

SYNTHÈSE**SÉQUENÇAGE DU GÉNOME COMPLET : DÉFIS ET PISTES D'ORGANISATION POUR LE SYSTÈME BELGE**

SYNTHÈSE

SÉQUENÇAGE DU GÉNOME COMPLET : DÉFIS ET PISTES D'ORGANISATION POUR LE SYSTÈME BELGE

GERMAINE HANQUET, IRM VINCK, NANCY THIRY



■ PRÉFACE

Paul sort du cabinet de son médecin qui lui a expliqué soigneusement les résultats du séquençage complet de son génome, c'est-à-dire de la lecture et de l'interprétation de son bagage génétique. On l'avait prévenu qu'il ne recevrait que peu de certitudes, qu'il devrait se contenter de probabilités, qu'on ne lui dirait pas nécessairement s'il va contracter la maladie suspectée mais plutôt s'il est porteur de certaines dispositions à en souffrir un jour, peut-être. Loin de l'inquiéter cette nouvelle l'avait rassuré, il demeurerait donc libre, au moins partiellement, de prendre soin de lui, de sa santé en espérant que cela porte des fruits. Car à part quelques 'erreurs' héritées de ses parents, le reste n'est pas écrit à l'encre indélébile ; il sait que son mode de vie, son environnement peuvent encore jouer un rôle. Quel soulagement de se sentir ainsi libre et responsable. Mais il pense à son ami Luc, sans formation particulière, qui n'aurait probablement pas compris le quart des explications en apparences limpides du médecin. Que signifie la liberté pour Luc, quelle en est la réalité ? Aurait-il compris qu'il pouvait *ne pas* savoir ce que l'on avait lu dans ses gènes et que l'on ne lui tiendrait pas rigueur de cette apparente insouciance ?

Vous ne rencontrerez ni Paul, ni Luc dans ce rapport qui concerne essentiellement les aspects organisationnels du séquençage complet du génome en Belgique. Mais vous penserez peut-être à eux, à celles et ceux que vous connaissez, qui leur ressemblent et qui voudraient savoir et ignorer en même temps ce qui se cache dans leurs gènes. Les progrès technologiques nous permettent d'entrevoir de merveilleuses perspectives de diagnostics et de mesures de prévention précoces, une médecine personnalisée par définition plus efficace. Mais ils nous laissent aussi devant des questionnements éthiques et sociétaux que nous devons appréhender ensemble.

Marijke EYSEN
Adjunct Algemeen Directeur a.i.

Christian LÉONARD
Directeur Général a.i.



■ SYNTHÈSE

TABLE DES MATIÈRES

■	PRÉFACE.....	1
■	SYNTHÈSE	4
1.	CONTEXTE DE CETTE ÉTUDE	4
1.1.	LES PROGRÈS DANS L'ANALYSE DE L'ADN.....	5
1.2.	PLACE DU WGS DANS LA PRATIQUE MÉDICALE	6
1.3.	PORTÉE ET MÉTHODES DE CETTE ÉTUDE.....	7
2.	LES CENTRES DE GÉNÉTIQUE EN BELGIQUE	8
2.1.	HUIT CENTRES DE GÉNÉTIQUE HUMAINE	8
2.2.	MISSIONS	8
2.2.1.	Tests et diagnostic	8
2.2.2.	Conseil génétique	9
2.3.	FINANCEMENT ET BUDGET DES CGH	9
3.	DÉFIS POSÉS PAR L'INTRODUCTION DU WGS EN BELGIQUE	11
3.1.	CONSIDÉRER LES QUESTIONS CLINIQUES.....	11
3.1.1.	Prescription et indications du WGS	11
3.1.2.	Interprétation des résultats.....	12
3.1.3.	Consentement éclairé et communication des résultats	14
3.2.	GÉRER LES GRANDES QUANTITÉS DE DONNÉES GÉNÉRÉES	15
3.2.1.	Bio-informatique	15
3.2.2.	Gestion, stockage, protection et partage des données	15
3.3.	ÉVALUER LES COÛTS GLOBAUX DU WGS.....	16
3.4.	RÉSOUTRE LES QUESTIONS ORGANISATIONNELLES	17



3.4.1.	Les exemples étrangers	17
3.4.2.	Faut-il centraliser le séquençage WGS en Belgique ?	19
3.4.3.	Faut-il sous-traiter le séquençage WGS ?	19
3.4.4.	Faut-il limiter le WGS aux centres de génétique ?	20
3.5.	ADAPTER LES RESSOURCES HUMAINES	22
3.5.1.	Bio-informaticien	22
3.5.2.	Médecin spécialiste en génétique clinique	23
3.5.3.	Clinical Laboratory Geneticist (CLG)	23
3.5.4.	Le conseil génétique	24
3.6.	AMÉLIORER L'ORGANISATION DE LA GÉNÉTIQUE MÉDICALE EN BELGIQUE	25
4.	INTRODUIRE LE WGS EN BELGIQUE SOUS FORME DE PROJET PILOTE	26
4.1.	FINANCEMENT DU PROJET PILOTE	27
4.2.	FINANCEMENT À PLUS LONG TERME	27
■	RECOMMANDATIONS	30



■ SYNTHÈSE

1. CONTEXTE DE CETTE ÉTUDE

L'avènement de la génétique a considérablement changé la donne en médecine depuis une cinquantaine d'années. De plus en plus de maladies peuvent aujourd'hui être attribuées – du moins partiellement – à des variations dans le code ADN des individus. Ce sont, en grande partie, les progrès techniques et technologiques dans l'analyse de l'ADN qui ont autorisé cette progression des connaissances.

À l'heure actuelle, les analyses génétiques restent encore des tests relativement rares et coûteux. Cette situation est cependant en train d'évoluer car la facilité et le coût de plus en plus faible des techniques mises en œuvre permettent d'envisager de les utiliser de façon beaucoup plus large, en routine, voire de les étendre à une série d'indications qui ne relèvent pas encore, aujourd'hui, de l'analyse génétique. Cette évolution soulève cependant de nombreuses questions éthiques, sociales, logistiques et économiques. Et ce au moment où, en parallèle, s'ouvre sur l'internet globalisé le marché des tests génétiques « sauvages », que tout un chacun peut commander, en dehors de tout contexte de soins de santé.

Dans sa note politique du 27 octobre 2016, la ministre de la santé publique Maggie De Block prévoyait une étude pour établir dans quelle mesure il est envisageable d'utiliser la **technologie de lecture (séquençage) du génome humain complet (Whole Genome Sequencing - WGS)** dans la pratique clinique, en prenant en compte les besoins en logistique et en formation ainsi que les aspects sociétaux qu'impliquerait un tel tournant.



Cadre 1 – Les variations de l'ADN

L'ADN d'un être humain est une chaîne d'environ trois milliards de *nucléotides*, comme autant de lettres, formant des « mots » qui sont nos gènes. Chaque gène détermine une caractéristique particulière d'un individu (couleur des yeux, taille, etc.) ; notre ADN en contient plus de 20 000. Recopiée à chaque division cellulaire, l'ensemble de la chaîne subit de petites « erreurs » (*variants, mutations*) qui peuvent être responsables de maladies. Ces anomalies peuvent aussi survenir suite à l'effet de facteurs externes, comme par exemple des rayonnements ionisants. Les variants peuvent porter sur un seul nucléotide, sur un segment d'ADN (plusieurs (dizaines de) nucléotides), sur un chromosome entier (p.ex. trisomie) ou sur le nombre de copies.

Certaines maladies résultent d'une variation sur un seul gène (maladies monogéniques, p.ex. la mucoviscidose), mais la plupart sont dites polygéniques (atteinte de *plusieurs* gènes) et multifactorielles (car causées par un ensemble de facteurs génétiques et *non-génétiques*, comme l'environnement ou le style de vie, p.ex. une prédisposition génétique aux maladies cardiovasculaires, renforcée par le tabagisme ou l'alimentation). Mais la très grande majorité des variants présents dans notre ADN ne portent pas à conséquence.

Si une variation est présente dans une cellule de la lignée germinale (ovule ou spermatozoïde), elle sera transmise à la génération suivante (p.ex. gène de *prédisposition* au cancer du sein) ; si par contre si elle ne survient que dans certaines cellules somatiques (= toutes les autres cellules de l'organisme), comme c'est le cas dans les cancers, elle ne sera pas transmise.

Terminons cette très brève introduction en précisant qu'il n'existe pas de génome « parfait » (le génome = l'ensemble des 20 000 gènes d'un individu).

1.1. Les progrès dans l'analyse de l'ADN

Extrêmement laborieuses au début, les techniques d'analyse de l'ADN ont connu des accélérations stupéfiantes depuis les années 2005-2010, avec l'apparition du séquençage à haut débit (ou séquençage massif en parallèle, *Next Generation Sequencing* - NGS). Cette technique consiste à « lire » **des milliers de fragments d'ADN en parallèle (plutôt que un par un)**. Ce saut technologique a aussi marqué une chute considérable du coût des analyses, permettant de séquencer des milliers de gènes chez un seul individu, puis, rapidement, **l'entièreté du génome** : c'est le ***Whole Genome Sequencing* ou WGS**.

Le WGS peut offrir une valeur clinique ajoutée grâce, notamment, à sa **puissance de diagnostic** supérieure aux autres techniques de séquençage, car il permet une meilleure détection des variants avec moins de risques de passer à côté de l'un d'eux. Il permet aussi de diminuer le délai pour obtenir un résultat (*turnaround time*) par rapport aux tests classiques. Le revers de la médaille est qu'il génère **des quantités considérables de données brutes** qu'il faut analyser à l'aide d'outils informatiques (*bio-informatiques*) extrêmement puissants, ainsi que de nombreux **résultats non sollicités** ou dont on ne connaît pas encore la signification clinique (voir Cadre 3). La gestion de tout cela représente un grand défi en termes d'organisation.

L'analyse du génome entier a également une influence sur le **prix des analyses génétiques**. La première analyse complète du génome, achevée en l'an 2000, avait duré 8 ans et coûté un milliard de dollars. Depuis lors, les choses ont radicalement changé : en 2014, la firme Illumina, leader du marché, a lancé un appareil « qui permettrait de séquencer un génome humain pour \$1000 ». ^a Une promesse qui est encore loin d'être devenue réalité si l'on prend en compte tous les coûts. On s'attend néanmoins à ce que le prix du WGS continue à chuter dans les prochaines années.

^a <https://www.illumina.com/systems/sequencing-platforms/hiseq-x.html>
(Accessed November 2017).



Par ailleurs, les **analyses génétiques classiques** – la recherche ciblée d'un ou quelques variants précis – se sont également affinées et sont encore largement utilisées aujourd'hui. On utilise généralement des « kits » d'analyse portant sur des ensembles (panels) de gènes spécifiques, liés à une maladie déterminée. Par exemple, le diagnostic de la majorité des maladies rares ou des gènes tumoraux se fait classiquement à l'aide de ce séquençage ciblé.

Il est cependant important de noter que, quelle que soit la technique employée, l'identification de variants ne suffit pas pour poser un diagnostic de maladie héréditaire ; il s'agit de résultats qui doivent toujours être interprétés en fonction du contexte clinique et des informations familiales.

1.2. Place du WGS dans la pratique médicale

La place que tiendra le WGS dans la médecine de demain n'est pas encore définie avec précision et évolue rapidement. Cependant, certaines indications sont décrites dans la littérature pour le court et/ou le long terme:

- le diagnostic de maladies héréditaires rares ou complexes ;
- l'identification des composantes génétiques d'affections plus courantes comme l'épilepsie ou les retards intellectuels ;
- le dépistage prénatal : en analysant l'ADN fœtal présent dans le sang d'une femme enceinte, on peut déterminer si le fœtus est porteur de maladies. Le WGS pourrait éventuellement remplacer le test prénatal non invasif (NIPT) actuellement utilisé entre autres pour le dépistage de la trisomie 21, d'autant plus qu'il pourrait identifier d'autres anomalies ;
- le diagnostic préimplantatoire : lors d'une procréation médicalement assistée, on peut sélectionner les embryons non porteurs d'une maladie héréditaire que l'on souhaite éviter ;
- le dépistage préconceptionnel d'anomalies génétiques présentes chez des futurs parents (*carrier screening*) ;
- le dépistage néonatal : une analyse du génome entier pourrait remplacer le dépistage ciblé d'une quinzaine de maladies héréditaires, qui est effectué aujourd'hui chez tous les nouveau-nés à la naissance (test du buvard) ;

- le dépistage des prédispositions à certains cancers (tests oncogénétiques) et à d'autres maladies.
- la pharmacogénétique : étant donné que la manière dont un médicament sera métabolisé par l'organisme est génétiquement déterminée, il devient possible de sélectionner le traitement et le dosage optimal pour un individu et/ou de prédire sa réponse à un médicament donné (p.ex. une chimiothérapie). Une utilisation particulière en est le séquençage de l'ADN des cellules cancéreuses pour déterminer si elles réagiront à un médicament déterminé. Ces tests portent sur des séries (« panels ») de gènes tumoraux et sont appelés « companion diagnostics » ; ils nécessitent toutefois de séquencer l'ADN un très grand nombre de fois (en moyenne de 500 à 1000 fois).

