de se fier aux participants à la recherche qui se sont portés volontaires, de sorte que les pratiques actuelles puissent guider les pratiques futures
- Les sous-catégories sont aussi extrêmement importantes; p. ex. femmes enceintes, femmes postménopausées, etc.
    - Un participant a parlé d'une recherche où les réactions ont été similaires chez les hommes et les femmes préménopausées, mais qui a donné des résultats complètement différents pour les femmes postménopausées
    - Toutes ces variables doivent être surveillées
- Le métabolisme est aussi clairement important, surtout par rapport aux médicaments, en plus d'être associé aux stresseurs, ce qui peut avoir un lien avec le genre

- Il faudrait intégrer au moins certains aspects du mode de vie
- Il pourrait être utile de surveiller les résultats d'hommes dont les niveaux d'estrogène sont plus élevés, par exemple en raison de l'obésité, ou d'hommes transgenres prenant de l'estrogène
- L'analyse devrait tenir compte à la fois du genre et du sexe
    - Le genre a une influence énorme sur les médicaments prescrits et consommés, en particulier pour la maladie mentale et la douleur
    - Les variables connexes (p. ex. origine raciale, âge, enfants) et les combinaisons de ces variables
    - L'obésité est une autre variable que nous avons tendance à négliger
    - Il est possible que l'incidence des maladies du cœur et d'autres maladies diffère chez les transgenres et les transsexuels dans certaines situations
    - Il est important de tenir compte de tous ces aspects dans la surveillance post-commercialisation, la pharmacovigilance

7 Analyse secondaire et méta-analyse

- Les ensembles de données existants pourraient être combinés ou soumis à d'autres analyses : le potentiel de découverte est énorme
- Si une étude antérieure n'a pas tenu compte des variables sexuelles, il faudrait les analyser ultérieurement
    - Un participant a toutefois souligné le caractère restrictif des formulaires de consentement
    - La raison d'être de la recherche initiale pourrait limiter ce genre de réutilisation
- Cette pratique est néanmoins populaire et suscite beaucoup d'intérêt et d'attention médiatique
- Au Canada, nous avons de nombreuses bases de données administratives; le système à payeur unique permet aux gouvernements provinciaux d'amasser des données sur les soins de santé et l'innovation
    - Ces données pourraient fournir les indices d'un écart entre les hommes et les femmes, et cette information pourrait guider la recherche pharmacogénomique future
    - Possibilité d'intégrer ces ensembles de données provinciales
    - Étant donné que les EAEG ne sont déjà pas assez puissantes pour étudier les interactions sexe-médicaments, et que nous voulons maintenant ajouter une autre série de variables (liées au genre et au sexe), nous pourrions prendre l'initiative de coupler des ensembles de données à l'échelle internationale
    - Une autre idée pour augmenter la taille des échantillons serait de coupler les données d'essais sur une même famille de médicaments
    - Il existe plusieurs stratégies permettant de gagner la puissance nécessaire à la découverte d'associations
    - Les principes directeurs seront la rentabilité, la possibilité d'application à grande échelle et la sécurité
    - Songer à des moyens d'utiliser l'information existante pour cerner des différences importantes entre les sexes au niveau de l'efficacité ou de la réponse
- Le but consiste à découvrir des marqueurs qui augmentent la probabilité pré-test qu'un sujet réponde à un médicament

