KCE REPORT 382Bs

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHÈSE

RECOURS AUX TESTS PHARMACOGÉNÉTIQUES EN BELGIQUE





KCE REPORT 382Bs
HEALTH SERVICES RESEARCH

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHÈSE

RECOURS AUX TESTS PHARMACOGÉNÉTIQUES EN BELGIQUE

AUTEURS : JOLYCE BOURGEOIS, ELENA COSTA, CARL DEVOS, FRANK HULSTAERT, JANIS LUYTEN, SIEN OMBELET, NANCY THIRY
COLLABORATEURS : KATHLEEN CLAES, VINCENT HAUFROID, FREYA VAEYENS, SONIA VANDOOREN, ARNAUD CAPRON, JOSÉPHINE LANTOINE

PRÉFACE

Situés à l'intersection entre génétique et pharmacologie, les tests pharmacogénétiques ont pour objectif d'améliorer l'efficacité et la sécurité des traitements médicamenteux en les adaptant au profil génétique du patient. Ces tests recherchent en effet des variations génétiques jouant un rôle dans l'effet d'un médicament, par exemple au niveau des gènes qui codent pour les enzymes qui métabolisent ce médicament, pour certaines cibles moléculaires telles que des récepteurs, ou encore pour des mécanismes de transport qui véhiculent le médicament à travers l'organisme. L'effet des variations génétiques sur un ou plusieurs de ces mécanismes peut se manifester par une augmentation ou une diminution d'un effet (désiré) ou d'un effet secondaire. Les tests pharmacogénétiques peuvent ainsi s'avérer une aide précieuse pour les décisions relatives à la prescription de médicaments, comme le choix de débuter ou non un traitement donné ou celui du dosage idéal.

Les tests pharmacogénétiques ouvrent la voie à une médecine plus personnalisée, où le traitement est vraiment adapté à chaque patient individuel. Ils pourraient déboucher sur une plus grande efficacité des traitements, mais aussi sur une sécurité accrue pour les patients. C'est pour cette raison que certains tests pharmacogénétiques sont remboursés par l'assurance maladie.

Ce rapport se penche sur l'utilisation concrète de la pharmacogénétique en Belgique : quels laboratoires réalisent quels tests, et en quelles quantités ? L'équipe de recherche s'est également intéressée aux fondements scientifiques qui sous-tendent la pharmacogénétique : qu'apporte-t-elle aux patients, et quelles sont les directives qui existent dans ce domaine ? Quel est son impact sur l'assurance maladie ? Enfin, une comparaison a été réalisée avec quelques pays étrangers.

Le rapport donne indéniablement matière à réflexion. Pour pouvoir assurer un accompagnement optimal tant aux patients qu'aux prescripteurs quant à l'utilité des tests pharmacogénétiques et à l'interprétation des informations qui en découlent, une expertise en pharmacologie clinique est indispensable, d'autant plus que les bases scientifiques qui étayent l'impact des variations génétiques ne sont pas toujours très robustes et doivent être interprétées avec prudence. Les prescripteurs pourraient également être soutenus dans ce domaine par de meilleures directives ou par d'autres outils tels que des systèmes d'aide à la prise de décision clinique. Enfin, nous avons besoin au niveau national d'accords clairs autour de l'ensemble du processus, depuis l'information et le consentement du patient ou la rapidité de l'obtention des résultats jusqu'à la manière de les inscrire dans le dossier médical et de les mettre à la disposition d'autres prestataires.

La pharmacogénétique se trouve donc encore face à bien des défis. Ce rapport est le point de départ pour les relever et faire en sorte que la pharmacogénétique soit prête pour l'avenir.

