

PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8565**Génomique et santé publique en Belgique**

2010

1. INTRODUCTION ET QUESTION

Le 8 février 2010, la *National Task Force* (NTF) belge « Génomique et Santé publique » a organisé le symposium « How to correctly introduce genome-based knowledge in the Belgian health care services ? ». Ce groupe de travail a été formé dans le contexte du projet européen « PHGEN » (<http://www.phgen.nrw.de/typo3/index.php>), qui examine quels sont les préalables pour une instauration correcte des acquis de la génomique en santé publique dans le système des soins de santé. Dans le cadre de ce symposium, le professeur émérite Jean-Jacques Cassiman, président de cette *National Task Force* belge, s'est interrogé sur le point de vue du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) quant à cette problématique.

Un groupe de travail *ad hoc* a été constitué pour répondre à cette question. Il comprend des experts issus des disciplines suivantes : santé publique, épidémiologie, génétique et pharmacologie. Le présent avis repose sur le point de vue des experts.

La génomique en santé publique est un nouveau domaine de recherche qui réunit les constats de la recherche menée en génétique et les techniques moléculaires afin de prendre des mesures visant à prévenir les maladies et promouvoir la santé. Etant donné qu'il s'agit d'un domaine de recherche très vaste et que le CSS aborde cette problématique pour la première fois, le groupe de travail a choisi de se limiter, pour l'instant, à un seul domaine restreint de la génomique en santé publique dans lequel on a déjà abouti à certains résultats permettant une application clinique, à savoir l'utilisation de l'information génomique en pratique clinique. Il s'agit plus précisément de la médecine personnalisée, qui comprend notamment le domaine de la *pharmacogénétique*.

2. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**2.1 Transposition en pratique clinique de la recherche en génomique humaine****2.1.1 Structure de la recherche translationnelle en Belgique**

La recherche translationnelle requiert une approche stratégique et coordonnée. La Belgique compte déjà l'action 29 du Plan National Cancer de soutien à la recherche translationnelle de Madame la ministre Laurette Onkelinx (Plan Cancer 2008-2010), et le développement de la recherche translationnelle menée en Flandre par le Conseil flamand de la Politique scientifique (10/04/2008), à l'initiative de l'ancien ministre Ceysens de la Communauté flamande.

2.1.2 La recherche translationnelle et son financement

Il y a lieu de définir une série d'objectifs nationaux pour la recherche translationnelle. Cette vision stratégique comprendra les éléments suivants :

- les mesures à prendre pour faciliter la transposition en pratique clinique des nouvelles évolutions dans le monde génomique ;
- un plan relatif à la façon dont il faudra incorporer ces évolutions dans le système des soins de santé ;
- des propositions quant à un programme scientifique et son financement à long terme afin de maintenir de telles mesures.

2.1.3 Promouvoir la collaboration en recherche translationnelle

Il y a lieu de faire le point sur les entraves à la collaboration entre les universités et l'industrie pharmaceutique et biotechnologique et de trouver les moyens de les éviter. Il faut également mentionner la nécessité de primes visant à inciter à la collaboration pour promouvoir la recherche translationnelle en Belgique.

2.1.4 Examen et évaluation de l'utilité clinique et de la validité des tests génétiques

A l'heure actuelle, aucune instance n'est chargée de superviser l'utilisation et l'évaluation des tests génétiques. Il serait donc souhaitable d'instaurer une commission dotée de cette compétence. C'est au niveau européen que cette réflexion doit avoir lieu.

2.1.5 Régulation des tests génétiques

Dans la révision actuelle de la directive UE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (qui fut appliquée en vertu de l'arrêté royal du 14/11/2001), les tests génétiques seront classés en fonction de leur risque (allant d'un risque faible à moyen), ce qui aura pour conséquence directe que tous les tests génétiques seront évalués avant leur mise sur le marché.