Le WGS jouera aussi un grand rôle dans la « médecine personnalisée », que l'on peut définir comme une approche permettant de comprendre, traiter et/ou prévenir les maladies sur la base des caractéristiques génétiques d'un individu et de son interaction avec son environnement.

Certaines de ces indications comportent des implications éthiques qui nécessiteraient un débat au niveau de la société. Ces aspects ne sont pas abordés dans cette étude.

À plus long terme, le WGS pourrait remplacer la grande majorité des tests génétiques effectués actuellement, mais ceci dépendra également de l'évolution des coûts de ces tests. En effet, pour certaines des indications ci-dessus, il existe déjà des technologies bien maîtrisées à des coûts plus faibles, vis-à-vis desquelles le WGS ne sera probablement pas concurrentiel avant longtemps. Par exemple, pour les analyses de panels de gènes tumoraux (companion diagnostics), la technologie NGS reste concurrentielle et le WGS ne deviendra probablement intéressant ou efficient que lorsque les prix auront suffisamment diminué.

En termes de diagnostic clinique, les tests génétiques étaient jusqu'il y a peu utilisés principalement pour des maladies rares. Mais ils sont **de plus en plus demandés par d'autres spécialités médicales**, pour identifier la composante génétique de maladies courantes, comme par exemple les maladies cardiovasculaires.



L'avènement du WGS (qui permet d'obtenir une information large sur tous les variants d'un patient) va encore renforcer cette tendance.

Bref, l'introduction du WGS constitue bel et bien un **changement de paradigme** : là où les cliniciens tentent d'abord, aujourd'hui, de déterminer sur une base clinique sur quels gènes doivent porter leurs analyses, le WGS apportera d'emblée l'information génétique sur tous les gènes.

Cadre 2 – Le WGS peut-il raccourcir le « parcours du combattant » vers le diagnostic ?

Un des espoirs placés dans le WGS est qu'il pourrait éviter ou mettre fin au « parcours du combattant » de certains patients atteints de maladies inconnues (ou de leurs familles), qui passent souvent d'un examen à un autre pendant des mois ou des années à la recherche d'un diagnostic.

Ainsi par exemple, une étude néerlandaise a montré que, sur 50 patients atteints de déficience intellectuelle sévère pour lesquels aucun diagnostic n'avait pu être posé par les analyses génétiques de routine, le WGS avait permis d'identifier des anomalies passées inaperçues permettant de poser un diagnostic chez 21 d'entre eux (42%).

Dans une autre étude, anglaise, portant sur 217 individus porteurs d'affections diverses et restés sans diagnostic, le WGS avait mené à l'identification de variants additionnels chez 21% d'entre eux.

1.3. Portée et méthodes de cette étude

Cette étude rapide et pragmatique est destinée à informer les responsables politiques belges des conditions nécessaires à l'introduction du WGS dans les soins de santé de routine, en particulier sur le plan organisationnel dans une perspective d'assurance maladie. Elle se limite au très court terme (2018-2020). Elle ne vise pas à définir les indications du WGS, ne s'intéresse pas aux aspects de recherche ou de dépistage au niveau de la population et n'évalue pas les coûts belges du WGS et autres tests génétiques. Cette étude ne traite pas non plus de l'utilisation des tests en dehors des soins de santé, comme ceux commandés directement (par internet) par des consommateurs.

Et finalement, comme signalé plus haut, elle ne traite pas les questions éthiques et sociétales vu le temps limité qui nous a été imparti pour la mener à bien ; par ailleurs, les études éthiques approfondies sont du ressort du Comité consultatif de Bioéthique. Notons qu'à la demande de la Ministre de la Santé publique, l'Institut Scientifique de Santé publique et la Fondation Roi Baudouin organisent en 2018 un Forum Citoyen sur les enjeux éthiques, légaux et sociétaux de l'utilisation des informations génomiques dans le contexte des soins de santé. Afin de répondre rapidement aux besoins des décideurs, cette étude s'est basée sur les avis d'experts et les enseignements (*lessons learned*) retirés des expériences de mise en place du WGS ailleurs, ou obtenus par l'utilisation d'autres techniques génétiques complexes en Belgique.^b Pour cela, nous avons analysé la littérature internationale (y compris la littérature grise), visité le centre qui a lancé un **projet d'introduction du WGS aux Pays-Bas**, et interrogé les experts belges. En particulier, nous avons rencontré les responsables des huit centres belges de génétique humaine, des biologistes cliniques, des représentants des différents groupes de travail sur le sujet, de l'INAMI et de l'Institut de santé publique (ISP). Nous avons également étudié les textes légaux, la nomenclature, les budgets et dépenses et les informations des centres de génétique (détails voir annexes du rapport scientifique). Nous n'avons pas analysé les données des centres de génétique.

^b Principalement l'expérience des analyses de *Whole Exome Sequencing* (WES), en Belgique et aux Pays-Bas (voir aussi 3.4.1).



2. LES CENTRES DE GÉNÉTIQUE EN BELGIQUE

2.1. Huit centres de génétique humaine

Il existe huit centres de génétique humaine (CGH) en Belgique, un par hôpital universitaire, plus celui de l'Institut de Pathologie et de Génétique (IPG), une institution indépendante (asbl) située dans la région de Charleroi. Les CGH ont été institués par l'arrêté royal du 14 décembre 1987^c; ils ont été régionalisés en 1995, mais l'A.R. fondateur de 1987 reste d'application.

Chaque CGH doit être dirigé par un médecin spécialisé en génétique ; il est considéré comme un service médico-technique lourd, fonctionnant au sein de l'hôpital comme une entité distincte et disposant de ses propres infrastructures et équipements. Il est lié à une université et doit mener des activités de recherche. Cependant, la plupart des CHG fonctionnent comme un service « classique » au sein de l'hôpital et dépendent de celui-ci pour la gestion de leurs ressources humaines et financières.

Entre eux, les huit CGH ont établi un **climat de collaboration et d'échanges**. Chacun des centres s'est spécialisé dans certaines maladies spécifiques, ce qui leur permet de centraliser certaines analyses et d'apporter leur expertise aux autres centres. Ils travaillent actuellement ensemble à une harmonisation de leurs pratiques. Ils se retrouvent également au sein du Collège Belge de Génétique Humaine et Maladies Rares,^d de la *Belgian Society for Human Genetics* (BeSHG),^e et dans différents groupes de travail (BelMolGen, ComPerMed).

^c Arrêté royal du 14 décembre 1987 fixant les normes auxquelles les centres de génétique humaine doivent répondre (M.B. du 25/12/1987, p. 19516).

2.2. Missions

Outre les missions **d'analyse génétique** proprement dites, les CGH doivent proposer des consultations de **diagnostic et de conseil génétique**, participer à la **prise en charge des maladies rares** et mener des activités de **recherche scientifique clinique**. Seules les deux premières de ces missions sont prises en compte dans le cadre de cette étude.

2.2.1. Tests et diagnostic

Les CGH sont spécifiquement chargés de réaliser les analyses génétiques et d'en interpréter les résultats. Initialement focalisés sur les maladies génétiques rares (y compris les cancers héréditaires rares), les CGH ont progressivement élargi leurs activités à d'autres affections comportant une composante génétique, comme certaines maladies neurologiques ou cardio-vasculaires.

Toutefois, les **laboratoires de biologie clinique** recourent également à l'analyse de l'ADN (biologie moléculaire) et même parfois au séquençage à haut débit (NGS) des cellules cancéreuses. Les analyses génétiques sont donc un enjeu sensible dans les relations entre les généticiens et les biologistes cliniciens.

À l'heure actuelle, les analyses WGS ne sont utilisées qu'exceptionnellement en Belgique, et principalement dans un cadre de recherche ; quand c'est le cas, ces analyses sont alors généralement sous-traitées à l'étranger.

En ce qui concerne l'assurance qualité, les règles de remboursement des prestations de l'article 33 (voir ci-dessous) stipulent que les CGH doivent obtenir l'accréditation ISO 15189 pour au moins 80% des prestations effectuées. Les CGH participent tous aux évaluations externes organisées par l'*European Molecular Genetics Quality Network* (EMQN), mais celles-ci ne portent pas encore sur le WGS. L'accréditation des laboratoires est contrôlée par BELAC (SPF Économie).

^d <https://www.college-genetics.be/fr/>

^e <http://www.beshg.be/index.php?page=home>



2.2.2. Conseil génétique

Les CGH organisent des consultations de conseil génétique pour les patients. Le conseil génétique est défini comme « une série d'activités cliniques incluant l'évaluation du risque d'occurrence d'une pathologie chez un individu ou chez ses descendants, l'information de cet individu au sujet de cette pathologie et une offre de soutien psychologique ». Ces activités sont menées par une **équipe « multidisciplinaire »** comprenant un médecin spécialiste en génétique clinique, un psychologue et un travailleur social ou un infirmier.

Les activités de conseil génétique peuvent être effectuées dans une institution de soins en dehors du CGH (p.ex. dans un hôpital) dans le cadre d'un accord de coopération mais seul le CGH peut facturer cette prestation.

2.3. Financement et budget des CGH

Le **financement** des CGH a subi plusieurs remaniements depuis 1987, notamment pour tenter de l'adapter aux progrès techniques et aux évolutions institutionnelles. Par conséquent, le système actuel, basé sur un patchwork de mesures légales et financières, manque de cohérence et probablement d'efficacité.

Les CGH tirent une partie de leurs ressources financières **des remboursements par l'INAMI des analyses effectuées**, sur la base de **l'article 33 de la nomenclature** (créé en 1988 mais révisé en 2012 avec fixation d'un budget global). Depuis 2013, six codes de cette nomenclature concernent les analyses moléculaires complexes et sont subdivisés en 3 niveaux de remboursement calqués sur la complexité des analyses (voir Tableau 1).

Les analyses de l'article 33 ne peuvent être prescrites que pour une liste limitative d'indications, établie par le Collège Belge de Génétique Humaine et Maladies Rares. Cette liste est remise à jour annuellement par le Collège, sans pour autant que l'impact des modifications ne soit appuyé par des données objectives. Elle est ensuite examinée par le groupe de travail

Biologie Clinique de l'INAMI qui doit donner son approbation. Tout médecin est habilité à prescrire ces analyses mais, pour pouvoir être remboursées par l'INAMI, elles doivent être approuvées par un médecin spécialiste en génétique clinique et réalisées par un CGH.

Tableau 1 – Codes de nomenclature et tarifs de remboursement pour les analyses moléculaires complexes (Nomenclature article 33)

Code	Degré de complexité	Code de nomenclature	Remboursement INAMI *
Analyse moléculaire complexe pour la recherche d'une affection constitutionnelle	Niveau 3	565493-565504	€1407,87
	Niveau 2	565471-565482	€570,45
	Niveau 1	565456-565460	€365,00
Analyse moléculaire complexe pour la recherche de mutations dans le cadre de cancer ou de syndrome cancéreux familial	Niveau 3	565552-565563	€1407,87
	Niveau 2	565530-565541	€570,45
	Niveau 1	565515-565526	€365,00

* Honoraires au 1/1/2017.

L'évolution des analyses moléculaires complexes effectuées montre une augmentation de ces six codes entre 2013 et 2015. L'augmentation est plus marquée pour les deux codes de niveau 3, le niveau le plus complexe (les chiffres complets se trouvent dans le rapport scientifique).