8 Surmonter les obstacles

- Une stratégie consiste à réfuter les affirmations exagérées selon lesquelles la génomique « pure » soit la clé de la médecine personnalisée
- Les chercheurs en génomique en quête de financement sont obligés d'embellir la réalité de ce que leur recherche permettra d'accomplir
- Les patients accourent et exigent des tests, des recettes magiques
- Ils présument que tout cela a déjà été fait :
    - que nous connaissons les variations des effets sur les femmes, les hommes, etc.
    - ils ne sont pas familiarisés avec l'idée de rendre les échantillons à étudier aussi homogènes que possible
- Alors quand les choses tournent mal, ils blâment les médecins, les pharmaciens et les hôpitaux : non pas le processus
- C'est pourquoi nous devons nous mettre à jour très rapidement pour répondre aux attentes
- Il est aussi important d'évaluer la recherche génomique de manière réaliste, en gardant en tête le risque de préjudice
- Approche génomique signifie en gros pharmacothérapie : nous devons nous préoccuper des effets toxiques
- Regarder le portrait global peut ouvrir la porte à d'autres formes d'interventions (p. ex. réduction de la polypharmacie chez les personnes âgées)
    - La solution n'est pas d'analyser davantage les médicaments, mais de réduire le nombre et la quantité de médicaments pris en même temps
- Les demandes des patients peuvent être stressantes, mais elles devraient aussi guider la recherche
    - La principale priorité des patients pour vieillir en santé consiste à éviter les effets indésirables des médicaments

Priorité de recherche n° 3 : Reconnaître la complexité de la médecine personnalisée

- Nous avons besoin de recherche tenant compte de cette complexité et ne se limitant pas au modèle réductionniste « une maladie, un médicament »

Partie III Moteurs du changement dans les pratiques cliniques et scientifiques

9 Fondement scientifique nécessaire à l'amélioration de l'efficacité et de l'innocuité

- Il n'y a pas eu de consensus autour de ce thème, mais beaucoup d'intérêt
- Selon certains participants, les progrès futurs devraient s'appuyer sur des données sans équivoque, préférablement tirées d'essais cliniques à grande échelle
    - Un changement de pratique basé sur des données discutables pourrait avoir un impact négatif sur des milliards de personnes; c'est pourquoi ces changements devraient se fonder sur de vastes études incluant plusieurs millions de sujets
    - Les données d'observation peuvent être insuffisantes, mais on devrait s'en servir pour la conception de nouvelles méthodes d'analyse
- La FDA et Santé Canada utilisent comme exemple l'essai de suppression de l'arythmie cardiaque (étude CAST)
    - Contractions prématurées irrégulières dans les cas de crise cardiaque
    - L'hypothèse était que si on élimine les contractions prématurées, les patients vivront plus longtemps
    - Or, dans l'étude CAST, le médicament a supprimé les contractions, mais les patients sont décédés plus vite
- Les participants ont admis dans une certaine mesure qu'un praticien expert averti peut légitimement faire un changement sur la base d'ensembles de données beaucoup plus petits, mais pouvant néanmoins mener à des résultats convaincants, au lieu d'attendre sept ans pour obtenir des données solides dans un nouvel essai
    - On a néanmoins fait valoir que cela ne justifie pas des changements à grande échelle aux pratiques
- Les défenseurs du point de vue contraire ont opposé un autre argument, fondé sur le fait que les cliniciens n'utilisent pas actuellement une approche guidée par les données probantes
    - Ils prescrivent plus souvent des médicaments à des fins non indiquées sur l'étiquette
    - Ils ne se réfèrent pas aux données d'essais existantes
    - Pourquoi se mettraient-ils soudain à le faire s'il y avait plus d'essais?
    - Cette recherche détourne d'énormes ressources financières sans raison véritable
- Les projets de démonstration de soins réels sont-ils nécessaires?
    - Les responsables des politiques ont besoin de projets démontrant la rentabilité
- La conclusion a été que les médecins désirent obtenir plus que de l'information sur les biomarqueurs
    - Les pratiques vont évoluer, mais seulement en réponse à la recherche permettant de démontrer qu'il est possible de la convertir en recommandations applicables, qui auront pour effet d'améliorer les résultats
    - Savons-nous à l'avance si ces vastes études contribueront à améliorer les résultats de façon rentable?