Ensuite, l'exécution de ces tests doit elle aussi faire l'objet d'un contrôle. En fonction de leur complexité, il faut également des exigences et critères limitatifs en rapport avec la qualification des personnes qui les effectuent. Le groupe de travail affirme que l'exécution des tests doit être limitée à certains centres de référence, éventuellement soumis à la condition additionnelle qu'ils doivent disposer d'une accréditation BELAC. Par conséquent, ces tests ne seront pas repris dans la nomenclature, ce qui veut dire que cette démarche permet aussi d'éviter que ces tests ne soient soumis à l'économie de marché. En ce qui concerne la mise en pratique, on se réfère à l'INAMI. De tels centres sont en place dans certains cas, comme dans le cadre des accords entre l'INAMI et le service de biologie clinique de l'Institut Scientifique de Santé Publique.

2.1.6 Encourager l'innovation dans les secteurs de la biotechnologie et des soins de santé

La Belgique jouit d'une position privilégiée pour mettre à profit le marché potentiel énorme que représente la médecine génomique grâce à la position de leader de ses scientifiques dans ce domaine (par exemple VIB), la disponibilité de moyens de financement et la relative facilité avec laquelle des études cliniques peuvent être mise sur pied et avec laquelle des recherches peuvent être effectuées au sein du système des soins de santé. Pourtant, les innovations se font rares dans ce secteur : on ne constate qu'un faible taux de pénétration dans le secteur des soins de santé. C'est pourquoi les sciences génomiques doivent constituer un sujet prioritaire afin de stimuler les évolutions commerciales et les applications cliniques.

2.2 La mise en pratique et la fourniture de services au sein du système des soins de santé

Pour atteindre les objectifs stratégiques, la structure et les instruments nécessaires doivent être en place, ce qui signifie qu'il faut garantir que les évolutions scientifiques aboutissent à des avantages pour les patients. Il convient d'envisager comment les professionnels de la santé et les

prestataires de soins seront préparés à la mise en pratique de la médecine génomique. Il est très important de surveiller en permanence les évolutions en médecine génomique et leurs implications pour le système actuel et futur des soins de santé.

2.2.1 Intégration de la génomique dans la pratique quotidienne

La vision stratégique précitée doit décrire les modifications opérationnelles qui seront nécessaires si les aspects génomiques des traitements de maladies courantes sont intégrés dans les spécialisations cliniques quotidiennes. En voici quelques exemples : modifications au niveau des prestataires de soins qui pourront accompagner les patients et des tests qu'ils pourront prescrire/effectuer, des processus pour prévoir des tests génétiques dans le système des soins de santé et des règlements applicables aux laboratoires effectuant de tels tests. Ensuite, il faudra instaurer quelques nouveaux systèmes pour surveiller et contrôler les nouvelles évolutions et assurer la qualité des tests génétiques. Dans la *pharmacogénétique*, cela signifie concrètement qu'en ce qui concerne les médicaments pour lesquels un test génétique préalable est indispensable, ce test doit être soumis aux mêmes conditions que le médicament même. Cela pourrait se faire en ajoutant un chapitre relatif aux normes de qualité des tests génétiques nécessaires au dossier du médicament avant sa mise sur le marché.

2.3 Conclusions

La principale contribution du CSS se situe au niveau de la transposition en pratique clinique de la recherche en génomique humaine. Pour ce faire, le CSS devrait émettre des avis à propos de ce thème. Ensuite, il utiliserait ses réseaux pour identifier différents acteurs susceptibles de jouer un rôle significatif dans ce processus, tels que les institutions scientifiques des autorités, les conseils scientifiques,...

De par sa structure, le CSS est l'environnement idéal pour fournir des avis. Ces derniers pourraient constituer le fondement sur la base duquel des critères, notamment sur l'exécution de tests génétiques dans le cadre de certains traitements, seraient formulés. Ces critères permettraient l'élaboration d'un canevas qui se composerait de directives de base auxquelles s'ajouterait une note explicative détaillée. Ces directives de base pourraient ensuite être transposées en législation.