Les CGH reçoivent également un **financement via une convention avec l'INAMI^f** (enveloppe fermée) qui couvre les activités de **conseil génétique** ainsi que les **tests sous-traités à l'étranger** (pour les tests que les laboratoires belges ne réalisent pas). La consultation de conseil génétique, initialement remboursée au tarif d'une consultation de pédiatrie ou de gynécologie, a été revalorisée par l'introduction d'une **convention article 22 de l'INAMI** (pseudo-codes de nomenclature pour consultation génétique standard ou complexe). Le Tableau 2 suggère que cette convention est insuffisamment utilisée étant donné que les dépenses restent chaque année inférieures aux budgets alloués. Il ressort de nos consultations avec les CGH que cette sous-utilisation est due à la complexité de cette convention.

^f Article 22 18° de la loi du 14/7/1994.



En effet, elle requiert l'intervention simultanée d'au moins deux professionnels, un médecin généticien et un psychologue ou un travailleur social/infirmier pour la consultation génétique « simple », et l'intervention des trois dans le cas d'une consultation complexe. Les experts interrogés estiment que ces critères ne sont pas applicables dans tous les cas, et en particulier pour certaines consultations simples.

Cette convention ne couvre pas le conseil génétique prodigué par des médecins spécialistes autres que les généticiens, par exemple des hématologues ou des cardiologues. Dans les situations non couvertes par la convention, le conseil génétique est généralement facturé comme consultation simple, en fonction de la spécialité de départ du médecin.

Depuis la mise en application de l'article 33 révisé (2013), le budget des CGH pour les activités de génétique couvertes par l'article 33 et la convention « conseil génétique et tests réalisés à l'étranger » est fixé annuellement par le Conseil Général de l'INAMI. En cas de dépassement des budgets de la convention, des mesures de récupération sont automatiquement appliquées. Quant au budget de l'article 33, peut-il être défini comme étant fermé ? Les interprétations diffèrent.⁹ Ce qui est certain, c'est que les dépenses liées à l'article 33 sont suivies régulièrement de manière à pouvoir prendre des mesures correctrices en cas de dépassement (tout comme c'est le cas pour les autres articles de la nomenclature).

⁹ Les définitions autour du statut de ce budget varient. Une note de 2011 de la Commission Nationale Médico-Mutualiste traitant de la révision de l'article 33 mentionne la notion de budget fermé (« gesloten budget ») pour les activités de génétique (prestations de l'article 33 et conseil génétique). Une autre note de la même Commission, datant de 2015, mentionne la notion de budget fixé par le Conseil général (et donc pas une enveloppe fermée *stricto sensu*).

Une autre source de financement possible pour les CGH est le recours aux prestations **de l'article 33bis de la nomenclature**, qui est dédié aux maladies acquises, principalement les cancers. Le remboursement de ces tests n'est pas limité aux CGH mais est aussi ouvert aux laboratoires de biologie clinique et aux anatomo-pathologistes. Le budget de l'article 33bis (€14,8 millions en 2016) est inclus dans le budget global de la Biologie Clinique.

Il faut enfin ajouter à ces sources de financement **quelques subsides spécifiques des Régions et Communautés**.

Si l'on ne considère que les prestations de l'article 33 et la convention article 22, le **budget des CGH** a été fixé en 2013 à €42,65 millions par an, dont €37,8 millions pour les analyses de l'article 33, €4,3 millions pour le conseil génétique et €566 000 pour les tests réalisés à l'étranger (voir Tableau 2), ce qui correspond à un budget d'environ €4 par habitant et par an. À titre indicatif, le budget total des centres de génétique aux Pays-Bas est de €143,4 millions (2014), ce qui correspond à €10 par habitant. Cependant, les comparaisons sont difficiles car les activités de génétique couvertes entre les deux pays peuvent différer.

Le Tableau 2 montre que les **dépenses excèdent le budget depuis 2015**. En effet les dépenses liées aux analyses de l'article 33 ont fortement augmenté en 2015 et en 2016. Les raisons d'une telle hausse devraient être investiguées mais étaient hors cadre de cette étude. Par ailleurs, le **budget des CGH n'a plus été augmenté entre 2013 et 2015** – en réalité, il a même diminué en 2015^h – pour être ensuite augmenté en 2016.

^h En 2015, le budget pour le conseil génétique a été amputé de €2 millions en raison de sa sous-utilisation les années précédentes.



Tableau 2 – Budget et dépenses INAMI pour les analyses de l'article 33 et la convention article 22 des CGH

	2013	2014	2015	2016
Budget				
- Article 33	€37 795 000	*	€37 964 000	€45 407 000
- Conseil génétique	€4 288 000	*	€2 244 000	€ 2 027 000
- Tests à l'étranger	€566 000	€580 000	€580 000	€580 000
- Budget global	€42 649 000	*	€40 788 000	€48 014 000
Dépenses INAMI				
- Article 33	€35 814 350	€37 348 178	€43 770 045	€49 639 101
- Conseil génétique	€278 133	€1 154 331	€1 599 618	€1 793 887
- Tests à l'étranger	€240 000	€401 260	€599 405**	€580 000
- Dépenses totales	€36 332 482	€38 903 509	€46 206 061	€52 012 988

NB : Les CGH bénéficient aussi du remboursement par l'INAMI des prestations de l'article 33bis de la nomenclature. * Les cases vides correspondent à des données non reçues. ** Tient compte de l'imputation du dépassement de budget au budget du conseil génétique. Source: rapports CNMM/NCGZ (2011/71, 2015/92) et communication avec Chantal Mathy et Johan Peetermans (INAMI), les chiffres complets de 2016 ont été reçus le 25/10/2017.

3. DÉFIS POSÉS PAR L'INTRODUCTION DU WGS EN BELGIQUE

Les défis que pose l'utilisation du WGS dans les soins de santé de routine ont été décrits dans la littérature. Ils portent le plus souvent sur les questions d'ordre clinique comme l'analyse et l'interprétation des variants, la prise en charge des résultats non sollicités et la gestion du grand volume de données générées, d'une part, et sur les coûts et les modèles d'organisation pour le séquençage d'autre part. En Belgique, l'organisation particulière des services médicaux génétiques engendre quelques défis supplémentaires.

Nous partons ici du postulat, basé sur les avis d'experts, qu'à court terme (2018-2020), le WGS serait principalement utilisé pour diagnostiquer des maladies héréditaires rares, identifier les composantes génétiques d'affections plus courantes et diagnostiquer certaines anomalies génétiques en prénatal ou néonatal.

3.1. Considérer les questions cliniques

3.1.1. Prescription et indications du WGS

En matière de tests diagnostiques, l'un des critères essentiels pour décider de l'opportunité de prescrire est l'**utilité clinique** : ce test apporte-t-il réellement une information qui permettra de mettre en place une intervention de santé au bénéfice du patient ? En génétique, on préfère utiliser le **concept « d'actionnabilité »** : ce test va-t-il fournir des informations qui permettront de prendre des mesures – au sens large – pour améliorer la santé de l'individu ?

Étant donné le nombre de conséquences possibles, pour tout individu, de la lecture de son propre génome, le concept prend ici une portée considérable mais encore mal définie. La connaissance de tous ses variants pourra-t-elle lui éviter une maladie invalidante, un décès prématuré ? Va-t-on lui imposer une surveillance tout au long de sa vie ? Ne va-t-on pas susciter des angoisses sans commune mesure avec le danger réellement encouru ?



Certains considèrent que l'usage du WGS est « actionnable » simplement parce qu'il peut avoir une influence sur la suite des soins de santé du patient, sans que cela ne mène nécessairement à un traitement, voire même sans viser nécessairement une amélioration de sa santé (p.ex. simplement au nom de son droit à l'information). Il faut également rappeler ici que les résultats d'analyses génétiques ont souvent un impact potentiel non seulement sur le patient, mais aussi sur ses frères et sœurs et sa descendance. Ces questions éthiques, ainsi que la **détermination des indications pour lesquelles les analyses WGS seront utilisées** constitueront donc les premières questions à aborder avant d'implémenter cette technique en routine en Belgique. Ce travail pourrait s'inspirer des guides cliniques élaborés par des groupes d'experts pour l'utilisation de panels de gènes tumoraux (NGS). De tels outils pourraient être utiles pour déterminer globalement les indications des analyses WGS – qui évoluent de surcroît très rapidement – mais ils n'existent pas encore.

Quoi qu'il en soit, la discussion des indications du WGS devrait être confiée à un comité multidisciplinaire d'experts (*steering group*) constitué, par exemple, de membres du Collège Belge de Génétique Humaine et Maladies Rares, de représentants d'autres spécialités médicales, et d'autres institutions (INAMI, Centre du cancer, ISP) et groupes de travail dans le domaine tels ComPerMed, BelMolGen et le groupe de travail « companion diagnostics » de l'INAMI. La question des indications sort toutefois du cadre de la présente étude.

La majorité des experts consultés recommandent la prudence en ce qui concerne les indications du WGS et estiment que les demandes de ces analyses doivent être cadrées. Actuellement, tout clinicien est habilité à prescrire un test génétique sans en connaître l'actionnabilité et les conséquences pratiques. Il sera donc nécessaire de mettre en place un système d'évaluation des demandes afin de veiller à une utilisation pertinente de la technique.

Une option dans le court terme est que les généticiens des CGH restent les seuls autorisés à approuver les prescriptions, comme cela se fait pour les prestations de l'article 33 (ce qui serait automatiquement le cas si le WGS entre dans la nomenclature de l'article 33). Cependant, cette approche ne sera pas tenable lorsque le WGS remplacera des tests actuellement ouverts à la biologie clinique et/ou l'anatomopathologie, comme le NIPT et les tests NGS utilisés en oncologie. De plus, il est nécessaire de garantir la bonne connaissance des pathologies courantes qui peuvent bénéficier du WGS. L'option proposée par le plus grand nombre d'experts est de confier l'autorisation des prescriptions de WGS à des équipes multidisciplinaires comprenant des généticiens et des membres des spécialités médicales concernées.

Aux antipodes de ces réflexions qui touchent au débat sociétal et éthique, rappelons que les analyses WGS sont mises à la portée de tout un chacun, sur internet, par des firmes commerciales, en dehors de tout encadrement légal et de toute garantie de qualité.

3.1.2. *Interprétation des résultats*

Le séquençage du génome entier génère une (très) longue liste de variants et le défi consiste à y distinguer ceux qui sont responsables de la maladie pour laquelle le test a été demandé, ceux qui sont liés à d'autres maladies, ceux dont on ne connaît pas la signification et ceux qui n'ont pas de signification clinique (neutres). En effet, la présence d'un variant particulier n'est que rarement pathologique.



Cadre 3 – Variants de signification incertaine, résultats non sollicités et résultats secondaires

La signification clinique d'une grande partie des variants du génome n'est pas encore connue, ou pas encore complètement élucidée. Ce sont les « variants de signification incertaine » (**variants of uncertain significance ou VUS**). En effet, chaque variant est un domaine de recherche à part entière, qui peut mobiliser des chercheurs pendant plusieurs années. Il faudra donc encore de longues années avant que l'interprétation de la « lecture du génome » devienne une réalité concrète. Des bases de données de VUS voient le jour au niveau international.

Une analyse génomique peut également mettre en lumière des variants qui n'ont **aucun lien avec le problème pour lequel l'analyse a été demandée**, mais qui peuvent **avoir une signification clinique** :

- les « **résultats non sollicités** » (*unsolicited findings, incidental findings*) sont des découvertes fortuites. En pratique, ils concernent environ 1% des patients. La question qui se pose alors est celle de l'attitude à tenir : faut-il informer le patient, par exemple, qu'il risque de développer telle ou telle maladie ? On considère généralement que s'il s'agit d'une maladie pour laquelle il existe des mesures préventives (p.ex. une prédisposition aux maladies cardiovasculaires), c'est-à-dire qu'il s'agit d'un variant « actionnable », la réponse est oui. Mais s'il s'agit d'une maladie contre laquelle on ne peut rien faire (variant « non-actionnable »), la réponse est non : sur quelles bases peut-on décider s'il faut en informer le patient – au risque de lui gâcher la vie – ou pas ? Mais il n'y a pas de consensus sur ce qui doit être considéré comme actionnable ou pas, et les perceptions diffèrent entre les professionnels.