Christophe JANSSENS
Directeur Général Adjoint

Ann VAN DEN BRUEL
Directeur Général

SYNTHÈSE

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE **1**

SYNTHÈSE **2**

1. INTRODUCTION **4**

1.1. QU'EST-CE QUE LA PHARMACOGÉNÉTIQUE ? 4

1.2. POURQUOI CETTE ÉTUDE ? 4

1.3. QUESTIONS DE RECHERCHE ET MÉTHODOLOGIE 4

1.4. QUELQUES PRÉCISIONS SUR LE CHAMP D'APPLICATION DE CETTE ÉTUDE 5

1.4.1. L'accent sur l'hérédité 5

1.4.2. Alternative aux tests génétiques : les tests phénotypiques 6

1.4.3. Du point de vue de l'assurance maladie obligatoire (INAMI) 6

2. SITUATION ACTUELLE EN BELGIQUE **6**

2.1. UNE VINGTAINE D'INDICATIONS SUR LA LISTE DE L'INAMI 8

2.2. LES TECHNOLOGIES UTILISÉES DANS LES LABORATOIRES BELGES 10

2.3. LES VOLUMES D'ANALYSES PGX 12

2.3.1. Dans les CGH et les laboratoires HLA 12

2.3.2. Les tests PGx des panels oncologiques 14

2.3.3. Que peut-on déduire des volumes de tests PGx au sujet de leur mise en application en Belgique ? 15

2.4. LES DÉPENSES LIÉES AUX TESTS PGX EN BELGIQUE 15

2.5. LE CONTRÔLE DE QUALITÉ DES LABORATOIRES 16

3. DONNÉES PROBANTES EN MATIÈRE DE TESTS PGX **17**

3.1. NOTICES PHARMACEUTIQUES 17

3.2. GUIDELINES 17

3.3. DES NIVEAUX DE PREUVES DIFFÉRENTS 18
3.4. FRÉQUENCE DES VARIANTS GÉNÉTIQUES DANS LA POPULATION ET AUTRES CRITÈRES 18
3.5. DISCORDANCE ENTRE LES GUIDELINES CLINIQUES ET LES GUIDELINES PGX : L'EXEMPLE DU CLOPIDOGREL 18
3.6. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE PREPARE 19
4. ASPECTS ÉCONOMIQUES 20
4.1. RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ DES TESTS PHARMACOGÉNÉTIQUES 20
4.2. ANALYSES D'IMPACT BUDGÉTAIRE 20
5. COMPARAISON INTERNATIONALE 22
6. OPTIONS POSSIBLES POUR LA BELGIQUE 26
6.1. LA PHARMACOGÉNÉTIQUE, UNE BRANCHE DE LA PHARMACOLOGIE CLINIQUE 26
6.2. INTERPRÉTER LES DONNÉES SCIENTIFIQUES 26
6.3. ACCÈS AUX TESTS PGX 26
6.3.1. Améliorer les connaissances des prescripteurs 27
6.3.2. Améliorer la logistique 28
6.3.3. Remédier aux incohérences en matière de remboursement 28
6.4. COLLECTER SYSTÉMATIQUEMENT DES DONNÉES 29
6.5. VALIDER LES TECHNOLOGIES ET HARMONISER LE CONTRÔLE DE QUALITÉ 29
6.6. CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ DU PATIENT 30
6.7. CONSERVER LES RÉSULTATS ET LES RÉUTILISER 30
■ **RECOMMANDATIONS 31**

1. INTRODUCTION

1.1. Qu'est-ce que la pharmacogénétique ?

Tous les médicaments n'ont pas les mêmes effets chez tout le monde. Un médicament donné peut s'avérer très efficace chez l'un tandis qu'il le sera moins chez l'autre. Il peut également entraîner des effets secondaires graves chez l'un, alors qu'un autre le supportera très bien. Cette variabilité dépend de différents facteurs, comme le fonctionnement des reins et du foie de la personne, son alimentation, le fait qu'elle fume ou pas, les autres médicaments qu'elle prend, etc., … mais aussi de la génétique.

C'est en effet de nos gènes que dépendent l'expression et le fonctionnement de certaines **enzymes** qui interviennent dans la manière dont nous métabolisons un médicament – soit en l'activant, soit en le décomposant. Il en va de même de certaines **molécules transporteuses** qui véhiculent le médicament jusqu'à l'endroit où il doit exercer son action spécifique. Enfin, nos gènes influencent également certains mécanismes immunitaires responsables de **réactions d'hypersensibilité** à certains médicaments. On estime qu'environ **90 à 99 % de la population est porteuse d'au moins un variant génétique potentiellement susceptible d'influencer un traitement médicamenteux**.

La pharmacogénétique est l'étude des variations de notre ADN qui déterminent les réactions de notre organisme aux médicaments. L'analyse des différents variants des gènes impliqués dans ces réactions (appelés **pharmacogènes**) permet de choisir plus judicieusement un médicament et/ou d'en ajuster la dose, afin d'accroître son efficacité et sa sécurité d'emploi.

1.2. Pourquoi cette étude ?

Les analyses ou tests pharmacogénétiques (tests PGx) s'inscrivent dans la **tendance actuelle vers une médecine de plus en plus personnalisée**, qui consiste à proposer pour chaque patient la stratégie thérapeutique la mieux adaptée, plutôt que de prescrire « la même chose pour tout le monde ». Il s'agit d'un sujet qui mobilise actuellement un grand intérêt dans la communauté de recherche internationale. On attend beaucoup, en particulier, des panels de tests qui étudient plusieurs gènes simultanément. C'est ainsi qu'un consortium européen, le *Consortium Ubiquitous Pharmacogenomics* (U-PGx) a été mis sur pied afin d'explorer cette approche pharmacogénétique en vue de l'implémenter. En Belgique, le groupe de travail *Belgian PGx Interest Group* a été créé en 2022 ; il rassemble autour de ce sujet des chercheurs, des médecins cliniciens et de laboratoire et des pharmaciens.

La présente étude a été **demandée par l'INAMI** afin d'apporter aux décideurs belges des éléments d'information sur l'utilisation des tests PGx en pratique clinique, en vue d'organiser leur remboursement.

1.3. Questions de recherche et méthodologie

Les questions de recherche ont été formulées comme suit :

1. **Quel est le recours actuel aux tests pharmacogénétiques en Belgique ? (quels sont les gènes analysés et en quelle quantité ?)**
2. **Quelles sont les méthodes et techniques utilisées pour les tests pharmacogénétiques ? (y compris pour le contrôle de qualité)**
3. **Quelles sont les données probantes soutenant l'utilisation clinique des tests pharmacogénétiques ?**
4. **Quel est le rapport coût-efficacité des tests PGx ?**
5. **Quels enseignements peut-on tirer de la mise en œuvre des tests pharmacogénétiques dans d'autres pays ?**

Plusieurs approches ont été combinées pour répondre à ces questions.