Priorité de recherche n° 4 : Démonstration de principe et démonstration de valeur

- Nous avons besoin de recherche clinique pragmatique couvrant à la fois l'efficacité et la rentabilité des traitements, afin d'encourager les établissements/systèmes de santé à transformer les soins aux patients et à mettre en œuvre la médecine personnalisée

10 Du chevet du patient au laboratoire : Approches translationnelles inversées

- Dans le contexte des investissements dans une initiative stratégique, si le but est de mieux comprendre l'effet des différences sexuelles, la coutume est de commencer par la recherche fondamentale et de finir par l'application des connaissances, dans la population
  - Mais nous devrions peut-être innover en inversant le processus : nous pourrions vérifier l'innocuité de beaucoup de médicaments utilisés en cherchant les différences sexuelles
  - À partir de cette information, nous pourrions aller chercher au niveau biologique l'explication des différences
  - Il s'agit tout de même d'une approche translationnelle, mais inversée, afin de mieux comprendre et soigner les patients
  - Nous disposons déjà de beaucoup de médicaments, pourquoi ne pas mieux comprendre ceux qui existent?
- Par exemple, on a observé que les non-fumeuses asiatiques avaient des profils pathologiques très différents, augmentant de beaucoup la probabilité de certaines mutations
  - Cela a mené à la détection de certains arrangements et mutations, et à une profonde transformation de la façon de traiter ces patientes
  - Cela a stimulé les progrès dans ce domaine et démontre qu'il faut parfois retourner sur le terrain d'observation, ce qui aide à guider les questions de recherche
- En partant de données et de résultats observés dans le monde réel au niveau de la population, on pourrait garantir que les décisions stratégiques et la consommation de médicaments dans le monde réel sont basées sur des études dans le monde réel, ce qui pourrait être préférable, mais qu'on considère actuellement comme moins bon
- Les conditions du monde réel sont importantes
  - Les critères de recrutement constituent une des limites des essais randomisés : nous avons besoin de plus de données sur les extrêmes
  - Par exemple : vieillissement des populations, métabolisme des médicaments et changements imprévus de dosage
- Les études d'observation fournissent de l'information pouvant échapper aux ECR
  - Les plans et méthodes pourraient inclure la mesure de facteurs plus généraux (p. ex. genre, rôles, structures, facteurs sociaux) pouvant influencer l'expression génique

- Le génotypage des sujets d'une cohorte est relativement simple

Priorité de recherche n° 5 : Innovation méthodologique en recherche translationnelle inversée

- Financer la recherche débutant par l'observation de différences de genre/sexe dans des ensembles de données pharmacoépidémiologiques/administratives et/ou les résultats de vastes essais cliniques sur des médicaments, et utiliser ces données pour guider la recherche pharmacogénomique sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments

11 Nouveaux outils et pratiques

- Il faut concevoir des outils prédictifs puissants pouvant générer des probabilités de réponse aux médicaments et d'effet indésirable à partir des données sur les patients (sexe, génétique, caractéristiques du genre, utilisation de médicaments)
- Par exemple : détection d'une mutation génétique augmentant le risque de thrombose associé à l'usage de contraceptifs oraux
  - Quelle est la meilleure approche?
  - Soumettre couramment à des tests génétiques toutes les femmes en âge de procréer à la recherche d'une méthode contraceptive?
  - Si oui, comment?
- Approche uniforme en deux temps pour transformer notre façon de pratiquer la médecine :
  - développer une peur
  - créer une solution
- Exemple typique. Regardons l'attention que reçoit la résistance aux antibiotiques. Si nous pouvions vérifier la présence de microbes particuliers sur la base de l'ADN, ou la réponse de l'hôte sur la base d'une variation génétique, nous arriverions peut-être à réduire la résistance microbienne. Commençons avec la résistance microbienne et les antibiotiques, et remontons jusqu'aux maladies chroniques
- Il faut non seulement s'intéresser aux médicaments ingérés, mais aussi à ceux qui sont administrés autrement (p. ex. par injection). L'instrument utilisé pour l'administration pourrait avoir de l'importance : devrions-nous utiliser le même pour les hommes et les femmes? L'absorption de l'ingrédient actif dans les médicaments génériques varie entre les hommes et les femmes, en fonction de l'excipient
- Le génotypage préventif pourrait être pratiqué à l'avenir, avant que les patients ne se présentent à la clinique