- les « **résultats secondaires** » sont des variants qui sont délibérément recherchés dans certains centres, surtout américains. Une liste de 56 variants associés à 24 pathologies reconnues pour être « actionnables » a été dressée par l'*American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*, qui recommande leur recherche systématique. L'*European Society of Human Genetics* estime plutôt qu'il est préférable de ne pas chercher à identifier des variants non liés au problème clinique que l'on investigate.

Les résultats sur les variants doivent donc toujours **être interprétés dans un contexte spécifique, en relation avec le tableau clinique et l'histoire familiale du patient**. L'exercice est relativement simple en cas de maladie monogénique et bien connue, mais il devient beaucoup plus complexe lorsqu'il s'agit de maladies polygéniques et multifactorielles. L'interprétation de ces résultats nécessite également une **collaboration interdisciplinaire**, où la discussion d'un seul cas peut parfois mobiliser plusieurs spécialistes pendant une demi-journée. Elle peut nécessiter des analyses complémentaires et faire appel à des bases de données internationales. Avec le WGS, comme les données à analyser seront encore nettement plus nombreuses, il faudra compter que cette étape d'interprétation des résultats deviendra d'autant plus longue et complexe, du moins dans la phase initiale.

Il faut ajouter à cela que l'introduction du WGS à large échelle donnera probablement un coup d'accélérateur à la **progression des connaissances** et que de nouveaux variants seront identifiés à un rythme probablement plus rapide que par le passé. Cela implique une obligation pour les laboratoires de maintenir leurs bases de données à jour et de participer activement à la constitution de plateformes d'échange et de partage de données. **Il est essentiel de constituer une base de données belge centralisée de tous les variants.**



Cette base de données regrouperait les informations détaillées sur les variants (y compris les VUS) en lien avec **les caractéristiques cliniques (phénotypes) des patients et les informations sur les membres de leur famille**. Aménager un accès à ces informations pour les cliniciens et chercheurs permettrait d'approfondir les connaissances au sujet de la relation entre les variants et leurs manifestations phénotypiques. Non seulement cela enrichirait l'interprétation des résultats, mais cela permettrait aussi d'aller rechercher certaines informations a posteriori auprès de membres d'une famille. Dans une première phase, cette base de données pourrait se concentrer sur les maladies rares, en complément du **Registre des maladies rares**ⁱ, et être partagée par les CGH ; à terme elle pourrait être élargie à d'autres acteurs.

Ce système devrait être à la fois d'accès aisé et assurer une **protection hautement sécurisée des données**. L'utilisation de l'interface *Healthdata*^j pourrait être envisagée, moyennant certaines adaptations de celle-ci. Il existe depuis peu des guidelines européens sur le partage des données (voir supplément du rapport scientifique).

La participation de notre pays **aux initiatives de bases de données internationales** en cours de développement est également importante.

Une conséquence subsidiaire de cette accélération prévisible des connaissances est que les rapports émis par les laboratoires devront toujours préciser clairement que l'interprétation des variants est basée sur les connaissances du moment. D'après les recommandations d'EuroGentest et de l'*European Society of Human Genetics*, les laboratoires ne sont toutefois pas supposés ré-analyser systématiquement les anciens échantillons pour détecter des variants nouvellement décrits.

3.1.3. *Consentement éclairé et communication des résultats*

Les résultats non sollicités de toutes sortes seront inévitablement plus fréquents avec le déploiement des analyses du génome entier, ce qui pose avec acuité la question de leur communication aux patients. En général, on observe que ceux-ci disent « vouloir tout savoir » mais qu'ils n'imaginent pas la portée de l'information qu'ils pourraient recevoir.

À l'heure actuelle, on admet que la décision de communiquer ou pas ce genre d'éléments doit être prise **avant** d'effectuer les analyses, de commun accord entre le médecin et le patient, au cours d'une **procédure approfondie et explicite de consentement éclairé** (qui fait partie intégrante du conseil génétique). Durant ce processus, il faut également tenir compte des implications possibles des résultats pour les membres de la famille (qui ne font pas d'analyses et ne sont donc pas invités à donner leur consentement).

Il est généralement admis que seuls les variants « actionnables » pourraient être communiqués aux patients.

Sur le plan technique, les résultats non sollicités peuvent être en partie masqués par **l'utilisation de filtres informatiques** sélectifs. Vu la complexité des informations à gérer pour les patients, certains centres ont délibérément choisi de masquer les variants non recherchés. **Il serait souhaitable d'harmoniser la politique de filtrage et de développer des protocoles de consentement éclairé communs au niveau national.**

Informé de façon complète et nuancée, s'adapter à ses capacités de compréhension des enjeux, l'accompagner dans la procédure de consentement éclairé, et lui expliquer les résultats potentiellement complexes et incertains sont des démarches qui allongeront la durée des consultations de conseil génétique. **Les ressources humaines actuellement dévolues au conseil génétique ne sont pas suffisantes pour faire face à l'introduction du WGS.**

ⁱ <https://rarediseases.wiv-isp.be/fr/registre>

^j <https://healthdata.wiv-isp.be/>



3.2. Gérer les grandes quantités de données générées

3.2.1. Bio-informatique

La bio-informatique est la branche de la biologie qui est concernée par l'acquisition, le stockage et l'analyse des données informatiques issues des analyses de séquençage de l'ADN.

La lecture des 3 milliards de nucléotides du génome complet – répétée le plus souvent 30 fois pour les maladies rares, plus de 100 fois pour les cellules cancéreuses (c'est ce que l'on appelle la « profondeur » de séquençage) – délivre des quantités phénoménales de données brutes (*raw data*). Ces données doivent ensuite être comparées (« alignées ») avec des bases de données internationales contenant des génomes « standards ». À l'issue de ce processus, les variants connus et inconnus sont identifiés et interprétés. L'ensemble de ces opérations nécessite donc des outils informatiques extrêmement puissants, des logiciels sophistiqués et onéreux et du personnel possédant des compétences très pointues.

À l'heure actuelle, en Belgique, **les capacités en bio-informatique ne sont pas suffisantes** pour faire face à l'utilisation du WGS dans les soins de santé de routine. D'une part, même si certains techniciens de laboratoire se sont déjà réorientés dans l'analyse de données, le nombre de bio-informaticiens qui peuvent développer les outils d'analyses nécessaire reste inférieur aux besoins (voir 3.5.3). D'autre part, il n'y a pas d'outils informatiques de capacité suffisante pour les analyses WGS dans les institutions de soins.

Par ailleurs, chaque centre développe ses propres « **pipelines**^k » en fonction de ses besoins, et il n'existe pas encore de partage systématique de ces outils. **Il est indispensable de procéder à une harmonisation de ces outils** afin que le résultat de l'analyse d'un même échantillon soit identique quel que soit le centre qui la réalise. Certains aspects de cette harmonisation ont déjà été mis en œuvre par le « *Belgian medical genomic*

initiative » (BeMGI). Ces outils doivent en outre être validés et régulièrement remis à jour.

Il s'agit d'une tâche dans laquelle les groupes de travail du Collège Belge de Génétique Humaine et Maladies Rares peuvent jouer un rôle crucial.

3.2.2. Gestion, stockage, protection et partage des données

Le volume de données brutes générées par une analyse de type WGS oscille entre 100 et 500 Gb par échantillon. Par comparaison, un test NGS en oncologie produit entre 4 et 20 Gb de données. La question qui se pose est donc celle de la conservation de ces données. En effet, il se peut que l'on souhaite, à l'avenir, réexaminer certaines d'entre elles à la lumière de connaissances scientifiques dont nous ne disposons pas aujourd'hui. Mais ceci nécessiterait d'immenses capacités de stockage.

Il n'existe actuellement **aucun consensus international** sur la manière dont les données issues d'analyses génétiques doivent être conservées, ni pour quelle durée. La **législation européenne** n'impose pas le stockage des données brutes pour de longues périodes mais pose néanmoins une série de conditions. Au niveau belge, un groupe de travail du **Collège Belge de Génétique Humaine et Maladies Rares** s'attache actuellement à l'élaboration d'un guideline décrivant les données qui doivent être conservées, sous quel format, pour quelle durée et sous quelles conditions de sécurité. Dans l'attente, chaque CGH utilise son propre système de stockage, avec des durées de conservation variables. Il est important de développer un protocole commun de stockage des données ; notre interprétation de la législation européenne est qu'au moins le dossier VCF^l doit être conservé et ajouté au dossier médical du patient.

Par ailleurs, le stockage de données a un coût, qui ne fait actuellement pas l'objet d'un financement spécifique. **Les coûts de stockage de données doivent être inclus dans le montant prévu pour le remboursement des analyses WGS.** Toutefois, à terme, il semble qu'il sera probablement plus avantageux de ne plus conserver les données et d'effectuer de nouvelles analyses si nécessaire.

^k Pipeline : ensemble d'outils d'analyse, d'algorithmes et d'étapes de calcul.

^l Variant Call Format (VCF) : fichier contenant l'information sur chaque variant.



3.3. Évaluer les coûts globaux du WGS

Un des défis importants liés à l'introduction du WGS en routine est d'évaluer **l'ensemble des coûts** qu'il représente. En 2014, la firme Illumina, leader du marché, a annoncé qu'elle pouvait séquencer un génome humain pour \$1000.^m Toutefois, les études de coûts que nous avons identifiées dans la littérature suggèrent que, si l'on tient compte de l'ensemble des coûts, on est encore loin de cette estimation optimiste.

Nous avons identifié 4 études (dont 2 européennes) datant de 2014 à 2017 et portant sur le coût global d'un séquençage de génome ; elles arrivent à des estimations qui vont de €1411 à \$5519, ce qui correspond aux approximations qui nous ont été fournies par les experts belges. Dans ces études, les catégories de coûts considérées englobent entre autres l'investissement initial dans l'appareillage (voir Cadre 4), la mise en place du séquençage, le stockage des données, l'analyse, l'interprétation, la confirmation et l'annonce des résultats (y compris le conseil génétique), etc. Les consommables (réactifs...), l'équipement et les frais de personnel sont les plus gros postes de coûts.

Dans les 4 études, plus l'appareil de séquençage évalué est récent et doté d'un débit élevé, plus le coût global du séquençage diminue. Ce constat repose toutefois sur l'hypothèse d'une quasi pleine utilisation de la capacité de l'appareil. Pour parvenir à des coûts bas, il faudra probablement attendre que l'usage du WGS se généralise. En attendant, le risque est celui de la surcapacité des appareils, et donc de coûts moyens plus élevés par génome analysé.

^m <https://www.illumina.com/systems/sequencing-platforms/hiseq-x.html> (Accessed November 2017).

ⁿ Van den Bulcke M, et al. Tests de Panels de gènes par Next Generation Sequencing pour un traitement ciblé en oncologie et en hématologie. Health Technology Assessment. Bruxelles: KCE. 2015. KCE Reports 240B.

Il serait donc important d'établir le plus précisément possible la demande future en WGS et de prendre en considération l'ensemble des coûts générés par cette technologie, comme cela a été fait par exemple dans les rapports du KCE sur le NGS en oncologieⁿ ou la radiothérapie.^o Les principales catégories de coût pour la Belgique sont reprises dans le Cadre 5.

Cependant il s'agit là d'un exercice extrêmement complexe étant donné les évolutions rapides dans ce domaine. Il nécessiterait un travail approfondi, impliquant plusieurs disciplines, qui pourrait se faire dans le cadre d'un projet pilote (voir chapitre 4).

Cadre 4 – Combien coûte un appareil de séquençage WGS ?

Les prix des appareils de séquençage à haut débit de type WGS diminuent assez rapidement, mais en contrepartie, les progrès technologiques sont tels qu'ils deviennent de plus en plus vite obsolètes. Aujourd'hui, cela reste toutefois un investissement très important (de l'ordre \$1 million pour le NovaSeq et de \$10 millions pour l'HiSeq X Ten (Illumina) - prix 2017).

