



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE n° 8692

Virus XMRV

7 décembre 2011

1. INTRODUCTION ET QUESTION

La présence du *xenotropic murine leukemia virus-related virus* (XMRV) a été rapportée pour la première fois dans des tumeurs humaines de la prostate et dans des échantillons sanguins de patients atteints du syndrome de la fatigue chronique (SFC). Il a également été suggéré que le virus pourrait se transmettre par transfusion sanguine.

Un nombre considérable d'études complémentaires n'a toutefois pas pu démontrer que le XMRV était présent chez des patients ni qu'il existerait une relation avec des affections telles que le SFC et le cancer de la prostate. C'est ainsi que la présence de XMRV dans des échantillons de sang de patients diagnostiqués positifs précédemment n'a pas pu être confirmée par d'autres laboratoires. Il a en outre été démontré que le XMRV connu jusqu'à présent a une origine recombinante. Le virus est très vraisemblablement apparu par recombinaison de 2 provirus au cours d'une transplantation de tumeurs à des souris. L'utilisation d'une lignée cellulaire provenant de cette expérimentation peut avoir mené à une contamination du laboratoire et une pollution des réactifs. Ceci implique que le XMRV peut effectivement infecter des cellules humaines. En outre, il a aussi été démontré que ce virus est à l'origine d'une infection chez les singes à qui le virus a été injecté.

Bien que les résultats des études publiées précédemment, montrant un lien entre la pathologie humaine et le XMRV, soient mis en doute, il semble cependant que la vigilance soit toujours de mise.

Afin d'une part de pouvoir évaluer correctement les données relatives au XMRV et d'autre part de pouvoir prendre les mesures adéquates, la ministre Onkelinx a demandé l'avis du Conseil Supérieur de la Santé.

La ministre demande plus particulièrement de rendre un avis concernant l'importance du virus XMRV pour la santé humaine et ses implications éventuelles pour la médecine transfusionnelle, la transplantation et la préparation de produits de thérapie avancée.

Afin de répondre à la question, un groupe *ad hoc* a été créé, composé d'experts en virologie, médecine, immunologie et oncologie.

2. CONCLUSION

Le CSS est d'avis que :

1. Il n'existe, à ce jour, aucune preuve que le virus XMRV soit associé à une affection humaine telle que le cancer de la prostate ou le SFC. Il n'existe même pas de preuve que le XMRV ait déjà infecté l'homme.
2. Sur base de cette constatation et du manque de méthodes de détection fiables, le CSS considère qu'il n'est donc pas indiqué de lancer des programmes de dépistage dans le domaine de la médecine transfusionnelle, de la médecine de la transplantation et pour la préparation de produits de thérapie avancée.
3. La mise en place d'un principe de précaution lors de la sélection médicale des donneurs de sang atteints de SFC ou d'un cancer de la prostate semble superflue étant donné que les personnes présentant une maladie grave ou une maladie chronique active ne sont d'ores et déjà pas acceptées comme donneurs de sang. (AR 2005-02-01/30 art.7)
4. Etant donné qu'il est démontré que le XMRV peut infecter des cellules humaines *in vitro*, et que les singes peuvent être infectés après injection de XMRV dans la circulation sanguine, la vigilance s'impose et le suivi d'autres études dans le domaine du XMRV est souhaitable.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées:

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
SFC	Syndrome de fatigue chronique
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HTLV	Virus T-lymphotropique humain
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
XMLV	<i>Xenotropic murine leukemia virus</i>
XMRV	<i>xenotropic murine leukemia virus-related virus</i>

3.1 Methodologie

L'avis repose sur un aperçu de la littérature scientifique, la littérature grise et l'opinion des experts.

3.2 Caractéristiques virologiques

Le *Xenotropic murine leukemia virus-related virus*, en abrégé XMRV, est un virus de la famille des Retroviridae et du genre des gammarétrovirus. Le virus emprunte son nom à sa proche parenté avec les *murine leukemia viruses*. Ainsi, le virus est identique à 95 % à certains rétrovirus endogènes et à 94 % à certains virus exogènes que l'on retrouve chez la souris (Urisman A et al., 2006).