    - La recherche a-t-elle un rôle à jouer dans l'accomplissement de ces progrès? Comment réussira-t-on à atteindre ces objectifs? Mesures incitatives? Leviers financiers? Catalyseurs?
- La Colombie-Britannique possède des systèmes en ligne pouvant intégrer un volet pharmacogénomique. Les dossiers de santé électroniques devront avoir accès à ces données, qui seront conservées dans les bases de données provinciales. Nous aurons ensuite besoin de didacticiels pour faire le couplage des phénotypes des patients avec les traitements, conformément à des lignes directrices cliniques. Les médecins ne pourront pas se souvenir de toutes les combinaisons et permutations. Nous avons besoin d'un système intégrant tous ces éléments pour changer systématiquement les pratiques. Cela est faisable si nous y allons une étape à la fois. Commençons par cibler l'information nécessaire dans un certain contexte. Il existe déjà au Canada quelques cliniques de médecine personnalisée qui réussissent à le faire
- Un polymorphisme génétique rare à l'origine d'une RIM est plus commun en Thaïlande qu'ailleurs, mais on a procédé au génotypage d'une grande partie de la population thaïlandaise afin de détecter cette RIM particulière, et les résultats figurent dans le DSE des patients. C'est donc faisable

Priorité de recherche n° 6 : Soutenir la science de la mise en œuvre pour étendre l'utilisation des cliniques de médecine personnalisée au Canada

- Financer la recherche visant à déterminer si la conception et l'utilisation de divers nouveaux logiciels et tests génétiques facilitent la prise de décision clinique

12 Questions éthiques et juridiques, protection des renseignements personnels et autres règlements

- Ces questions sont déjà couvertes dans une large mesure par les projets financés dans le cadre de la possibilité de financement de 2012 « Projets de recherche appliquée à grande échelle », sous la direction conjointe de Génome Canada et des IRSC
- Les organismes de réglementation peuvent promouvoir la transparence et le partage des données
- Pour obtenir la participation des patients à la création de banques de données génétiques à des fins préventives, il faudra surmonter les obstacles associés aux politiques/lois sur l'éthique, à la protection des renseignements personnels, et aux risques de discrimination et d'utilisation par les assureurs
- Les patients doivent savoir que leurs données seront en sécurité
- Nous avons besoin de données génétiques dans le dossier de santé, car nous devons les coupler avec des décisions thérapeutiques et d'autre information pour que les données soient significatives

    - L'inclusion d'information génétique dans les dossiers de santé se fait déjà ailleurs, par exemple en Estonie, où les citoyens sont couverts à 95 % avec la même carte d'identité universelle qu'ils utilisent pour payer leurs frais de stationnement
- De nouvelles stratégies sont lancées, notamment la Personalized Medicine Initiative (É.-U.), qui crée une cohorte d'un million de personnes
    - La prise de décision et la responsabilité sont confiées aux patients
    - Les patients décident de ce qui adviendra des données, ce qui permet de surmonter beaucoup de problèmes et d'obstacles
- Le génotypage à des fins préventives soulève la question éthique du « droit de savoir »
    - Lorsqu'on détient de l'information sur un risque accru de maladie pour laquelle il n'existe aucun traitement, comment décider quelle information les patients ont besoin d'avoir/veulent avoir?
- Le consentement implicite peut être important : le R.-U. offre une option de non-participation aux EAEG

Question cruciale : Le Canada peut-il être un chef de file dans ce domaine?

- La réponse est oui. Le Canada travaille à résoudre les questions éthiques entourant les tests génétiques, et possède un solide noyau de chercheurs en PG. L'ISFH a pris l'initiative de développer les capacités de mesure des interactions médicaments-gènes liées au genre et au sexe. Le RIEM supervise des centres ayant accès à de vastes bases de données administratives. Les provinces et l'ICIS possèdent des bases de données démographiques intégrées explorables. Enfin, le Canada possède déjà des cliniques de médecine personnalisée, et serait capable d'étendre le concept et d'en étudier l'impact sur les résultats cliniques.