Dans le système de santé belge, les CGH n'ont pas accès à des fonds d'investissement (car non prévu dans l'AR de 1987); ce type d'investissement n'est pas non plus compris dans le système de financement des hôpitaux. Dans ces conditions, si les CGH veulent acquérir ce type d'appareil, ils doivent passer par une collaboration avec les équipes de recherche (académiques ou privées) et partager son utilisation avec les chercheurs, ce qui n'est pas simple à gérer dans une perspective de gestion hospitalière. Dans plusieurs hôpitaux universitaires, des plateformes de diagnostic se mettent en place et permettent de partager les investissements entre plusieurs services.

^o Hulstaert F, et al. Techniques innovantes en radiothérapie: une étude multicentrique d'évaluation du coût via la méthode ABC pilotée par le temps. Health Technology Assessment. Bruxelles: KCE. 2013. KCE Reports 198B.



Une liste de coûts à utiliser dans les évaluations économiques futures a été publiée récemment et peut être facilement adaptée aux besoins de différents pays^P (voir annexe du rapport scientifique).

Cadre 5 – Catégories de coûts du WGS adaptées pour la Belgique

- Préparation de l'échantillon et extraction de l'ADN
- Achat de la machine, contrat d'entretien, petits équipements
- Fournitures (réactifs, etc.)
- Préparation de la bibliothèque de brins d'ADN
- Séquençage
- Stockage des données
- Achat de logiciels et/ou élaboration en interne des outils de bioinformatique (pipelines)
- Transformation / compression des données brutes
- Analyse des données (alignement, calibration, détermination des variants, etc.)
- Tests de confirmation potentiels
- Interprétation clinique (y compris les consultations multidisciplinaires et la comparaison avec les bases de données internationales)
- Rédaction du rapport
- Coûts du système d'assurance de la qualité

Quant au **rapport coût-efficacité du WGS**, il existe peu d'études économiques robustes et il n'est dès lors pas possible, à l'heure actuelle, d'évaluer les coûts et l'efficacité clinique du WGS par rapport à d'autres tests génétiques.

3.4. Résoudre les questions organisationnelles

Il sera nécessaire d'identifier les meilleurs **systèmes d'organisation et de financement pour les activités de WGS en Belgique dans le court terme (2018-2020)**. Les questions principales qui se posent à ce niveau sont : centraliser/décentraliser le séquençage ? Le sous-traiter ? Garder le WGS exclusivement dans les CGH ? Les réponses à ces questions sont complexes et chaque option présente des arguments pour et contre (voir Tableau 3). Les meilleures options évoluent avec les prix et la disponibilité de la technologie et les volumes d'analyses demandées. Le choix du modèle organisationnel futur dépendra également des priorités mises en avant par les décideurs : favoriser les coûts et la rapidité (modèle centralisé, avec ou sans sous-traitance) ou favoriser le gain d'expertise au niveau belge (modèle décentralisé) ?

3.4.1. Les exemples étrangers

Avant de se pencher sur ces questions, il peut être utile de s'intéresser à l'expérience néerlandaise, étant donné que nos voisins du nord ont pris une certaine avance sur la Belgique dans ce domaine.

Au Pays-Bas, l'organisation de la génétique médicale est semblable à celle de notre pays : huit centres de génétique humaine sont implantés chacun dans un hôpital universitaire et la prescription des tests génétiques est jusqu'à présent limitée aux généticiens de ces centres. Le budget pour les analyses de génétique est une enveloppe fermée de €140 millions par an (en 2014, augmentation annuelle de 1%).

^P Tsiplova K, et al. A microcosting and cost-consequence analysis of clinical genomic testing strategies in autism spectrum disorder. Toronto, Canada: The Hospital for Sick Children - Technology Assessment at SickKids. 21 Septembre 2016.



À l'heure actuelle, le WGS n'est pas encore utilisé dans les soins de santé de routine aux Pays-Bas, mais une technique similaire, le *Whole Exome Sequencing* (WES)⁹ a été introduite en 2011. L'argument sous-tendant cette introduction était qu'il serait budgétairement neutre, à terme, de substituer l'analyse de certains gènes ou panels de gènes par le WES, avec l'avantage d'une meilleure qualité, d'une information plus complète sur les variants et sans effets négatifs.

Un budget initial de €2 millions a été libéré pour l'investissement initial (fonds d'innovation) et les montants remboursés ont permis de couvrir les coûts de fonctionnement. Après quelques années, la neutralité budgétaire a été atteinte, et le WES a progressivement remplacé une partie des tests utilisés auparavant. Il faut cependant noter que les montants de remboursement sont plus élevés aux Pays-Bas qu'en Belgique.

Le WES est maintenant disponible dans tous les CGH des Pays Bas mais la plupart d'entre eux en sous-traitent le séquençage. Le CGH qui concentre 50% de cette activité (Radboudumc) sous-traite 7000 WES par an à la firme BGI Europe (Copenhague).

BGI ne reçoit pas d'information sur les patients et envoie les données brutes de séquençage au centre. Radboudumc contrôle la qualité, analyse les données (avec des programmes faits sur place « in house ») et réalise l'interprétation médicale. Les CGH partagent une base de données unique de tous les variants.

En ce qui concerne le **WGS proprement dit**, un **projet pilote** va être lancé prochainement dans le but de guider son application pratique au diagnostic des maladies rares. Le budget additionnel de €1,5 million sur 36 mois est complété par un co-financement des centres de génétique. En pratique, ce projet devrait couvrir les besoins pendant le délai qui sera nécessaire au système de sécurité sociale pour décider des aspects budgétaires et organisationnels du WGS.

Le projet anglais 100 000 génomes

En Angleterre, le WGS a également été introduit dans les soins de santé sous forme de projet, le « *100 000 Genomes Project* », qui a démarré en 2012. Il est géré par une entreprise, *Genomics England*, qui a été créée par le Département de Santé dans ce seul but. L'objectif du projet est de séquencer 100 000 génomes de patients atteints de cancers, maladies rares et maladies infectieuses, et d'établir les relations entre les données de séquençage, le diagnostic, le traitement et l'évolution du patient. Le séquençage est sous-traité à la firme Illumina. La majorité de l'analyse et l'interprétation médicale des données est faite par le projet, qui reçoit toutes les données concernant le patient ; la firme Illumina participe à cette analyse depuis 2016. Les cliniciens qui demandent le WGS reçoivent la liste de variants (VCF file).

⁹ Dans le *Whole Exome Sequencing* (WES), on ne séquence que l'exome, c'est à dire la partie du génome qui code les protéines (1-3% du génome). On considère actuellement que la majorité (85%) des variants génétiques qui sont responsables d'une maladie se trouve dans l'exome. Le WES est utilisé en Belgique, surtout en recherche mais également pour le diagnostic de patients avec une composante génétique difficile à détecter.



3.4.2. Faut-il centraliser le séquençage WGS en Belgique ?

La plupart des experts interrogés considèrent qu'à moyen terme, le séquençage sera décentralisé, étant donné l'apparition sur le marché d'appareils de séquençage plus petits, moins chers et plus polyvalents, ainsi que le climat de compétition entre les hôpitaux.

Mais étant donné les nombreux défis que pose la mise en œuvre du WGS en Belgique, il faut aussi analyser l'option de la centralisation de **ces analyses dans un ou quelques centres** (par exemple un par région) dans une première phase.

Les avantages en seraient une **mutualisation des investissements de départ, une optimisation** de l'utilisation de l'équipement par des volumes d'analyse plus élevés **et une concentration de l'expertise** et par conséquent une plus grande qualité du séquençage (voir Tableau 3).

Cette option aurait principalement un intérêt dans une première phase, pour les petits centres qui ont des volumes faibles d'analyse. Elle est cependant relativement théorique car plusieurs centres annoncent déjà des analyses WGS pour 2018.

Un élément à prendre en compte dans ce choix est que les CGH n'ont pas accès au Budget des Moyens Financiers (BMF) qui est la principale source de financement des coûts opérationnels pour les hôpitaux. Ils dépendent donc de la politique budgétaire globale de l'hôpital universitaire auquel ils sont rattachés, ce qui limite leurs possibilités d'investir dans les coûteux appareils de séquençage.

3.4.3. Faut-il sous-traiter le séquençage WGS ?

Une alternative à l'achat d'appareils très coûteux est la sous-traitance des analyses de séquençage WGS. C'est l'option retenue par le Centre de génétique *Radboudumc* aux Pays-Bas, qui sous-traite 7000 analyses^r par an à BGI Europe à Copenhague. Les analyses bio-informatiques, l'interprétation des résultats et les autres activités restent effectuées aux Pays-Bas.

Les **arguments en faveur** de la sous-traitance sont essentiellement les **prix plus bas** (grâce aux volumes plus élevés et à la mise en compétition des opérateurs), les **économies d'échelle** en termes d'investissements et de coûts de fonctionnement, de maintenance et de formation du personnel, les **délais plus courts** pour obtenir le résultat et la possibilité pour le personnel de **consacrer davantage de temps** à l'interprétation des résultats et à l'accompagnement des patients (voir Tableau 3).

Les **arguments en défaveur** de cette solution sont les risques pour la **protection des données et des résultats**, le fait que le personnel de laboratoire n'aurait **pas** la possibilité d'acquérir une **expertise** en séquençage WGS et la difficulté à **contrôler la qualité et la complexité des contrats** de sous-traitance (qui doivent respecter une série de conditions légales).

Pour cette question également, les experts sont d'avis que, quel que soit le choix concernant la sous-traitance des analyses WGS, **il est essentiel de garder les activités d'analyse bio-informatique et d'interprétation médicale au niveau local**. Le prestataire sous-traitant éventuel devrait communiquer les données brutes au centre qui demande l'analyse.

Ici également, les choix peuvent évoluer dans le temps, en fonction des coûts de la technologie et de la disponibilité des équipements.

^r Il s'agit d'analyses WES et non WGS.



3.4.4. Faut-il limiter le WGS aux centres de génétique ?

Dans le court terme, la technique complexe de WGS devrait-elle être placée sous la supervision des seuls centres de génétique, comme c'est le cas aux Pays-Bas et au Royaume-Uni ? Ou bien le WGS devrait-il être réalisable dans tout laboratoire de biologie clinique ou d'anatomo-pathologie ? Comme signalé plus haut, les analyses génétiques font actuellement l'objet de tensions entre les généticiens et les biologistes cliniciens, deux disciplines qui ont recours aux techniques de biologie moléculaire, d'usage de plus en plus aisé et dont les enjeux financiers sont considérables.

Maintenir le WGS sous la supervision des CGH comporterait des avantages et des inconvénients qui sont décrits dans le Tableau 3. Globalement les **avantages** en sont la **concentration d'une expertise génétique spécifique**, une prise en charge par du **personnel formé dans les différents métiers de la génétique**, un accès aux **bases de données** internationales (liens variants-phénotypes) ainsi qu'aux résultats des autres membres de la famille et un **volume plus élevé** de tests. S'y ajoutent quelques arguments propres au système belge : une meilleure **maîtrise des prescriptions** (et indications) du WGS c.à.d. la possibilité d'assurer que les prescriptions soient limitées aux indications « actionnables » (si le WGS entre dans les prestations de l'article 33) ; une **prise en charge plus globale des patients**, puisque les CGH, au-delà des tests de laboratoire, assurent également l'évaluation clinique et le conseil génétique, et le fait qu'ils soient légalement tenus à des **obligations d'assurance-qualité** spécifiques.

Les **inconvénients** principaux seraient le **risque d'engorgement** des demandes d'analyses, le besoin de connaissances dans les **autres spécialités médicales** ayant recours au WGS (par exemple, cardiovasculaire ou neurologique), et une **situation de monopole** de la génétique qui entraînerait un accès plus difficile à cette technique pour les autres spécialités. Ce monopole deviendrait aussi rapidement problématique lorsque le WGS sera utilisé pour des indications actuellement ouvertes aux anatomo-pathologistes et aux biologistes cliniciens (article 33bis ou 33ter), comme par exemple le NIPT ou les indications actuelles du NGS en oncologie. Par ailleurs, il est probable qu'à l'avenir, dans certains hôpitaux universitaires, le WGS sera intégré dans de grandes plateformes diagnostiques partagées par la biologie clinique, l'anatomo-pathologie et la génétique (c'est déjà le cas pour le NGS dans certains hôpitaux universitaires).