Pour cerner le **recours actuel aux tests PGx en Belgique** (question 1), nous avons réalisé une **enquête en ligne** auprès des huit Centres belges de Génétique Humaine (CGH) et des laboratoires de génétique moléculaire pratiquant les analyses NGS[a]. Nous avons également rencontré des **experts** en la matière au cours d'interviews individuelles et de réunions de travail. Les résultats de cette recherche sont présentés en détail dans le **chapitre 2 du rapport scientifique**.

La description des **méthodes et techniques** utilisées pour les tests pharmacogénétiques (question 2) repose sur une analyse de la ***Belgian Genetic Tests Database*** (BGTD[b] – voir Encadré 3) et sur les contributions de quatre **experts** en techniques d'analyse pharmacogénétique, ainsi que d'experts de Sciensano en ce qui concerne le contrôle de qualité. Cet aspect est traité au **chapitre 3 du rapport scientifique**.

Pour l'analyse des **données probantes** (question 3), nous avons effectué une revue des sources existantes telles que les guidelines des consortiums de pharmacogénétique, dont nous avons également examiné la méthodologie. Afin de ne pas nous baser uniquement sur ces guidelines, nous avons complété notre analyse des preuves scientifiques disponibles par **deux études de cas**. Nous avons évalué les tests PGx pratiqués lors de la prescription de clopidogrel (un antiagrégant plaquettaire fréquemment prescrit) et nous avons analysé l'étude PREPARE[c], récemment publiée, qui portait sur une approche par panels de tests. Cet aspect est traité au **chapitre 4 du rapport scientifique**.

Le **rapport coût-efficacité** des tests PGx (question 4) est abordé via une revue pragmatique de la littérature économique qui est détaillée dans le **chapitre 5 du rapport scientifique**. Elle est complétée par une **analyse de leur impact budgétaire**, qui fait l'objet du **chapitre 6 du rapport scientifique**.

Les enseignements des autres pays (question 5) sont tirés d'une **comparaison internationale** reposant sur l'examen de la littérature scientifique et de la littérature grise, et sur des interviews avec des experts de quatre pays (Pays-Bas, France, Suisse, Angleterre). Cet aspect est traité au **chapitre 7 du rapport scientifique**.

L'ensemble des informations ainsi collectées nous a permis de réaliser une analyse approfondie de la situation et de dégager une série d'**options pour soutenir le déploiement de la pharmacogénétique en Belgique**. Ces options sont exposées dans le **chapitre 9 du rapport scientifique**.

1.4. Quelques précisions sur le champ d'application de cette étude

1.4.1. L'accent sur l'hérédité

Lorsque nous pensons à la génétique, nous pensons logiquement aux gènes et aux caractéristiques que nous héritons de nos parents. Notre ADN et nos gènes sont présents dès la naissance dans toutes les cellules de notre corps (à l'exception des globules rouges) et sont transmis aux générations suivantes par l'intermédiaire de nos cellules germinales (ovules et spermatozoïdes). L'analyse de cet ADN est connue sous le nom de **tests ADN « de la lignée germinale ».** L'objectif des tests pharmacogénétiques est de rechercher d'éventuels variants de cet ADN germinal, ce qui se fait classiquement à partir d'échantillons de sang ou de salive.

Il existe cependant d'autres sortes d'analyses génétiques, qui portent exclusivement sur l'ADN de *certaines* cellules ; l'exemple le plus typique est l'analyse de **l'ADN des tumeurs cancéreuses**. En effet, le développement d'un cancer résulte de la mutation de certains gènes dans des cellules qui se mettent à se multiplier de façon incontrôlée. Ces mutations se retrouvent donc uniquement dans ces cellules cancéreuses (sauf dans le cas de cancers héréditaires, transmis par les parents). On parle alors de **tests ADN « somatiques »**. Ces analyses, qui relèvent quasi exclusivement du domaine de l'oncologie, sont nécessaires pour diagnostiquer certains

[a] NGS = *Next Generation Sequencing* : séquençage à haut débit permettant l'analyse simultanée de dizaines de milliers de séquences ADN en une seule fois.

[b] https://gentest.healthdata.be/

[c] Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. Lancet. 2023. (401):347-256.

cancers et pour identifier les patients candidats à certaines thérapies ciblées. Ils permettent de rechercher une mutation particulière dans la tumeur, dont la présence est une condition de l'efficacité du traitement. De tels tests sont appelés **« diagnostics compagnons (CDx) »**.

La frontière entre CDx et PGx est floue et il y a des chevauchements entre les deux, mais en Belgique, l'interprétation du terme CDx est fortement influencée par les règles de remboursement de l'INAMI. En théorie, le remboursement des tests CDx est limité aux tests moléculaires utilisés en oncologie pour identifier les patients éligibles pour une thérapie ciblée (article 33ter de la nomenclature). Il s'agit dans ce cas de tests effectués sur un échantillon de la tumeur. L'interprétation que fait l'INAMI des CDx exclut en principe les tests germinaux et donc tout chevauchement avec les tests PGx.

1.4.2. Alternative aux tests génétiques : les tests phénotypiques

Pour déterminer quel médicament – ou quelle dose – il faut prescrire, ou pour découvrir la cause de problèmes médicamenteux inattendus, d'autres méthodes de recherche peuvent également être utilisées à la place des tests génétiques, comme par exemple la mesure de l'activité de l'enzyme responsable de la dégradation du médicament ou la mesure directe de la concentration du médicament dans le sang. Ces tests non génétiques sont appelés **tests phénotypiques**. Ils sont parfois plus opportuns (plus sensibles et moins coûteux) que les tests génétiques (voir aussi Encadré 5).