Le XMRV possède un génome à ARN (acide ribonucléique) simple brin et se réplique par un intermédiaire ADN (acide désoxyribonucléique).

Différentes séquences génomiques du XMRV ont été publiées. Ces séquences génomiques semblent pratiquement identiques. Etant donné que durant la répllication rétrovirale dans l'hôte on s'attend à des différences de séquences entre les différentes générations, cette observation est

inhabituelle (Lee K et al., 2010, Voisin V et al., 2007). Une telle observation n'est toutefois pas sans précédent, des observations similaires ayant déjà été rapportées pour le premier rétrovirus humain découvert, le HTLV (virus T-lymphotropique humain). L'autre rétrovirus humain, le HIV (*Human immunodeficiency virus*), présente cependant une grande variabilité génétique tant entre les patients que chez un même patient. Le troisième rétrovirus humain, le XMRV, est donc sans doute plus semblable au HTLV qu'au HIV.

Sur base des analyses phylogénétiques du XMRV et des rétrovirus murins apparentés, certains chercheurs concluent que le XMRV n'est sans doute pas un véritable pathogène pour l'homme (Hue S et al., 2010, Smith RA, 2010). Une étude récente de Paprotka *et al.* (Paprotka T et al., 2011) montre que le virus XMRV est apparu par la recombinaison de 2 provirus, lors d'une xénotransfert de tumeur de la prostate humaine chez la souris. Grâce à une combinaison de phylogénie, analyse de séquence et calcul de risque, Paprotka *et al.* concluent que la production du XMRV par la lignée cellulaire dérivée de ces expérimentations sur xénotransferts (22Rv1), constitue une explication pour la contamination du laboratoire et par conséquent aussi la détection du virus dans des échantillons provenant de patients.

3.3 Modes de transmission et réponse de l'hôte

La transmission humaine du XMRV n'a, jusqu'à présent, pas encore été documentée. Bien que l'on suggère que le virus peut être sexuellement transmissible (Brower V, 2009, Hong S et al., 2009) ou qu'il peut entraîner des contaminations aéroportées (Fischer N et al., 2010), aucune étude n'a encore été réalisée concernant une transmission humaine potentielle (Lee K and Jones KS, 2010). *In vitro*, on a pu démontrer une transmission par voie cellulaire et indépendante de celle-ci (Lombardi VC et al., 2009). Dans une étude néerlandaise, le sperme d'hommes HIV-positifs a été testé quant à la présence de XMRV; aucun échantillon ne s'est avéré positif (Cornelissen M et al., 2010).

Le potentiel infectieux du XMRV, la cinétique et la distribution tissulaire ont été étudiés chez les macaques (Onlamoon N et al., 2011). Après inoculation intraveineuse, une infection chronique disséminée tenace s'est développée. Celle-ci était caractérisée par une virémie transitoire limitée et la présence de provirus dans les lymphocytes sanguins durant l'infection aiguë. Bien qu'après un mois le XMRV n'ait plus pu être détecté, la virémie a été réactivée après 9 mois, ce qui souligne la persistance de l'infection.

L'infection à XMRV a en outre montré un tropisme cellulaire typique dans les organes : en effet ce sont les cellules T CD4 des organes lymphoïdes telles que la lamina propria gastrointestinale, les macrophages alvéolaires dans les poumons et les cellules épithéliales/interstitielles dans d'autres organes qui ont été infectés.

Immédiatement après l'infection, une activation des lymphocytes a été constatée mais la réponse cellulaire spécifique à l'antigène n'était pas détectable. Une injection de rappel a déclenché une réponse en anticorps et une amplification mais les titres ont rapidement diminué indiquant une faible stimulation de l'antigène.

3.4 Méthodes de détection et screening

Dans la littérature, une contamination potentielle par XMRV a été mise en évidence par les techniques de recherche suivantes:

- techniques basées sur la PCR (Polymerase chain reaction) telles que la *nested polymerase chain reaction* (PCR) et la *reverse transcription* PCR ;
- immunoassays par chemiluminescence ou per cytométrie en flux pour rechercher des anticorps XMRV-spécifiques;
- analyses immunohistologiques.