Parmi les experts interrogés, une majorité de généticiens proposent de garder le WGS, dans un premier temps, sous la supervision des CGH car, à court terme, une grande partie des indications seront des pathologies rares. Cependant, plusieurs biologistes cliniciens recommandent d'éviter une situation de monopole. Quel que soit le modèle choisi, il est souhaitable que les décisions et la mise en œuvre du WGS soient encadrées par des équipes multidisciplinaires réunissant les spécialités cliniques les plus concernées par cette technique.


Tableau 3 – Arguments pour et contre des principales options d'organisation du WGS[§]

	Pro	Contra
Séquençage centralisé dans un à trois centres	<p>Accès à la technique pour tous les prescripteurs et patients (y compris ceux des petits centres sans WGS)</p> <p>Concentration de l'expertise technique et masse critique dans ce(s) centre(s)</p> <p>Volumes plus élevés et donc coûts plus bas pour le système de santé</p> <p>Partage des coûts d'investissement et optimisation de l'utilisation de l'équipement</p> <p>Constitution plus facile d'une base de données unique des variants</p> <p>Le personnel des laboratoires de génétique qui ne travaille pas au séquençage peut investir plus de temps dans d'autres activités comme l'analyse et le conseil</p>	<p>Difficulté de sélectionner/nommer un seul ou 2-3 centre(s), avec risques de tensions communautaires et politiques</p> <p>Risque d'engorgement des demandes dans ce(s) centre(s)</p> <p>Difficulté de déterminer la capacité optimale de ce(s) centre(s) et d'établir les priorités entre les différentes demandes du pays</p> <p>Le transfert des données au centre demandeur entraîne certains risques au niveau de la cybersécurité</p> <p>Pas d'acquisition large de l'expertise en séquençage en Belgique</p>
Séquençage sous-traité	<p>Disponibilité et accès équitable pour tous les patients à la technique</p> <p>Concentration de l'expertise technique et masse critique</p> <p>Coûts plus bas pour les soins de santé: coûts par WGS plus bas grâce aux volumes élevés et à la compétition entre opérateurs, économies en investissement, entretien et formation</p> <p>Le personnel des laboratoires de génétique peut investir plus de temps dans d'autres activités comme l'analyse et le conseil</p>	<p>Risque pour la protection des données et la confidentialité des résultats</p> <p>Moins d'aperçu sur le contrôle de la qualité</p> <p>Aucune acquisition d'expertise en séquençage en Belgique</p> <p>Complexité d'assurer que les contrats avec les sous-traitants suivent les règles de protection des données personnelles</p>
WGS réalisé uniquement dans les CGH	<p>L'expertise technique en WGS pourra se concentrer dans quelques centres de référence</p> <p>Disponibilité de personnel et d'infrastructure déjà spécialisés dans les différentes disciplines génétiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Personnel de laboratoire déjà formé au séquençage et accréditation pour les normes de qualité - Généticiens cliniques pour réaliser l'évaluation clinique, l'interprétation des variants et le conseil génétique des cas complexes - Bio-informaticiens qui ont l'expertise dans les programmes et pipelines pour l'analyse des données de séquençage <p>Disponibilité du conseil génétique sur place et expérience dans la communication d'information complexe à un public varié</p> <p>Accès aux autres informations sur le patient (cliniques, familiales, etc.) et aux bases de données internationales sur les variants</p> <p>Possibilité de superviser les prescriptions, et donc de vérifier leur caractère « actionnable » et de contrôler davantage le budget</p>	<p>Situation de monopole des CGH en ce qui concerne le WGS, qui risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'entraîner un accès au WGS plus difficile pour les autres spécialités (si la demande doit être approuvée par un généticien) avec risque d'engorgement des demandes - de ne pas être viable à moyen terme, quand le WGS s'étendra à une série d'indications variées, y compris celles qui sont déjà ouvertes aux anatomo-pathologistes et aux biologistes cliniques (par ex. article 33bis et 33ter, comme le NIPT ou NGS en oncologie) - de ne pas être compatible avec l'organisation de grandes plateformes diagnostiques des hôpitaux universitaires, qui sont déjà partagées par les différentes spécialités (biologie clinique, anatomo-pathologie et génétique) <p>Pour les WGS demandés par d'autres spécialités médicales (par ex. maladie courante multifactorielle), manque de connaissance du généticien dans ces pathologies</p>

§ Les avantages et inconvénients des différentes options sont présentés succinctement dans ce tableau mais ils devraient être étudiés de façon plus approfondie dans le cadre du projet pilote proposé dans ce rapport (voir Chapitre 4). CGH : Centres de Génétique Humaine ; NIPT : test prénatal non invasif.



3.5. Adapter les ressources humaines

Le recours au WGS dans un nombre croissant de maladies courantes va modifier le diagnostic et la prise de charge de ces pathologies. À moyen terme, un grand nombre de professionnels de la santé, et notamment les médecins généralistes et spécialistes, seront donc amenés à maîtriser des notions telles que l'aspect « actionnable » des indications, à interpréter les résultats fournis et à gérer les informations d'estimation des risques.

L'introduction du WGS en Belgique accroîtra également la charge de travail de plusieurs professions liées à la génétique, du moins dans la phase initiale. Quatre professions existantes seront particulièrement concernées : médecin spécialiste en génétique clinique (*medical geneticist*), généticien de laboratoire clinique (*clinical laboratory geneticist*), bio-informaticien et conseiller en génétique (voir descriptifs ci-dessous). Ces professions ne bénéficient pas encore de reconnaissance officielle en Belgique, à part les médecins spécialistes en génétique clinique dont la reconnaissance a été officialisée tout récemment (mai 2017).

Au niveau du Conseil européen, le Comité des Ministres a recommandé aux États membres de renforcer l'éducation des professionnels de la santé en génétique médicale.^s En particulier, il a recommandé de structurer et, de préférence, harmoniser au niveau européen le programme d'études des spécialistes de génétique médicale et des scientifiques de laboratoire génétique, de reconnaître la spécialité des scientifiques de laboratoire génétique et de former les conseillers en génétique non-médecins. Il existe déjà des standards définis par l'*European Board of Medical Genetics* (EBMG) ; ces standards sont appliqués par la *Belgian Society for Human Genetics* (BeSHG) pour reconnaître certaines de ces professions.

^s Recommandation CM/Rec(2010)11 du Comité des Ministres aux États membres sur l'impact de la génétique sur l'organisation des services de soins et la formation des professionnels de santé (adoptée par le Comité des Ministres le 29 septembre 2010, lors de la 1094^e réunion des Délégués des Ministres).

Il est nécessaire de reconnaître un statut approprié aux trois autres professions, avec des barèmes salariaux qui y correspondent, si l'on souhaite attirer suffisamment de professionnels dans ce domaine. Le projet de réforme de la Loi coordonnée du 10 mai 2015 relative à l'exercice des professions des soins de santé (anciennement arrêté royal 78),^t a inclus le conseiller en génétique et le « technologue en maladies rares »^u parmi les spécialités qui y sont étudiées, mais aucune reconnaissance n'est en cours.

Il est également important de souligner qu'il n'y a pas de formation en génétique officiellement reconnue en Belgique. Il existe cependant un **certificat interuniversitaire en génétique humaine**^v organisé par la BeSHG, qui inclut une partie limitée sur le WGS. Ce certificat devrait couvrir davantage les aspects spécifiques du WGS.

3.5.1. Bio-informaticien

Autant en Belgique qu'à l'étranger, le besoin le plus critique pour l'introduction du WGS est d'avoir **suffisamment de personnel formé en bio-informatique génétique**. Le rôle des bio-informaticiens est en effet crucial car ils doivent gérer et analyser des quantités considérables de données délivrées par le séquençage de l'ADN, entre autres en construisant des « pipelines » d'analyse complexes.

Les bio-informaticiens spécialisés en génétique sont aujourd'hui peu nombreux. Il y en a actuellement en moyenne 2 par CGH (hors activités de recherche). Certains considèrent que l'introduction du WGS demandera un doublement de leur nombre, du moins dans la phase initiale. Il s'agit le plus souvent de biologistes ou de bio-ingénieurs formés en informatique, ou d'informaticiens formés en génétique, ou encore de techniciens de laboratoire réorientés en analyse de données.

^t Anciennement arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions des soins de santé : <http://www.ar78.be/>

^u « menselijk erfelijkheidstechnoloog »

^v Permanent Education Course in Human Genetics.



Les premiers sont plus orientés vers la création d'outils informatiques (pipelines), et les derniers vont principalement analyser les données à l'aide de ces outils. Ces profils ne bénéficient d'aucune reconnaissance spécifique au niveau belge ou européen. Dans le domaine des soins de santé, leur rôle n'est pas clairement perçu (ils y sont parfois catégorisés comme « informaticiens ») et ils n'ont pas de statut défini. Un certain nombre d'entre eux ont un PhD mais les barèmes salariaux existants ne peuvent pas souvent en tenir compte.

Les stratégies potentielles pour renforcer cette filière sont :

- former de nouveaux professionnels. La plupart des universités belges proposent des formations générales en bio-informatique mais il n'existe aucune spécialisation en bio-informatique à orientation génétique ;
- réorienter le personnel de laboratoire, progressivement libéré par l'automatisation croissante des manipulations ;
- offrir un statut approprié, au niveau légal et barémique.

3.5.2. Médecin spécialiste en génétique clinique

Son rôle est de réaliser l'évaluation clinique des patients, de choisir et de prescrire les analyses génétiques les plus appropriées, d'interpréter les résultats et de coordonner leur discussion en équipe multidisciplinaire si nécessaire, et enfin de fournir le conseil génétique aux patients. L'introduction du WGS va augmenter leur charge de travail, quel que soit le modèle d'organisation choisi. Une partie de ce travail devrait pouvoir être partagée avec les futurs **conseillers en génétique** (voir 3.5.4), mais une étude belge récente demandée par le Cabinet De Block a déjà souligné que l'arrivée éventuelle de cette nouvelle profession ne suffira pas à combler les besoins croissants en médecins généticiens.^w

Il est donc nécessaire d'attirer plus de médecins dans cette profession, et on peut espérer que la toute récente reconnaissance de la génétique clinique pourra œuvrer en ce sens.

3.5.3. Clinical Laboratory Geneticist (CLG)

Ce professionnel scientifique (généralement non-médecin), défini au niveau européen, joue un rôle essentiel dans la partie laboratoire d'un centre de génétique : il supervise l'organisation et les activités du laboratoire (notamment les standards de qualité), rédige les rapports d'analyses et anime les discussions interdisciplinaires avec les médecins et les autres membres de l'équipe pour l'interprétation des résultats. Avec l'introduction du WGS, la charge de travail des CLG sera accrue, du moins dans la phase initiale, car ils devront contribuer au développement des activités de séquençage (ou en gérer la sous-traitance) et des activités de contrôle de qualité spécifiques à cette technologie. Vu la hausse des données à interpréter, leur rôle dans l'interprétation des variants et leur contribution aux consultations interdisciplinaires leur demandera également plus de temps. Cependant, à plus long terme, lorsque le WGS remplacera un grand nombre d'autres tests génétiques, cette charge supplémentaire devrait diminuer. En effet, l'expérience (entre autres aux Pays-Bas) montre qu'il est plus facile de maîtriser une seule technique.

Au niveau belge, les CLG ne peuvent être reconnus que comme « collaborateurs de laboratoire médical » (*medisch laboratorium medewerker*) et ce, qu'ils détiennent un bachelier, un master ou un PhD. En attendant, cette profession spécifique est définie au niveau européen par l'EBMG et une certification peut être délivrée par la BeSHG,^x renouvelable tous les 5 ans. Les critères principaux pour l'obtenir sont de détenir un PhD et d'avoir suivi une formation de 4 ans en génétique moléculaire ou en

^w Avis consolidé du groupe de travail composé de membres du Conseil fédéral de l'art infirmier (CFAI), du Conseil fédéral des sages-femmes (CFSF), du Conseil national des professions paramédicales (CNPP) et du Conseil supérieur des médecins spécialistes et des médecins généralistes (CSMSMG) concernant le genetic counselor sur <http://overlegorganen>.

gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/genetic_counselor_geconsolideerd_advies_nl_fr_finaal.pdf

^x http://www.beshg.be/download/workgroups/recognitionlabsupervisor_v3English.pdf



cytogénétique. À l'heure actuelle, 63 personnes sont détentrices de cette certification en Belgique.