1.4.3. Du point de vue de l'assurance maladie obligatoire (INAMI)

Cette étude porte sur les tests pharmacogénétiques effectués dans le cadre de la pratique clinique et remboursés par le régime national d'assurance maladie obligatoire (INAMI). Nous n'avons donc pas examiné les tests effectués sans prescription médicale (tests dits « *Direct-To-Consumer* »).

2. SITUATION ACTUELLE EN BELGIQUE

Les analyses pharmacogénétiques sont **accessibles à tout prescripteur** en Belgique. Mais pour pouvoir accéder au remboursement, elles doivent être réalisées dans l'un des **huit Centres de Génétique Humaine** (CGH) que compte notre pays. Il en existe un dans chacun des sept hôpitaux universitaires et un à l'Institut de Pathologie et de Génétique de Gosselies. Ils doivent en outre **figurer sur une « liste exhaustive[d] »** de l'INAMI (voir 2.1) et avoir été **approuvés par un spécialiste en génétique humaine** travaillant dans l'un des CGH. À noter que la plupart des CGH se limitent à certaines indications et qu'un seul propose la quasi-totalité des tests PGx présents sur la liste de l'INAMI.

En théorie, les tests génétiques – dont les tests PGx – ne sont remboursés que lorsqu'ils sont réalisés dans un CGH. Il y a cependant certaines **exceptions.** En effet, l'analyse de l'ADN est devenue usuelle dans de nombreux domaines de la médecine (oncologie, hématologie, microbiologie, médecine de transplantation…) et certains tests peuvent être réalisés (et remboursés) dans des **laboratoires de biologie clinique ou d'anatomopathologie** disposant d'une accréditation pour ce(s) test(s). C'est notamment le cas, par exemple, du facteur V de Leiden, du test prénatal non invasif NIPT pour le dépistage (entre autres) de la trisomie 21, des typages HLA en lien avec les transplantations, etc. Tous ces tests génétiques spécifiques ont leurs propres codes de nomenclature et leurs propres tarifs de remboursement.

Comme certains laboratoires disposent déjà des capacités techniques en interne, ils peuvent également effectuer des analyses d'ADN relevant de la pharmacogénétique, bien qu'ils ne puissent pas demander le remboursement de ces tests. Par exemple, certains laboratoires de biologie clinique ou d'anatomopathologie proposent également certains tests PGx dans leurs panels NGS d'oncologie (voir Encadré 2). Il y a aussi le cas spécifique des laboratoires très spécialisés HLA, qui effectuent des tests PGx sur des cibles HLA (voir Encadré 1).

[d] https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/liste_laboratoire_remboursement_article_33.pdf

Encadré 1 – Le cas particulier des laboratoires HLA

Les antigènes leucocytaires humains (*Human Leucocyte Antigen* - HLA) sont des protéines présentes à la surface de nos cellules pour aider le système immunitaire à distinguer les cellules du « soi » de celles du « non-soi », élément déterminant du déclenchement d'une réaction immunitaire. Les antigènes HLA sont donc très importants dans l'évaluation des compatibilités en vue d'une transplantation d'organes ou de cellules souches. Les analyses dites « de typage HLA » nécessitent une expertise très pointue, que l'on trouve dans certains laboratoires qui sont passés des tests de compatibilité sanguine aux tests génétiques de typage HLA. **En Belgique, il existe sept laboratoires HLA accrédités** par l'*European Federation for Immunogenetics*.

La situation se corse cependant du fait que certains types HLA sont **liés à des maladies spécifiques** et à des **réactions d'hypersensibilité** à certains médicaments. Ainsi par exemple, les patients porteurs du type HLA-B*5701 risquent de développer une réaction très grave s'ils reçoivent l'antiviral abacavir utilisé dans le traitement du VIH. De même, pour l'antiépileptique carbamazépine, il existe un lien entre les patients présentant un variant HLA-B*1502 et une réaction cutanée sévère. **Ces analyses de typage HLA réalisées dans un tel contexte d'hypersensibilité peuvent donc être considérées comme des tests PGx**.

Ceci pose quelques problèmes de remboursement. Si une demande de typage HLA à des fins pharmacogénétiques est envoyée directement à un laboratoire HLA, sans l'intervention d'un CGH, ce test ne sera pas remboursé. Dans la pratique, les **accords entre les CGH et les laboratoires HLA** (souvent situés dans le même hôpital) garantissent le remboursement de la plupart des tests. Mais il existe aussi des laboratoires HLA qui n'ont pas d'accord avec un CGH.

Pour décrire la situation actuelle des tests PGx en Belgique, nous avons effectué une **enquête en ligne auprès des huit CGH belges et des laboratoires accrédités pour le NGS** (voir Encadré 2), dont font partie les **sept laboratoires HLA**. Les questions, validées par des experts du Collège de génétique humaine, portaient sur les tests PGx réalisés, leur nombre (volume) et les méthodes d'analyse utilisées.

L'enquête s'est déroulée de janvier à mars 2023. Les huit CGH et les sept laboratoires HLA ont tous répondu. Seuls cinq laboratoires du réseau NGS (sur 18) ont répondu. Deux réunions d'experts ont ensuite été organisées pour discuter et interpréter les résultats, l'une pour les laboratoires CGH, l'autre pour les laboratoires HLA et NGS.