Jusqu'à présent, aucun standard n'a encore été établi pour le diagnostic d'une infection à XMRV. Il n'existe pas non plus de test de dépistage validé pour les donneurs de sang. En outre, il n'existe pas de preuve scientifique d'un lien entre le développement d'une affection potentiellement liée au XMRV et la transfusion de produits sanguins (Simmons G et al., 2011).

3.5 Rôles étiologiques

Cancer de la prostate

Initialement en 2006 le XMRV a été identifié comme cause infectieuse potentielle ou cofacteur dans le développement du cancer de la prostate (Urisman A et al., 2006). Le gammarétrovirus présent dans certains cancers de la prostate semblait, après séquençage complet, étroitement lié aux virus *xenotropic murine leukemia* (XMLV), d'où son nom XMRV.

Au cours de deux études ultérieures, on a retrouvé, par des méthodes de type PCR et lparcoloration immunohistochimique, des acides nucléiques viraux ou des protéines dans 6 à 23 % des cancers de la prostate. Des signaux positifs ont tout d'abord été découverts dans les cellules épithéliales malignes des tumeurs avancées (Danielson BP et al., 2010, Schlaberg R et al., 2009).

Contrairement aux constatations des premières études, des études plus poussées n'ont d'une part absolument pas pu démontrer la présence du XMRV (Aloia AL et al., 2010, Hohn O et al., 2009) et d'autre part, dans les quelques cas positifs, le XMRV était présent tant dans le tissu prostatique malade que sain (Fischer N et al., 2008, Verhaegh GW et al., 2011). En outre, il existe actuellement de fortes indications que le XMRV présent dans les cellules cancéreuses de la prostate constitue une contamination de laboratoire (Yang J et al., 2011).

En conclusion, l'association du XMRV et du cancer de la prostate, de même que le rôle direct du XMRV dans le développement de tumeurs restent peu clairs.

Syndrome de fatigue chronique (SFC)

En octobre 2009, est parue une première étude de Lombardi *et al.* démontrant une relation entre le XMRV et le SFC (Lombardi VC et al., 2009). Au cours de cette étude, des traces de XMRV ont été mises en évidence dans les globules blancs de 67 % des échantillons de patients atteints de SFC. Dans le groupe contrôle, le XMRV n'a été détecté que dans 4 % des échantillons.

Après cette publication de Lombardi *et al.*, une dizaine d'études au moins, réalisées au Etats-Unis, en Europe, en Chine et en Afrique ont été publiées (Barnes E et al., 2010, Cornelissen M et al., 2010, Erlwein O et al., 2010, Groom HC et al., 2010, Henrich TJ et al., 2010, Hong P et al., 2010, Kunstman KJ et al., 2010, Qiu X et al., 2010, Switzer WM et al., 2010, Tang S et al., 2011, van Kuppeveld FJ et al., 2010). La majorité d'entre elles n'a pas pu établir de lien entre le XMRV et des maladies comme le cancer de la prostate et le SFC. En outre, elles n'ont trouvé que peu ou pas de preuve d'une quelconque infection au XMRV. Elles n'ont pas détecté d'infection chez les donneurs de sang (Qiu X et al., 2010, Switzer WM et al., 2010), ni dans les groupes à risque tels que les patients HIV positifs/SIDA (Barnes E et al., 2010, Cornelissen M et al., 2010, Kunstman KJ et al., 2010, Tang S et al., 2011). Une récente étude a cependant démontré que les échantillons sanguins de patients infectés par le HTLV réagissaient plus souvent comme faux positifs lors d'un dosage immunologique chemiluminescent. (Qiu X et al., 2011) Ceci était dû à une réaction croisée avec l'une des protéines du HTLV. Ce test n'a toutefois détecté aucun XMRV chez un certain nombre de patients SFC que Lombardi *et al.* avaient trouvé positifs pour le XMRV précédemment (Knox K et al., 2011). Il est toutefois toujours possible que le signal immunologique chez un certain nombre de patients soit lié à une réaction croisée avec un autre virus que le XMRV, qui réagit de manière croisée dans les tests immunologiques insuffisamment mis au point.