Il est important que ces généticiens non médecins, qui sont essentiels pour la mise en place du WGS, puissent bénéficier d'une reconnaissance appropriée.

3.5.4. *Le conseil génétique*

Actuellement, le conseil génétique est principalement assuré par les médecins spécialistes en génétique humaine; en effet, l'INAMI ne rembourse cette prestation que si elle comprend au moins deux consultations avec un « médecin spécialisé en génétique » (convention article 22, voir 2.3).

L'augmentation des besoins en conseil génétique a été mise en évidence bien avant l'avènement du WGS, y compris par le KCE^y et, en 2016, la Ministre de la Santé a demandé à un groupe de travail constitué de représentants de professions médicales et paramédicales un avis sur la nécessité de **créer un profil de conseiller non médecin**.^w Ce profil, qui est déjà reconnu dans plusieurs pays européens dont la France et le Royaume Uni, n'est pas reconnu en Belgique. Le groupe de travail a estimé que la profession de « *genetic counselor* » doit figurer dans la Loi relative à l'exercice des professions des soins de santé et a défini les prérequis et compétences nécessaires pour occuper cette fonction. Il a proposé un curriculum unique accessible aux infirmiers, sages-femmes et autres professions paramédicales, ou aux bacheliers en sciences biomédicales, avec un niveau de master (*Master in Genetic Counseling*).^{Error! Bookmark not defined.} Ce titre était aussi repris dans le projet de la réforme en cours de l'A.R.^{78,z} mais ne semble plus à l'ordre du jour. Il n'existe actuellement pas de formation officielle en conseil génétique en Belgique, à l'exception d'un cours qui a débuté à l'Université de Gand en 2016 (10 participants). La plupart des conseillers sont formés à l'étranger ou sur le terrain.

Toutefois, on peut dès à présent prévoir que le besoin en conseillers génétiques s'accroîtra encore avec l'introduction du WGS, étant donné l'accompagnement accru et la quantité croissante d'informations qui devront être fournies aux patients et à leurs familles (voir 3.1.3). Une partie du conseil génétique pour les pathologies non complexes, pourrait être déléguée à des conseillers génétiques non médecins de manière à libérer les médecins généticiens pour les concertations multidisciplinaires et l'interprétation des résultats d'analyses complexes.

Lorsqu'il sera fait appel au WGS pour des maladies courantes, d'autres spécialités médicales auront recours à ces analyses et pourront donc participer au conseil génétique, vu leur connaissance du patient et de sa pathologie spécifique. Or la convention de conseil génétique ne prévoit pas l'intervention d'autres spécialités médicales. Cette évolution demandera également aux conseillers en génétique d'élargir leurs compétences dans d'autres domaines médicaux.

Il est donc nécessaire qu'un curriculum pour le conseil génétique soit adopté et opérationnalisé, idéalement au niveau national.

^y Denis A, Mergaert L, Fostier C. Organisation and financing of genetic testing in Belgium. Health Services Research (HSR). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007. KCE reports 65C.

^z « genetische consultant »



3.6. Améliorer l'organisation de la génétique médicale en Belgique

La base légale de l'organisation de la génétique médicale en Belgique date de 30 ans (arrêté royal de 1987) et les évolutions tant techniques qu'institutionnelles ont amené les autorités à mettre en place progressivement une série d'arrêtés royaux et de conventions pour y répondre. Le système y a progressivement perdu sa cohérence – par exemple, l'exigence de supervision des prescriptions par un médecin généticien pour le remboursement des tests de l'article 33 alors que cette spécialité n'avait pas de reconnaissance officielle (situation réglée depuis mai 2017). Aucune des autres professions génétiques ne bénéficie d'ailleurs de reconnaissance à ce jour. Enfin, les CGH sont régionalisés depuis 1995 mais leur base légale reste l'AR de 1987 et leur budget est principalement fédéral.

La situation des CGH dans le système de soins de santé belge est également complexe : leur statut légal les déclare comme services distincts possédant une infrastructure et un équipement propres au sein de l'hôpital, mais la majorité d'entre eux dépendent de celui-ci pour la gestion de leurs ressources humaines et financières et ils n'ont pas directement accès au Budget des Moyens Financiers pour couvrir leurs investissements initiaux (qui pourraient être très élevés dans le cas du WGS, voir 3.3).

Par ailleurs, ils ont l'obligation de mener des activités de recherche mais, comme déjà signalé dans le rapport du KCE de 2007,^y il leur est aussi demandé de gérer leur laboratoire comme tout autre laboratoire de diagnostic, avec des exigences de productivité et de rentabilité.

Malgré les évolutions constantes dans ce domaine et l'expansion des indications de tests génétiques dans une série de maladies courantes ce budget n'a pas augmenté entre 2013 et 2015. Une importante augmentation a bien eu lieu en 2016, mais les dépenses restent supérieures au budget alloué. Bien que la génétique ne fasse plus partie de la biologie clinique depuis 1988, toute demande de modification de la nomenclature des tests génétiques (p.ex. l'ajout d'un nouveau code de nomenclature) doit d'abord être discutée **par le groupe de travail Biologie Clinique de l'INAMI**. Les généticiens ne sont actuellement pas présents dans ce groupe et, comme on l'a vu, ces deux disciplines ont des points de vue divergents. Les conditions dans lesquelles le WGS doit aujourd'hui être abordé sont donc loin d'être optimales.

Un aspect positif est que les CGH ont développé entre eux un réseau qui peut faciliter les collaborations, les harmonisations de pratiques, les échanges de données et les décisions collectives à mettre en œuvre.

Il serait donc opportun de fournir un cadre plus cohérent pour l'organisation de la génétique médicale en Belgique, qui pourrait passer notamment par une nouvelle base légale uniforme, adaptée à la situation actuelle et aux besoins futurs, et un budget qui peut répondre aux coûts réels, actuels et futurs, le tout en prenant en compte la 6^e réforme de l'état.



4. INTRODUIRE LE WGS EN BELGIQUE SOUS FORME DE PROJET PILOTE

Aux Pays-Bas et au Royaume-Uni, l'introduction du WGS (ou du WES) s'est d'abord faite **sous la forme de projets pilotes** (pour les détails, voir rapport scientifique). Cette approche constitue une stratégie intéressante pour la Belgique, car elle permet de mettre en place, durant la phase initiale, une série d'activités et d'évaluations spécifiques requises pour le lancement d'une technologie aussi complexe.

- **Sur le plan organisationnel**, le projet pilote permettrait d'identifier le modèle (centralisation du WGS ou non, sous-traitance ou non, limitation aux CGH ou non) le plus approprié à notre contexte tout en permettant une flexibilité dans le temps. Ce projet pilote permettrait également de **collecter les données nécessaires** afin d'évaluer plus précisément les besoins futurs et les coûts réels de cette technologie, d'étudier les modèles de remboursement les plus appropriés et de tester d'éventuelles solutions de sous-traitance.
- En ce qui concerne les **questions d'ordre clinique et bio-informatique**, le projet pilote fournirait l'occasion de travailler sur l'évolution des **indications cliniques du WGS**, de développer une **réflexion éthique** et une **politique commune en matière de consentement informé et de résultats non sollicités** (y compris l'utilisation de filtres), d'harmoniser les **protocoles et pipelines d'analyse** des données de séquençage, de définir le **type de données à conserver** et de mettre en place une **politique de gestion et de stockage** de ces données et une **base de données centralisée de variants (belge et internationale)**.
- Enfin, en ce qui concerne les **ressources humaines**, le délai accordé par la réalisation du projet pilote pourrait offrir le temps nécessaire à l'intégration des professions concernées dans **l'implémentation de la réforme de l'arrêté royal 78** et à la **formation des professionnels en nombre suffisant** pour introduire le WGS en Belgique.

Ce projet pilote pourrait bénéficier de l'accompagnement d'un Comité de pilotage multidisciplinaire, constitué d'experts en génétique humaine et maladies rares, biologie clinique, anatomo-pathologie, oncologie, autres spécialités cliniques les plus concernées par les facteurs génétiques, éthique médicale, santé publique, bio-informatique, gestion de bases de données, financement des soins de santé ainsi que de représentants du Registre du cancer, des patients, de la société civile et des institutions concernées par cette question de santé publique. En particulier, le Collège Belge de Génétique Humaine et Maladies Rares et ses groupes de travail, les groupes techniques tels que BelMolGen, ComPerMed et le groupe de travail « Companion diagnostics » de l'INAMI pourront apporter leur expertise. Ce projet pilote pourra aussi s'inspirer de l'expérience du projet NGS en oncologie, qui a élaboré une roadmap pour l'introduction séquentielle de la technologie NGS dans la routine sur une période de 5 ans.^{aa}

NB : le WGS sera très certainement déjà disponible dans quelques CGH avant le démarrage éventuel de ce projet pilote. Ceci ne devrait pas constituer un obstacle au projet pilote, car celui-ci poursuit des objectifs plus globaux, et au contraire permettra un gain d'expérience.

^{aa} <http://www.e-cancer.be/publications/Documents/Roadbook%20PersMed%20NGS%20FR.pdf>



4.1. Financement du projet pilote

Ce projet pilote d'introduction du WGS devrait bénéficier d'un budget spécifique suffisant pour couvrir ces différents objectifs. Une solution pourrait par exemple être trouvée sous la forme d'une **convention article 56 avec l'INAMI** (article 56, §2, 1° de la loi du 14/7/1994), pour autant qu'un nouveau budget soit octroyé. Ce type de convention a pour objectif de **financer notamment des technologies innovantes** pendant une période limitée (généralement 2 ou 3 ans, renouvelables) afin de collecter des données permettant de l'évaluer à la fin de la période couverte par la convention. Les critères d'évaluation (à définir dans le texte de la convention) pourraient porter sur les coûts et les résultats de santé.

La création d'une convention article 56 suit un long processus (d'environ 12 mois) qui nécessite au préalable l'élaboration et la publication d'un nouvel arrêté royal définissant les conditions à respecter pour permettre la conclusion d'une telle convention entre les parties concernées. Absolument tous les termes de la convention sont négociés, et notamment les personnes autorisées à réaliser les analyses WGS. Bien que ce ne soit pas obligatoire, le projet de convention article 56 est aussi en pratique évalué par le groupe de travail Biologie Clinique du Conseil Technique Médical de l'INAMI.

Les budgets des conventions article 56 dépendent directement des frais administratifs de l'INAMI, et non du budget global des soins de santé. Une partie du budget de la convention pourrait être attribué aux frais d'investissement initiaux et à des activités spécifiques telles que la création d'une base de données nationale, l'harmonisation et la validation des protocoles d'analyse pour le séquençage, la détermination des données à conserver ou encore la définition d'une politique commune pour le consentement informé et la gestion des résultats non sollicités. Ce budget devrait toutefois être suffisamment flexible pour pouvoir s'adapter aux évolutions rapides du domaine du WGS.

4.2. Financement à plus long terme

À l'expiration du projet pilote (et de la convention article 56), **plusieurs options** seraient possibles pour couvrir les coûts du WGS et évoluer vers une **intégration structurelle du WGS** :

- **Utiliser les codes existants de l'article 33 de la nomenclature.** L'avantage de cette approche est de conserver une liste limitative d'indications (à remettre régulièrement à jour) ce qui permet de s'adapter aux évolutions technologiques. Toutefois, cette option impliquerait de rester dans les limites du budget annuel de l'article 33. Or on s'attend à ce que la demande de WGS augmente fortement dans les années à venir, notamment pour des maladies plus courantes. Ce budget devrait donc être basé sur l'évaluation des coûts issue du projet pilote.
- **Créer un nouveau code dans l'article 33 de la nomenclature.** Ceci exige une longue procédure de négociations d'au moins 18 mois, qui nécessite l'approbation d'un grand nombre d'instances et l'obtention d'un budget additionnel. Les résultats du projet pilote (notamment en matière d'estimation de volumes) pourront servir de base à ces négociations, mais cette option reste entachée d'une grande incertitude quant à l'obtention du budget. En outre, une telle option ne permettrait pas de bénéficier de la baisse continue du coût du WGS si la détermination du remboursement du WGS devait être réalisée trop tôt.
- **Établir une convention article 22** (article 22, 6bis° de la loi du 14/7/1994). Ces conventions sont destinées aux technologies innovantes, et servent à financer l'implémentation en routine de services multidisciplinaires et/ou onéreux. Comme pour les conventions article 56, la procédure est longue car tous les termes de la convention doivent être négociés, y compris ceux portant sur les personnes autorisées à réaliser les analyses WGS.