Encadré 2 – Les tests PGx des panels de tests oncologiques

Un projet pilote a été mis en place en 2019 afin d'harmoniser les pratiques en matière de **panels de tests NGS** en Belgique et d'encadrer leur introduction dans les diagnostics cliniques de routine. Le projet se déroule dans dix « réseaux NGS » regroupant trente laboratoires reliés à une centaine d'hôpitaux ; il se limite à l'oncologie, et plus particulièrement aux **analyses de mutations somatiques pour les tumeurs solides et les affections hématologiques**. Des exceptions sont toutefois possibles. Ces analyses se font sur des échantillons de tumeurs.

Un minimum de cibles spécifiques est déterminé pour chaque indication (p. ex. pour le carcinome colorectal avec métastases, au moins BRAF, KRAS et NRAS doivent être inclus dans le panel).

Le remboursement de ces tests passe par une convention spécifique avec l'INAMI. Pour chaque panel de tests, le laboratoire reçoit un montant fixe de 350 € s'il s'agit d'ADN (indexé à 416,61 € en 2024) et de 550 € s'il s'agit d'ARN (642,16 € en 2024). Chaque test doit être enregistré, ainsi que son résultat, sur la plateforme spécifique de healthdata.be.

Les laboratoires qui effectuent des panels de tests NGS doivent détenir une accréditation ISO 15189 de BELAC (ou équivalent) pour les analyses NGS en oncologie ou en génétique et participer au programme de qualité de Sciensano.

La raison pour laquelle nous mentionnons ce projet pilote est que certains de ces panels oncologiques contiennent également des gènes PGx ;

c'est donc une voie par laquelle des informations pharmacogénétiques sont communiquées aux cliniciens.

Ce projet pilote sera converti en une nouvelle convention INAMI à partir du 1er juillet 2024. Pour plus d'informations : https://www.inami.fgov.be/fr/professionnels/etablissements-et-services-de-soins/laboratoires/oncologie-remboursement-des-tests-de-biologie-moleculaire-par-next-generation-sequencing-ngs

2.1. Une vingtaine d'indications sur la liste de l'INAMI

Pour bénéficier d'un remboursement, un test PGx doit également **figurer sur la liste d'indications génétiques de l'INAMI.** Cette liste est remise à jour chaque année par le Collège de Génétique humaine et des Maladies rares, et approuvée et publiée par le Comité de l'Assurance de l'INAMI. Dans sa version 2023, cette liste comprend plus de 600 tests génétiques – parfois liés à une indication spécifique – et fournit, pour chacune de ces indications, les différents variants génétiques (cibles) qui doivent être testés.

Ces tests sont remboursés en fonction de leur code de nomenclature, chaque code correspondant à un tarif de remboursement fixe qui dépend de la complexité du test. Une indication donnée peut correspondre à plusieurs codes de nomenclature lorsqu'il y a plusieurs gènes/variants à tester (p. ex. toxicité du 5-fluorouracile, déficit en thiopurine S-méthyltransférase).

Une vingtaine d'indications relevant de la pharmacogénétique figurent actuellement sur cette liste (voir Tableau 1).

Tableau 1 – Les indications pharmacogénétiques actuelles de la liste de l'INAMI

Indications	Pharmacogènes (et variants)
Toxicité de l'abacavir	HLA-B*57:01
Transport de protéines	ABCB1 (c.3435C>T, c.1199G>A)
Déficit en butyrylcholinestérase	BCHE #
Métabolisme médicamenteux	CYP2B6*6,*11,*18
Métabolisme médicamenteux	CYP2C19*2,*3,*17
Métabolisme médicamenteux	CYP2C9*2,*3
Métabolisme médicamenteux	CYP2D6*2,*3,*4,*5,*6,*7,*8,*9,*10,*11,*15,*17,*29,*35,*41 #
Métabolisme médicamenteux	CYP3A4*22
Métabolisme médicamenteux	CYP3A5*3,(*6)
Déficit en dihydropyrimidine déhydrogénase / toxicité du 5-fluorouracile	4 variants : DPYD*2A, DPYD*13, c.2846A>T, HapB3
Déficit en dihydropyrimidine déhydrogénase / toxicité du 5-fluorouracile	exons 2-6-10-11-13-14-18-19-22 - IVS14+1 #
Résistance au clopidrogrel	PON1- (Q192R)
Résistance aux antagonistes de la vitamine K	VKORC1- (détermination de la séquence de 3 exons et -1639G>A + 1173C>T)
Réponse au traitement antiviral contre l'hépatite C	IL28B (rs8099917 (T>G) + rs12979860 (C>T))
Transport de protéines	SLCO1B1*1b,*5,*15
Déficit en thiopurine S-méthyltransférase	TPMT- et NUDT15 #
Déficit en thiopurine S-méthyltransférase	TPMT- nombre limité de polymorphismes
Toxicité des antagonistes de la vitamine K ou sélection de la dose	VKORC1- (-1639G>A + 1173C>T)
Syndrome de Gilbert/sensibilité à l'irinotécan	UGT1A1 (allèle homozygote A(TA)7TAA)
Sensibilité à la pancréatite induite par les immunosuppresseurs de la famille de la thiopurine	HLA-DQA1-HLA-DRB1
Surdité neurosensorielle non syndromique mitochondriale avec sensibilité à l'exposition aux aminoglycosides	Hotspotmutation - 1555A-G en MT-RNR1
Homocystinurie	Hotspotmutation MTHFR
Maladie cœliaque*	HLA-DQ2, HLA-DQ8
Narcolepsie*	HLA-DQB1*0602