13 Pharmacoéconomique et obstacles d'ordre pratique

- Comment pouvons-nous fournir des réponses aux patients sur les interactions sexe-médicaments-gènes au bon moment, au bon endroit et au bon prix?
    - Il faut tenir compte de la logistique et de la faisabilité à l'échelle locale
    - Non seulement les barrières scientifiques, mais aussi les barrières économiques et liées au milieu hospitalier
    - Comment lancer un projet qui fera ses preuves, et ensuite le porter à grande échelle pour produire des impacts transformateurs?
- Nous n'avons peut-être pas assez discuté d'économie de la santé
    - Nous avons discuté d'initiatives visant à intégrer la génomique personnalisée aux pratiques médicales
    - Nous avons discuté de la démonstration de valeur, qui tend à influencer les soins autant que la démonstration de principe
    - Nous sommes un peu dans une impasse : si nous commençons à examiner prématurément les aspects économiques, la valeur repose sur l'économie des soins cliniques
    - Même si la logique économique est établie, cela n'éclaire pas la mise en œuvre au niveau clinique
    - Une faible minorité de personnes dans la salle incluent les aspects économiques dans leurs études, mais toutes ne sont pas convaincues de leur valeur
    - Les chiffres fournis ne sont peut-être pas significatifs pour la pratique clinique
    - Les articles rédigés sur cette question tendent à être trop théoriques
    - Nous sommes maintenant prêts à aborder les aspects économiques dans le monde réel
- Dans la perspective de l'ETS, qui tient compte du contexte, il serait extrêmement utile d'avoir des données économiques canadiennes, même de qualité sous-optimale, afin de s'en servir comme levier pour promouvoir l'amélioration des soins
    - Actuellement, nos données économiques proviennent d'ailleurs ou sont tirées de modèles
    - Dans la perspective de l'approbation des interactions des médicaments et de l'évaluation de la valeur, nous devons trouver des moyens d'aborder la question économique d'une façon vraie, ancrée dans la réalité canadienne et réaliste
- Un participant a suggéré que les IRSC prennent seuls l'initiative dans ce domaine (c.-à-d. sans l'industrie)
- Le Canada a-t-il les capacités voulues pour s'attaquer aux aspects économiques de la transformation des soins de santé? Ou devrions-nous simplement nous inspirer du Royaume-Uni, qui semble bien le faire?
    - D'un côté, il semble nécessaire de démontrer la rentabilité dans le contexte canadien
    - En Ontario, les hôpitaux doivent rendre compte de chaque sous dépensé, mais cela n'est pas vrai dans toutes les provinces
    - Chaque patient peut être sélectionné et suivi pour en déterminer les coûts
    - Nous avons besoin d'autres mesures pour inciter les hôpitaux et les responsables des bases de données administratives provinciales à travailler avec les IRSC, afin de voir s'il est possible d'obtenir des données sur les coûts dans le monde réel
    - Comment pouvons-nous mieux engager nos intervenants dans les questions économiques pratiques?

- Des initiatives de financement comme celles des IRSC pourraient inciter les hôpitaux à sortir et à publier leurs données
- Une analyse économique par modélisation pourrait sembler peu convaincante, tandis que des données d'hôpitaux pourraient fournir plus de traction aux efforts pour transformer les soins aux patients

Priorité de recherche n° 7 : Faire participer les intervenants à l'analyse des gains d'efficacité généraux à réaliser dans la prestation des soins de santé lors de la mise en œuvre de la médecine personnalisée

Imaginer les économies réalisables sur le plan des ressources si un seul groupe d'essais pouvait guider la prescription de six médicaments différents, à la bonne dose, à la bonne personne