En conclusion, la valeur scientifique de l'étude publiée par Lombardi *et al.* est dès lors remise en cause. *Science* a publié une *Editorial Expression of Concern* (Alberts B, 2011) et l'ajoutera à la publication de Lombardi *et al.*

De plus, des études récentes expliquent le lien entre XMRV et SFC, tel que constaté par Lombardi *et al.*, par une contamination potentielle des laboratoires et réactifs par le virus. En étudiant l'apparition du virus XMRV, on a découvert que le virus est très vraisemblablement dû à la recombinaison de 2 virus de *murine leukemia* lors de la xénotgreffe d'une tumeur humaine de la prostate à des souris (Paprotka T *et al.*, 2011). La lignée cellulaire (22Rv1) qui a résulté de ces expérimentations de xénotgreffe produit le XMRV, ce qui a sans doute entraîné une contamination du laboratoire. Cette contamination peut également expliquer la détection du virus dans des échantillons appartenant à des patients. Une autre source de contamination peut être liée aux réactifs utilisés pour extraire l'ARN et/ou l'ADN viral des échantillons des patients (Erlwein O *et al.*, 2011). Ceci pourrait expliquer que des échantillons de contrôle de personnes saines peuvent rester négatifs.

Récemment, une deuxième équipe de chercheurs a analysé les 61 échantillons de sang de patients SFC provenant de la même pratique médicale ayant fourni également les échantillons pour l'étude de Lombardi *et al.*. Parmi ces 61 échantillons, 43 avaient été testés positifs pour XMRV dans la première étude. Bien que des recherches étendues aient été réalisées quant à la présence d'acides nucléiques viraux, de particules virales ainsi que d'anticorps spécifiques du virus, le XMRV n'a pu être mis en évidence dans aucun de ces échantillons (Knox K *et al.*, 2011).

Récemment, une étude multicentrique a été réalisée à laquelle les deux laboratoires ayant initialement établi le lien entre XMRV et SFC ont participé. Cette étude très étendue qui a notamment analysé à nouveau une partie des échantillons de sang rapportés positifs précédemment n'a pas pu confirmer la présence de XMRV (Simmons G *et al.*, 2011).

4. REFERENCES

Alberts B. Editorial Expression of Concern. *Science*. 2011;2:2.

Aloia AL, Sfanos KS, Isaacs WB, Zheng Q, Maldarelli F, De Marzo AM, *et al.* XMRV: a new virus in prostate cancer? *Cancer Res*. 2010;70(24):10028-33. Epub 2010 Oct 21.

Barnes E, Flanagan P, Brown A, Robinson N, Brown H, McClure M, *et al.* Failure to detect xenotropic murine leukemia virus-related virus in blood of individuals at high risk of blood-borne viral infections. *J Infect Dis*. 2010;202(10):1482-5. Epub 2010 Oct 11.

Brower V. Is a retrovirus implicated in familial prostate cancer? *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):700-1. Epub 2009 May 12.

Cornelissen M, Zorgdrager F, Blom P, Jurriaans S, Repping S, van Leeuwen E, *et al.* Lack of detection of XMRV in seminal plasma from HIV-1 infected men in The Netherlands. *PLoS One*. 2010;5(8):e12040.

Danielson BP, Ayala GE, Kimata JT. Detection of xenotropic murine leukemia virus-related virus in normal and tumor tissue of patients from the southern United States with prostate cancer is dependent on specific polymerase chain reaction conditions. *J Infect Dis*. 2010;202(10):1470-7. Epub 2010 Oct 11.

Erlwein O, Kaye S, McClure MO, Weber J, Wills G, Collier D, *et al.* Failure to detect the novel retrovirus XMRV in chronic fatigue syndrome. *PLoS One*. 2010;5(1):e8519.

Erlwein O, Robinson MJ, Dustan S, Weber J, Kaye S, McClure MO. DNA extraction columns contaminated with murine sequences. *PLoS One*. 2011;6(8):e23484. Epub 2011 Aug 18.