*Note : * Bien que ces indications soient étiquetées PGx sur la liste, il s'agit en fait de tests diagnostiques. # Il s'agit de tests plus complexes pour lesquels le remboursement est plus élevé.*

L'analyse des indications PGx dans la liste nous a permis d'identifier **trois problèmes majeurs** :

- **L'indication clinique figurant dans la liste ne fait que rarement référence au médicament spécifique pour lequel l'analyse serait utile** (p. ex. on utilise souvent la mention générale « métabolisme médicamenteux » sans plus de précisions). Il n'est donc pas possible de déterminer précisément, à partir de l'analyse des données administratives, pour quel médicament un test a été réalisé.
- **Le processus de sélection des indications PGx à inclure dans la liste n'est pas clair.** Ainsi, certains pharmacogènes de la liste ne font l'objet d'aucune recommandation clinique ou sont repris dans des recommandations obsolètes, alors que d'autres, pourtant recommandés par des guidelines, ne figurent pas sur la liste.
- **Il n'y a pas de distinction entre les tests utilisés pour un diagnostic ou comme test PGx.** Ainsi par exemple, deux indications se rapportent en réalité à des tests diagnostiques (pour la maladie cœliaque et la narcolepsie) tandis que d'autres ne sont pas reprises comme PGx dans la liste alors qu'elles pourraient être considérées comme telles (p. ex. pour prédire la toxicité des aminoglycosides ou de l'irinotécan). Cela empêche de saisir le volume réel de tests PGx.

Encadré 3 – La *Belgian Genetic Tests Database* (BGTD)

La ***Belgian Genetic Tests Database*, base de données belge des tests génétiques**, gérée par **Sciensano**, centralise l'ensemble des informations fournies par les huit CGH au sujet des tests génétiques qu'ils réalisent. Cela comprend la technique utilisée, l'existence ou non d'une évaluation externe de la qualité, l'accréditation, le délai d'exécution maximum (*test turnaround time – TAT*)[e], le code de remboursement, ainsi qu'un lien vers le formulaire de demande. La BGTD ne fournit par contre **aucune information sur les volumes de tests réalisés**.

La base de données BGTD est accessible au public https://gentest.healthdata.be/

2.2. Les technologies utilisées dans les laboratoires belges

Les analyses de l'ADN peuvent porter sur un seul gène (voire sur un seul variant d'un seul gène), sur plusieurs gènes à la fois (on parle alors de panels de tests), voire sur l'entièreté du génome d'un individu (*Whole Genome Sequencing*). Bien que les panels PGx et les méthodes permettant d'extraire des informations PGx d'un séquençage du génome entier deviennent techniquement possibles, la plupart de ces technologies sont encore du domaine de la recherche et ne sont pas encore validées pour une utilisation clinique de routine. Le lecteur intéressé trouvera dans le chapitre 3 du rapport scientifique une description extensive des différentes techniques possibles.

Dans les **huit CGH**, la plupart des tests PGx sont ciblés sur un gène unique, avec des techniques basées sur la **réaction de polymérase en chaîne (PCR)** qui permet de détecter de petits fragments de matériel génétique correspondant à un seul gène, ou à un nombre limité de variants d'un gène (**tests ciblés**).

[e] *Test turnaround time* dans le BGTD est le délai entre la réception de l'échantillon et la transmission du rapport de résultats.

D'autres techniques de détection font appel au *séquençage*, qui consiste à examiner et à lire l'intégralité du code ADN du gène étudié. Cela permet de détecter un plus grand nombre de variants et des variants plus rares. La **technique de séquençage de Sanger** quoique déjà ancienne, a également toujours sa place en routine en raison de sa grande flexibilité, sa fiabilité et sa plus grande disponibilité par rapport à d'autres techniques de séquençage. Toutefois, il s'agit également d'une technique lente et à forte intensité de main-d'œuvre, qui convient donc aux tests ciblant un seul gène ou un petit nombre de gènes. Les **nouvelles techniques de séquençage (NGS)** sont en plein essor, car elles permettent de lire simultanément de grandes quantités de séquences d'ADN (et à moindre coût). Cette facilité à lire plusieurs gènes simultanément permet d'utiliser ces techniques dans des panels de tests.

Certains laboratoires utilisent déjà des panels (test de plusieurs gènes /variants simultanément), et ce même s'ils ne doivent identifier qu'un seul gène. Dans notre enquête, un seul laboratoire a mentionné l'utilisation d'un panel NGS spécifique pour la pharmacogénétique.

La technologie des *microarrays* peut également être utilisée pour les approches ciblées par panels, mais aucun CGH n'a déclaré utiliser cette technique en routine pour la pharmacogénétique clinique.

Le choix de la technique précise à mettre en œuvre revient aux laboratoires, qui décident en fonction de la faisabilité technique du test pour une cible donnée et de considérations pratiques (disponibilité des instruments, délai d'exécution, coût).