Partie IV Priorités de recherche désignées par les participants

14 Rôle des hormones sexuelles et de l'âge dans les effets indésirables des médicaments

- Recherches précliniques/cliniques et études d'observation sur les interactions sexe-médicaments-gènes chez des sujets hommes et femmes
- Analyse en fonction du genre et du sexe (AFGS) de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments durant tout leur cycle de vie
- AFGS (couvrant les variations liées à l'âge et au groupe ethnique) de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique afin d'optimiser l'efficacité des médicaments
- Analyse du dosage des médicaments en fonction du genre et du sexe
- Influences hormonales sur la pharmacogénomique (PG) *in vivo* et *in vitro*
- La PG peut-elle réduire les effets indésirables des médicaments?
- L'âge a été désigné comme un facteur important valant la peine d'être étudié davantage

15 Application des connaissances et science de la mise en œuvre

- Comment améliorer notre façon de transférer les progrès réalisés en médecine personnalisée et en pharmacogénomique du laboratoire au chevet des patients
- Engagement des patients et des utilisateurs des connaissances en pharmacogénomique et pharmacoépigénomique

- Recherche sur la mise en œuvre efficace de la médecine personnalisée dans le monde réel
- Stratégies pour encourager les femmes à participer aux premières phases des essais cliniques
- Étude de l'influence du sexe du médecin et/ou du patient sur le type de médicament prescrit (pourquoi le sexisme existe en dépit des données probantes)

16 Méthodologie et libre accès aux mégadonnées

- Conception ou utilisation de méthodes d'évaluation nouvelles ou rares, autres que les essais contrôlés randomisés (ECR), pour tester l'efficacité des médicaments; l'évaluation des effets indésirables des médicaments doit se faire dans le monde réel
- Conception de modèles de prédiction des interactions entre deux ou trois variables (sexe-médicaments, sexe-médicaments-gènes, etc.) basés sur des caractéristiques démographiques (sexe, âge, groupe ethnique)
- Les études prospectives devraient exploiter les données administratives/secondaires pour explorer les différences sexuelles en PG au niveau des populations (avec les implications pour la santé publique)
- Encourager les chercheurs et les médecins à rendre accessibles leurs données de génotypage et à former des réseaux de recherche dans ce domaine (c.-à-d. harmonisation des ensembles de données)

Liste des participants

Flamine Alary, IV des IRSC
Gillian Bartlett-Esquilant, chercheuse en AC
Katherine Bonter, spécialiste en propriété intellectuelle dans l'AC
Bruce Carleton, pharmacien en oncologie pédiatrique
Abby Collier, chercheuse en pharmacocinétique
Janet Currie, défenseuse des intérêts des patients
Martin Dawes, praticien en médecine personnalisée
Simon de Denus, pharmacien et chercheur
Marie-Pierre Dubé, chercheuse en pharmacogénomique
Céline Fiset, pharmacienne chercheuse
Jamie Flamenbaum, Éthique, IRSC
Flavia Franconi, pharmacologie du genre, Italie
Chantal Guillemette, chercheuse en pharmacogénomique
George Karagigas, Institute of Gender Medicine, Berlin
Richard Kim, praticien en médecine personnalisée
Paul Lasko, IG des IRSC
Catherine Lavigne-Pelletier, ISFH des IRSC
Christine Legrand, Fondation des maladies du cœur
Isabelle Létourneau, IMII des IRSC
Anita Liu, ISFH des IRSC
Geoffrey Liu, oncologue chercheur en génomique moléculaire
Catalina Lopez-Correa, Génome Québec
Helen Loughrey, Partenariats, IRSC
Kristen Moulton, ACMTS
Carole Marcotte, INESSS
Jean-Claude Marshall, Pfizer
Robert Peterson, directeur du RIEM
Louise Pilote, cardiologue chercheuse
Adrian Puga, Conception des concours, IRSC
Rod Rassekh, oncologue pédiatrique
Etienne Richer, IG des IRSC
Mario Rivero-Huguet, agent d'innovation
Steve Robbins, IC des IRSC
Kathie Saulnier, chercheuse en politique de génomique
Rachel Syme, IC des IRSC
Jean-Claude Tardif, cardiologue
Cara Tannenbaum, ISFH des IRSC
Karl Tibelius, Génome Canada
Laurent Tillement, Servier Canada
Rachel Tyndale, chercheuse sur les dépendances