Une analyse détaillée des avantages et inconvénients de chaque option est présentée dans le rapport scientifique. Ils sont résumés dans le Tableau 4 ci-dessous.

À l'avenir, l'impact du WGS sur le budget pourrait être neutre (voire bénéfique) car les coûts de séquençage et de l'analyse ne cessent de baisser (p.ex. amélioration des pipelines). Cependant la demande risque de continuer à croître avec de nouvelles indications. Dans tous les cas, l'impact du WGS sur les coûts devra être exploré durant la phase pilote, afin de servir de base à la détermination d'un remboursement approprié. Ce remboursement devra être suffisamment flexible pour pouvoir s'adapter aux évolutions des coûts sur le terrain.


Tableau 4 – Arguments pour (+) et contre (-) des différentes options de financement du WGS

	Article 33 existant	Nouveau code dans l'article 33	Convention article 56	Convention article 22
Procédure	Simple et rapide (+)	Complexe et très longue (-)	Complexe et longue (-) Nouvelle négociation à la fin (-)	Complexe et longue (-)
Qui	De facto limité aux CGH*	De facto limité aux CGH*	Résultat d'une négociation	Résultat d'une négociation
Activités	Réduction des autres tests exigée (-)	Transparence sur les tests WGS et les indications (+)	Transparence sur les tests WGS et les indications (+)	Transparence sur les tests WGS et les indications (+)
Financement	Long terme (+)	Long terme (+)	Court terme (-)	Long terme (+)
Budget INAMI	Monitoring du budget (+)	Monitoring du budget (+) Monitoring des dépenses par test (+) Difficulté à trouver un budget additionnel (-) Honoraires fixes peu adaptables aux coûts décroissants du séquençage (-)	Contrôle du budget si enveloppe fermée (+) Monitoring des dépenses par test (+) Difficulté à trouver un budget additionnel (-)	Contrôle du budget si enveloppe fermée (+) Monitoring des dépenses par test (+) Difficulté à trouver un budget additionnel (-)
Budget prestataire	Risque de dépassement du budget à cause de demandes pour de nouvelles indications (-)	Conditionné par l'obtention d'un budget additionnel (-)	Conditionné par l'obtention d'un budget additionnel (-) Opportunité d'obtenir un budget additionnel (+) Budgets multiples (-)	Conditionné par l'obtention d'un budget additionnel (-) Opportunité d'obtenir un budget additionnel (+) Budgets multiples (-)
Autres	Liste limitative renouvelable annuellement : adaptation à un secteur en évolution rapide (+) Honoraires non estimés pour le WGS (-)	Honoraires estimés pour le WGS (+)	Possibilité de système de révision annuelle pour s'adapter aux évolutions (+) Opportunité d'exigences en matière de rapports et de qualité (+) Risque de hausse des dépenses si ouvert à tous les laboratoires (-)	Possibilité de système de révision annuelle pour s'adapter aux évolutions (+) Opportunité d'exigences en matière de rapports et de qualité (+) Risque de hausse des dépenses si ouvert à tous les laboratoires (-)

* Tant que l'article 33 n'est pas révisé. CGH : centre de génétique humaine. À noter que le poids des différents arguments pour et contre n'est pas égal.



■ RECOMMANDATIONS

Le séquençage du génome humain entier (Whole Genome Sequencing – WGS) pourrait apporter une valeur ajoutée diagnostique et clinique et serait déjà disponible en Belgique dans certains centres de génétique humaine (CGH). Toutefois, son utilisation dans les soins de santé de routine soulève un certain nombre de questions organisationnelles, cliniques et éthiques qui doivent d'abord être résolues. Ces recommandations concernent l'utilisation du WGS dans le court terme (2018-2020) et dans le cadre d'un projet pilote.

À l'ensemble des instances concernées par la génétique en Belgique:

L'introduction du WGS dans les soins de santé en Belgique devrait être guidée par un projet pilote (de durée limitée) afin de mettre en place les activités spécifiques requises pour l'utilisation de cette technologie complexe.

Ce projet pilote aura comme finalité :

- d'aider à définir le modèle organisationnel le plus adéquat pour le WGS (p.ex. activités de séquençage centralisées ou pas, sous-traitées ou pas, WGS limité à certains centres ou pas) et son évolution à plus long terme.
- de répondre aux questions portant sur :
 - les indications cliniques du WGS et la définition du concept d'actionnabilité (d'un variant) ;
 - l'harmonisation et la validation des protocoles d'analyse des données de séquençage, de manière à ce que les mêmes données brutes génèrent le même diagnostic, quel que soit le centre qui réalise les analyses ;
 - la politique de stockage des données ;
 - la mise en place d'une base de données nationale contenant les informations sur les variants, le phénotype y correspondant ainsi que des informations sur les autres membres de la famille.
- de développer, sur la base d'une réflexion éthique commune, une politique pour la gestion des résultats non sollicités (entre autres l'utilisation de filtres), un protocole commun de consentement éclairé, ainsi qu'une méthode de suivi des conséquences éthiques de ces nouvelles techniques diagnostiques.



- de définir les besoins en terme de ressources humaines, en particulier en ce qui concerne le conseil génétique (information du patient, consentement éclairé) et la bio-informatique.
- de collecter toutes les données nécessaires pour l'évaluation des coûts du WGS et d'explorer les modèles de financement.
- de définir les indicateurs qui permettront l'évaluation de ce projet pilote et de mettre en place la collecte d'informations nécessaires.
- d'évaluer l'impact budgétaire du développement d'une telle technologie diagnostique sur l'ensemble des soins de santé.

Afin d'assurer l'appui technique et la représentation des différentes spécialités médicales impliquées, ce projet pilote devra être guidé par un Comité de pilotage multidisciplinaire, constitué d'experts en génétique humaine et maladies rares, biologie clinique, anatomo-pathologie, oncologie, autres spécialités cliniques les plus concernées par les facteurs génétiques, éthique médicale, santé publique, bio-informatique, gestion de bases de données, et financement des soins de santé ainsi que de représentants du Registre du cancer. Les patients, les membres de la société civile et les institutions concernées par cette question de santé publique doivent également être impliqués dans ce Comité de pilotage et dans le processus du projet pilote.

Afin de couvrir les coûts de ces activités spécifiques, ce projet pilote devrait recevoir un financement spécifique pour une période définie. Les options de financement à plus long terme devraient être sélectionnées sur base des résultats issus du projet pilote.



Titre :	Séquençage du génome complet : défis et pistes d'organisation pour le système belge – Synthèse
Auteurs :	Germaine Hanquet (KCE), Irm Vinck (KCE), Nancy Thiry (KCE)
Coordinateur de projet :	Sabine Stordeur (KCE)
Rédaction synthèse :	Karin Rondia (KCE), Gudrun Briat (KCE), Chris De Laet (KCE)
Relecture :	Lorena San Miguel (KCE), France Vrijens (KCE), Christian Léonard (KCE), Frank Hulstaert (KCE)
Experts externes et stakeholders :	Marc Abramowicz (ULB), Aline Antoniou (ISP – WIV), Thomas Bedert (Quinz), Valérie Benoit (Institut de Pathologie et de Génétique, IPG), Maryse Bonduelle (VUB), Pascal Borry (KU Leuven), Vincent Bours (ULg), Han Brunner (Radboudumc), Nils Broeckx (Dewallens & Partners), Ben Caljon (VUB), Paul Coucke (CMGG, Universiteit Gent), Didier Croes (VUB), Elfride De Baere (CMGG, Universiteit Gent), Christian Demanet (UZ Brussel), Koen De Smet (RIZIV – INAMI), Geneviève Haucotte (INAMI – RIZIV), Aline Hebrant (ISP – WIV), Pascale Hilbert (IPG), Kristin Jochmans (UZ Brussel), Eric Legius (KU Leuven), Chantal Mathy (INAMI – RIZIV), Gert Matthijs (KU Leuven), Isabelle Maystadt (IPG), Geert Mortier (Universiteit Antwerpen), Bruce Poppe (CMGG, Universiteit Gent), Mahsa Shabani (KU Leuven), Yves Sznajer (UCL), Nancy Van Damme (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer), Marc Van den Bulcke (WIV – ISP), Philippe van de Walle (ISP – WIV), Sonia Van Dooren (VUB), Marc van Ranst (UZ Leuven), Danya Vears (KU Leuven), Joris Vermeesch (KU Leuven), Marie-Françoise Vincent (Cliniques universitaires Saint-Luc), Anouk Waeytens (RIZIV – INAMI), Pieter Wyckmans (Quinz)
Validateurs externes :	Christine Verellen-Dumoulin (IPG), Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven), Leon Van Kempen (McGill University)
Remerciements :	Raf Mertens (KCE), Marcel Nelen (Radboudumc Nijmegen), Kirsten van Nimwegen (Radboud Universiteit Nijmegen), Julie Désir (ULB), Isabelle Migeotte (Hôpital Erasme), Françoise Wilkin (Hôpital Erasme), Catherine Rydlewski (Hôpital Erasme), Laurence Desmyter (Hôpital Erasme), Julie Soblet (Hôpital Erasme), Koen Vandewoude (beleidsceel Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid), Jean Legrand (INAMI – RIZIV), Michel Breda (RIZIV – INAMI), Mireille Dewaelsche (INAMI – RIZIV), Johan Peetermans (RIZIV – INAMI), Carl Devos (KCE)
Autres intérêts déclarés :	<p>Tous les experts et stakeholders consultés pour ce rapport ont été sélectionnés en raison de leur implication dans le domaine genome sequencing. A ce titre, il est possible que chacun d'eux présente, jusqu'à un certain point, un inévitable conflit d'intérêt.</p> <p>Les experts suivants sont impliqués dans des groupes d'intervenants (y compris le Collège Belge de Génétique) sur lesquels les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Gert Matthijs (KU Leuven), Bruce Poppe (UZ Gent), Pascal Borry (KU Leuven, comme membre du conseil de l'European Society of Human Genetics), Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven, en tant que participant au Fonds Maladies rares – Fondation Roi Baudouin).</p>



Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d'initiateur, de chercheur principal ou de chercheur : Marc Abramowicz (crédits de recherche FNRS, e-Care, fonds Erasmus), Gert Matthijs (INAP; Belgian Medical Genomics Initiative (BeMGI)), Marc Van den Bulcke (projet pilot NGS in oncologie génétique), Leon Van Kempen (Targeted next generation sequencing for somatic mutations in solid tumors), Joris Vermeersch (ICON-GAP projet).

Bourse, honoraire ou fonds pour un membre du personnel ou toute autre forme de compensation pour la conduite de la recherche visée au point précédent : Marc Abramowicz (bourses de doctorat du FNRS pour les étudiants en thèse), Gert Matthijs (INAP, Belgian Medical Genomics Initiative (BeMGI)), Leon Van Kempen (AstraZeneca, Roche, Merck), Joris Vermeersch (subvention pour la médecine génomique).

Présidence ou fonction de responsable au sein d'une institution, d'une association, d'un département ou d'une autre entité pour lequel/laquelle les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Marc Van den Bulcke (Président ComPerMed, WIV – ISP).

Layout :

Ine Verhulst, Joyce Grijseels

Disclaimer :

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Enfin, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir <http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>).**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Date de publication :

19 février 2018

Domaine :

Health Services Research (HSR)

MeSH :

Genomics; Genetic Services; Genetic Techniques; Genetic Testing; Genetic Counseling; Health Care Economics and Organizations; Belgium

Classification NLM :

QU.460 (Genomics)



Langue : Français
Format : Adobe® PDF™ (A4)
Dépot légal : D/2018/10.273/24
ISSN : 2466-6440

Copyright : Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-publications-du-kce>.



Comment citer ce rapport ?

Hanquet G, Vinck I, Thiry N. Séquençage du génome complet : défis et pistes d'organisation pour le système belge – Synthèse. Health Services Research (HSR). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2018. KCE Reports 300B. D/2018/10.273/24.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.