Encadré 4 – Tests réactifs et tests préemptifs

La plupart des tests PGx sont actuellement utilisés dans une démarche dite **réactive**, c'est-à-dire demandés **en lien avec la prescription d'un médicament donné ou avec des problèmes liés à l'utilisation d'un médicament**. Dans ce cas de figure, les tests portent sur un nombre limité de gènes connus pour être liés au médicament concerné.

Une autre approche est la démarche **proactive** (souvent appelée **préemptive** dans la littérature scientifique), dans laquelle le génotypage est effectué **indépendamment de la prescription ou de l'utilisation d'un médicament.** Les résultats de ces tests devraient dès lors être conservés dans le dossier du patient de manière à ce que l'information soit disponible (immédiatement) si ce patient devait se voir prescrire, à l'avenir, un médicament pour lequel le test PGx est pertinent. Cette approche ne fait pas encore partie de la pratique courante, mais la technologie sur laquelle elle repose, à savoir les **panels de tests**, est déjà disponible. Toutefois, on est encore loin d'une inclusion structurelle de ces informations dans le dossier du patient d'une manière qui la rende facilement accessible à tous les prestataires de soins/prescripteurs concernés.

Entre ces deux approches, il existe une voie médiane que nous appelons, dans ce rapport, **l'approche semi-préemptive**. Nous parlons alors de panels de tests portant sur un large éventail de gènes et de médicaments possibles, mais qui sont effectués **en lien avec une prescription spécifique**.

Dans ce cas, les cibles supplémentaires du panel fournissent des informations qui pourraient être utiles pour une prescription ultérieure. Il s'agit donc d'une combinaison de tests réactifs (pour le(s) médicament(s) pour le(s)quel(s) le panel est lancé) et de tests proactifs (apportant des informations pour des prescriptions futures).

En 2023, le consortium européen *Ubiquitous* a terminé la première étude clinique prospective à grande échelle, appelée PREPARE. Cette étude a évalué l'approche semi-préemptive avec un panel de douze gènes, qui a été mis en œuvre dans différents contextes (hôpital et soins de première ligne). Nous avons analysé les résultats de cette étude dans la section 4.2.2 du rapport scientifique (voir aussi le point 3.6 de cette synthèse).

2.3. Les volumes d'analyses PGx

2.3.1. Dans les CGH et les laboratoires HLA

La plus grande partie des analyses PGx sont effectuées dans les CGH et dans les laboratoires HLA. D'après les données collectées via notre enquête, cela représente **un volume total de 7736 tests en 2021, et de 8499 tests en 2022** (Figure 1). Ces chiffres correspondent au nombre de demandes de tests PGx ciblés, mais nous savons que ce volume est en réalité plus élevé en raison des tests PGx inclus dans des panels de tests oncologiques (voir 2.3.2).

Nos résultats montrent que plus de la moitié des analyses PGx concernent des **indications oncologiques**, en particulier le test **DPYD** (environ 4000 par an), qui permet de prédire la toxicité d'agents anticancéreux de la famille des fluoropyrimidines, largement utilisés entre autres dans les cancers intestinaux (5-fluorouracile, capécitabine, tegafur). En France, ce test est déconseillé par la *Haute Autorité de Santé* (HAS), qui recommande de faire plutôt appel au test phénotypique (c'est-à-dire mesurer l'activité de l'enzyme plutôt que chercher le gène).

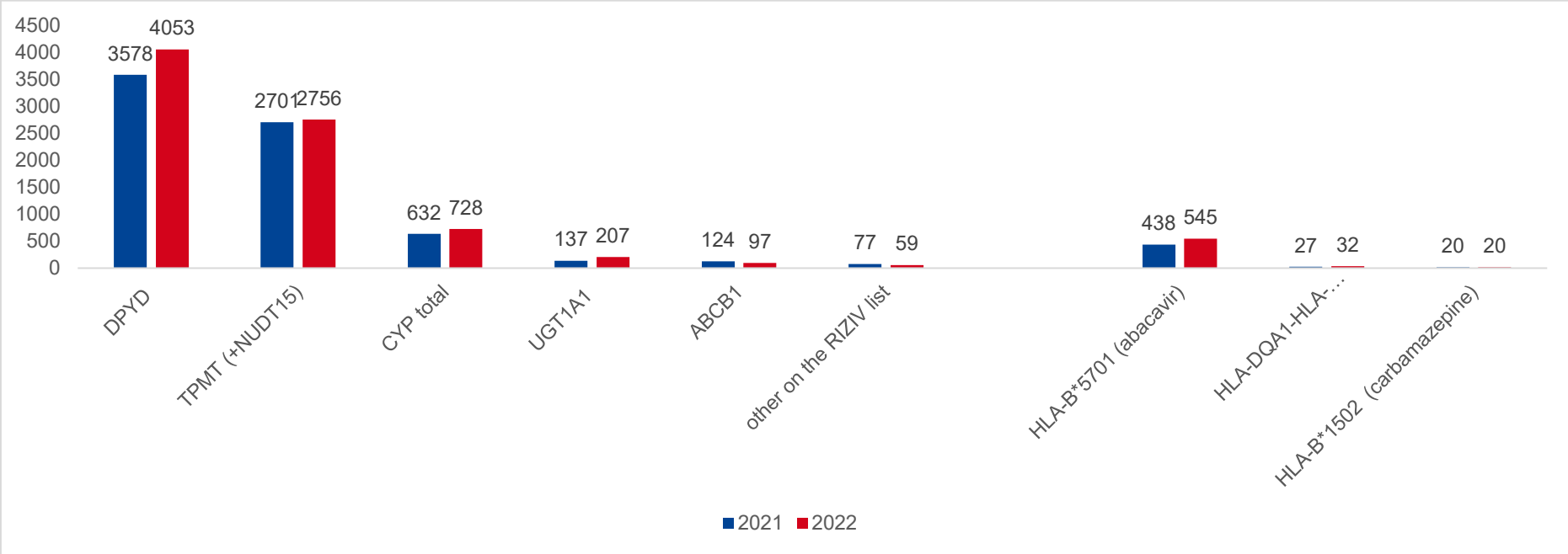
Un autre test assez fréquemment prescrit est la détection des variants du gène **TPMT** (environ 2700 par an) qui permet de prédire la toxicité d'agents immunosuppresseurs (azathioprine, mercaptopurine) utilisés dans certaines maladies auto-immunes et en transplantation d'organes. En troisième position viennent les **tests CYP**, pour Cytochrome P, une famille d'enzymes hépatiques très importante dans le métabolisme de nombreux médicaments.