Le futur rôle du CSS dans le domaine de la génomique en santé publique pourrait se composer de 3 piliers :

- Le CSS tient compte dans l'élaboration de ses avis des objectifs de la *National Task Force* (groupe d'études national) *belge* et fait usage de l'expertise présente dans le réseau multidisciplinaire de celui-ci ;
- La notion de médecine personnalisée n'est qu'une des approches de la génomique en santé publique. Ce domaine est très vaste et influence tous les secteurs de la médecine. Les différents groupes de travail du CSS examinent quels sont les points communs de leur domaine de travail avec la génomique en santé publique et comment, le cas échéant, ils reprennent dans leur programme de travail ou développent les questions qui y sont relatives.
- Le CSS peut grâce à son réseau identifier toutes les parties intéressées afin d'aboutir à un consensus sur la façon concrète d'aborder les questions spécifiques au domaine de la génomique en santé publique.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

BELAC	Organisme belge d'accréditation
CSS	Conseil supérieur de la Santé
FDA	Food and Drug Administration
INAMI	Institut national d'Assurance Maladie – Invalidité
NTF	National Task Force
PHG	Public Health Genomics
PHGEN	Public Health Genomics European Network
VIB	Vlaams Instituut voor Biotechnologie

Définitions

Génétique	L'étude des gènes et de leur transmission
Génomique	L'étude de tous les gènes du génome, des produits des gènes et des interactions entre eux et leur environnement
Génomique et santé publique	La transposition judicieuse et concrète des connaissances et technologies basées sur le génome en directives sanitaires afin d'améliorer la santé de la population

3.1 Méthodologie

Les avis se fondent sur une série de publications scientifiques existantes, ainsi que des informations obtenues d'autres pays européens. Dans ce contexte, les experts se trouvaient dans une meilleure position pour défendre leur point de vue.

3.2 Elaboration

Les recherches menées en sciences génétique et moléculaire ont profondément modifié notre compréhension de l'étiologie des maladies et nous ont fourni de nouvelles méthodes de prédiction des risques, de diagnostic, de prévention des maladies et de prise en charge. Des tests sont disponibles pour de nombreuses affections parmi les milliers causées par un seul gène ainsi que pour d'autres maladies génétiques telles que les défauts chromosomiques. Le rôle des facteurs génétiques associés aux facteurs environnementaux dans le développement des maladies chroniques est, lui aussi, progressivement élucidé. Il s'agit de maladies qui ont un impact profond sur la santé publique tant au niveau de la morbidité que de la mortalité, comme notamment les cardiopathies et les artériopathies, les cancers, les diabètes et l'obésité.

La génomique en santé publique réunit les constats des recherches en technologies génétique et moléculaire et formule une réponse visant à prévenir les maladies et à améliorer la santé. Elle reconnaît explicitement la complexité de la pratique en santé publique en incorporant les aspects relatifs à la santé dans un large contexte social dans lequel on tient également compte de facteurs éthiques, légaux et sociaux.

Un des domaines qui se dessine au sein de la génomique en santé publique est celui de la « médecine personnalisée » qui comprend à son tour la *pharmacogénomique*. Ces domaines ont vu le jour suite aux différences importantes constatées dans les réactions interindividuelles aux médicaments. Ainsi, un médicament particulier peut avoir un effet thérapeutique chez certains, mais demeurer inefficace chez d'autres. De plus, certaines personnes présentent des effets secondaires après s'être vu administrer une dose qui, chez d'autres, passe inaperçue. La

reconnaissance de ces différences interindividuelles constitue une étape clé vers une thérapie optimisée. Des exemples actuels sont l'Herceptin (Trastuzumab) pour un cancer du sein causant l'expression du gène HER2-neu et les recommandations de la FDA aux Etats-Unis de fixer la dose initiale de Warfarine à l'aide de polymorphismes CYP2C9 et VKORC1.