Fischer N, Hellwinkel O, Schulz C, Chun FK, Huland H, Aepfelbacher M, et al. Prevalence of human gammaretrovirus XMRV in sporadic prostate cancer. *J Clin Virol*. 2008;43(3):277-83. Epub 2008 Sep 27.

Fischer N, Schulz C, Stieler K, Hohn O, Lange C, Drosten C, et al. Xenotropic murine leukemia virus-related gammaretrovirus in respiratory tract. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(6):1000-2.

Groom HC, Boucherit VC, Makinson K, Randal E, Baptista S, Hagan S, et al. Absence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in UK patients with chronic fatigue syndrome. *Retrovirology*. 2010;7:10.

Henrich TJ, Li JZ, Felsenstein D, Kotton CN, Plenge RM, Pereyra F, et al. Xenotropic murine leukemia virus-related virus prevalence in patients with chronic fatigue syndrome or chronic immunomodulatory conditions. *J Infect Dis*. 2010;202(10):1478-81. Epub 2010 Oct 11.

Hohn O, Krause H, Barbarotto P, Niederstadt L, Beimforde N, Denner J, et al. Lack of evidence for xenotropic murine leukemia virus-related virus(XMRV) in German prostate cancer patients. *Retrovirology*. 2009;6:92.

Hong P, Li J, Li Y. Failure to detect Xenotropic murine leukaemia virus-related virus in Chinese patients with chronic fatigue syndrome. *Virology*. 2010;7:224.

Hong S, Klein EA, Das Gupta J, Hanke K, Weight CJ, Nguyen C, et al. Fibrils of prostatic acid phosphatase fragments boost infections with XMRV (xenotropic murine leukemia virus-related virus), a human retrovirus associated with prostate cancer. *J Virol*. 2009;83(14):6995-7003. Epub 2009 Apr 29.

Hue S, Gray ER, Gall A, Katzourakis A, Tan CP, Houldcroft CJ, et al. Disease-associated XMRV sequences are consistent with laboratory contamination

Contamination of clinical specimens with MLV-encoding nucleic acids: implications for XMRV and other candidate human retroviruses. *Retrovirology*. 2010;7(1):111.

Knox K, Carrigan D, Simmons G, Teque F, Zhou Y, Hackett J, Jr., et al. No Evidence of Murine-Like Gammaretroviruses in CFS Patients Previously Identified as XMRV-Infected. *Science*. 2011;2:2.

Kunstman KJ, Bhattacharya T, Flaherty J, Phair JP, Wolinsky SM. Absence of xenotropic murine leukemia virus-related virus in blood cells of men at risk for and infected with HIV. *Aids*. 2010;24(11):1784-5.

Lee K, Jones KS. The path well traveled: using mammalian retroviruses to guide research on XMRV. *Mol Interv*. 2010;10(1):20-4.

Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, Pfost MA, Hagen KS, Peterson DL, et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science*. 2009;326(5952):585-9. Epub 2009 Oct 8.

Onlamoon N, Das Gupta J, Sharma P, Rogers K, Suppiah S, Rhea J, et al. Infection, Viral Dissemination, and Antibody Responses of Rhesus Macaques Exposed to the Human Gammaretrovirus XMRV. *J Virol*. 2011 May 1, 2011;85(9):4547-57.

Paprotka T, Delviks-Frankenberry KA, Cingoz O, Martinez A, Kung HJ, Tepper CG, et al. Recombinant Origin of the Retrovirus XMRV. *Science*. 2011;2:2.

Qiu X, Swanson P, Luk KC, Tu B, Villinger F, Das Gupta J, et al. Characterization of antibodies elicited by XMRV infection and development of immunoassays useful for epidemiologic studies. *Retrovirology*. 2010;7:68.

Qiu X, Swanson P, Tang N, Leckie G, Devare S, Schochetman G, et al. Prevalence of XMRV in blood donors, HTLV and HIV cohorts. *Retrovirology*. 2011;8(Suppl 1):A222.

Schlager R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR. XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(38):16351-6. Epub 2009 Sep 8.

Simmons G, Glynn SA, Holmberg JA, Coffin JM, Hewlett IK, Lo SC, et al. The Blood Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus Scientific Research Working Group: mission, progress, and plans. *Transfusion*. 2011;51(3):643-53. doi: 10.1111/j.537-2995.011.03063.x. Epub 2011 Mar 1.

Simmons G, Glynn SA, Komaroff AL, Mikovits JA, Tobler LH, Hackett J, et al. Failure to Confirm XMRV/MLVs in the Blood of Patients with Chronic Fatigue Syndrome: A Multi-Laboratory Study. *Science*. 2011 September 22, 2011.

Smith RA. Contamination of clinical specimens with MLV-encoding nucleic acids: implications for XMRV and other candidate human retroviruses. *Retrovirology*. 2010;7:112.

Switzer WM, Jia H, Hohn O, Zheng H, Tang S, Shankar A, et al. Absence of evidence of xenotropic murine leukemia virus-related virus infection in persons with chronic fatigue syndrome and healthy controls in the United States. *Retrovirology*. 2010;7:57.

Tang S, Zhao J, Viswanath R, Nyambi PN, Redd AD, Dastyar A, et al. Absence of detectable xenotropic murine leukemia virus-related virus in plasma or peripheral blood mononuclear cells of human immunodeficiency virus Type 1-infected blood donors or individuals in Africa. *Transfusion*. 2011;51(3):463-8. doi: 10.1111/j.537-2995.010.02932.x. Epub 2010 Nov 15.

Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, Plummer SJ, Casey G, Klein EA, et al. Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant. *PLoS Pathog*. 2006;2(3):e25. Epub 2006 Mar 31.

van Kuppeveld FJ, de Jong AS, Lanke KH, Verhaegh GW, Melchers WJ, Swanink CM, et al. Prevalence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in patients with chronic fatigue syndrome in the Netherlands: retrospective analysis of samples from an established cohort. *Bmj*. 2010;340:c1018.(doi):10.1136/bmj.c018.

Verhaegh GW, de Jong AS, Smit FP, Jannink SA, Melchers WJ, Schalken JA. Prevalence of human xenotropic murine leukemia virus-related gammaretrovirus (XMRV) in Dutch prostate cancer patients. *Prostate*. 2011;71(4):415-20. doi: 10.1002/pros.21255. Epub 2010 Sep 28.

Voisin V, Rassart E. Complete genome sequences of the two viral variants of the Graffi MuLV: phylogenetic relationship with other murine leukemia retroviruses. *Virology*. 2007;361(2):335-47. Epub 2007 Jan 8.

Yang J, Battacharya P, Singhal R, Kandel ES. Xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) in prostate cancer cells likely represents a laboratory artifact. *Oncotarget*. 2011;2(5):358-62.

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	Ugent
BRUSSELMANS Koen	Standardisation biologique	WIV
DE MOL Patrick*	Microbiologie médicale	CHU ULg
DENEYS Véronique*	Transfusion	Service du Sang - Croix-Rouge de Belgique - UCL
MUYLLE Ludo*	Biologie clinique	UA
PLUM Jean	Microbiologie médicale	Ugent
VANDAMME Anne-Mieke	Virologie	KUL
VAN LAETHEM Yves*	Infectiologie	CHU St. Pierre ULB
VAN RANST Marc*	Virologie	KUL

Le groupe de travail a été présidé par Jean PLUM et le secrétariat scientifique a été assuré par Roland HÜBNER en Liesbeth PEETERS.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un service fédéral relevant du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS ne prend pas de décisions en matière de politique à mener, il ne les exécute pas mais il tente d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques), parmi lesquels 200 sont nommés à titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et un comité référent) et la validation finale des avis par le Collège (ultime organe décisionnel). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Les avis des groupes de travail sont présentés au Collège. Après validation, ils sont transmis au requérant et au ministre de la santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be), sauf en ce qui concerne les avis confidentiels. Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles parmi les professionnels du secteur des soins de santé.

Le CSS est également un partenaire actif dans le cadre de la construction du réseau EuSANH (*European Science Advisory Network for Health*), dont le but est d'élaborer des avis au niveau européen.

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un e-mail à info.hgr-css@health.belgium.be.