La connaissance des facteurs génétiques sous-jacents qui contribuent au développement de maladies complexes doit être convertie en connaissances sur la susceptibilité génétique et l'interaction avec les facteurs environnementaux. C'est le domaine de la recherche translationnelle. Cette recherche *evidence-based* se concentre sur l'intégration des applications génétiques dans la pratique et cherche à démontrer son impact sur la santé au niveau de la population (Khoury, 2007). A l'heure actuelle, la recherche scientifique se situe généralement encore au niveau de la recherche fondamentale. Jusqu'à présent, il n'y a eu que quelques découvertes en génomique humaine qui ont abouti à des applications *evidence-based* en médecine et en santé publique. La conversion des découvertes scientifiques en applications pratiques constitue toujours un processus long et pénible (Khoury, 2007). La Belgique dispose de vastes compétences dans le domaine de la recherche biomédicale fondamentale ainsi que d'un système de soins de santé performant. Elle jouit en outre d'une bonne réputation internationale dans le domaine de la recherche clinique. La somme des compétences de l'ensemble des acteurs concernés lui procure une bonne position de départ pour s'investir dans la recherche translationnelle. Dans cette optique, il convient d'examiner quelles sont les structures que la Belgique pourrait utiliser à cet effet, quels sont les acteurs à impliquer et quels sont les moyens de financement disponibles.

Les avantages que représentent ces nouvelles évolutions pour les individus sont reconnus. Dans un contexte de répartition efficace des moyens dans les soins de santé, nous devons toutefois nous poser la question de savoir comment ceux-ci contribuent le plus à l'amélioration de la santé publique et de la qualité de vie. A cette question viennent s'ajouter une série de questions supplémentaires : notre système des soins de santé est-il prévu pour mettre à profit les nouvelles évolutions ? Le cadre éthique et légal existe-t-il pour protéger les droits individuels et pour promouvoir dans un même temps le progrès au niveau de la population ?

Il est donc important de préparer notre système des soins de santé pour pouvoir répondre à la demande que suscite l'impact de la génomique. A l'heure actuelle, aucune instance ne se penche sur cette problématique, contrairement à ce qui est notamment le cas au Royaume-Uni et aux Pays-Bas. Il est essentiel que ces nouvelles évolutions soient régulées et contrôlées. Par exemple, il faut que la recherche scientifique dans ce domaine soit soumise à suffisamment de contrôles pour pouvoir en suivre non seulement les effets bénéfiques, mais également les retombées négatives, telles que la sélection et les pratiques eugénétiques.

4. REFERENCES

- CE - Commission Européenne. Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil, du 27 octobre 1998, relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
- House of Lords, Science and Technology Committee. Genomic medicine. Volume I: report. 2009
- Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, Dowling N, Moore CA, Bradley L. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genet Med* 2007;9(10):665-674
- Royaume de Belgique. Arrêté royal du 14 novembre 2001 relatif aux dispositifs de diagnostic in vitro. MB du 14 novembre 2001.
- SPF Santé Publique: Plan National Cancer. Action 29: soutien à la recherche translationnelle 2008

- Vlaamse Raad voor Wetenschapsbeleid. De uitbouw voor het translationeel onderzoek in Vlaanderen. 2008.

5. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé *à titre personnel* au groupe de travail. Les noms des experts du CSS sont annotés d'un astérisque *.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis :

BEELE Hilde*	(Dermatologie, UZ Gent)
de THIBAUT de BOESINGHE Leopold*	(Prévention et protection au travail, UGent)
CLEEREN Evy	(Epidémiologie, ISP)
DE SCHRIJVER Antoon*	(Médecine du travail et de l'environnement, UA)
ECTORS* (BOUTSEN) Nadine	(Morphologie et pathologie moléculaire, KUL)
FLAMION Bruno	Physiologie et pharmacologie, FUNDP)
SONDAG Danièle	(Croix Rouge – transfusion)
VANDENHEYDEN Johan	(Epidémiologie, ISP)
VAN OYEN* Herman	(Epidémiologie, ISP)

La personne suivante a été entendue :

CASSIMAN Jean-Jacques	(Centre d'hérédité humaine, KUL)
-----------------------	----------------------------------

Le groupe de travail a été présidé par Herman VAN OYEN et le secrétariat scientifique a été assuré par Anne-Madeleine PIRONNET.