Quant à la détection du gène **UGT1A1**, elle peut servir à prédire la toxicité de l'irinotécan (utilisé en cas de carcinome colorectal) mais cette analyse n'est plus recommandée par les dernières guidelines de *l'European Society for Medical Oncology* (ESMO).[f] Il semble que ce test soit également – ou même principalement – utilisé pour confirmer le diagnostic du syndrome de Gilbert mais il est difficile pour les CGH de déterminer si la demande est motivée par des raisons de pharmacogénétique ou de diagnostic.

Les **typages HLA** sont principalement effectués dans les laboratoires HLA mais certains d'entre eux ne donnent pas droit au remboursement. C'est notamment le cas des tests pour l'hypersensibilité à l'abacavir (HLA*5701) lorsqu'ils sont directement envoyés à des laboratoires HLA au lieu d'être adressés à un CGH (cela représente une centaine de tests par an). D'autres tests assez fréquemment demandés ne peuvent pas bénéficier d'un remboursement parce qu'ils ne figurent pas sur la liste, comme les tests de prédiction de la toxicité de l'isoniazide (NAT2), de la carbamazépine (HLA-B*1502) ou de l'allopurinol (HLA-B*5801).

[f] Cervantes A, Adam R, Rosello S et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023. 34(1):10-32.

Figure 1 – Nombre de tests réalisés dans les 8 CGH et les 7 laboratoires HLA (2021 et 2022)



Source : enquête KCE et contacts avec les laboratoires. Le volume indiqué est le volume total de ***tests*** *(remboursés + non remboursés) ; il ne s'agit donc pas de nombres de patients. Les gènes DPYD, TPMT (+NUDT15), enzymes CYP, UGT1A1, ABCB1, et « autres » sont des indications figurant sur la liste de l'INAMI et pour lesquelles un remboursement est prévu lorsque les tests sont réalisés dans un CGH. Le volume DPYD comprend le volume des analyses ciblées pour les 4 variants et le volume pour l'identification des variants plus rares. Le volume TPMT (+NUDT15) comprend le volume de l'analyse du gène TPMT et le volume de l'analyse du gène TPMT + NUDT15. Le test HLA-B*5701 pour l'abacavir figure également sur la liste, mais il est en réalité réalisé dans les CGH et dans les laboratoires HLA (sans aucun remboursement dans ce dernier cas). Le test HLA-B*1502 pour la carbamazépine n'est effectué que dans les laboratoires HLA et ne figure pas sur la liste de l'INAMI (pas de remboursement). Les tests des variants NAT2 pour la toxicité de l'isoniazide sont effectués dans les CGH mais ne figurent pas sur la liste (pas de remboursement). Il convient de noter qu'en 2021, les activités médicales ont encore souffert de l'impact de la pandémie de COVID-19.*

2.3.2. Les tests PGx des panels oncologiques

Certains laboratoires de biologie clinique et d'anatomopathologie qui ont répondu à notre enquête ont confirmé que les tests de cibles PGx qu'ils sont amenés à réaliser (DPYD, UGT1A1, TPMT, SLCO1B1) font partie de leurs **panels de tests oncologiques** pratiqués sur des **biopsies de tissu tumoral** (tests somatiques). Ils ne sont donc pas spécifiquement mis en œuvre pour des raisons de pharmacogénétique mais les résultats qu'ils délivrent sont des résultats secondaires pertinents.

L'interprétation du volume de tests PGx effectués en dehors de la voie officielle des CGH est **difficile à quantifier**. Il existe d'une part un risque de sous-estimation, car nous n'avons pas reçu de réponses de tous les laboratoires contactés, et d'autre part, un risque de surestimation lié à l'hétérogénéité du rapportage des résultats PGx obtenus à partir de panels de tests (lorsque le panel n'a pas été lancé spécifiquement pour une indication PGx).

Il est important de noter que la fiabilité de **la détection de variants PGx germinaux sur des cellules dérivées de tissu tumoral est discutée car elle n'est pas validée**. On considère en effet que, pour plusieurs raisons, le tissu tumoral ne constitue pas un matériau idéal pour la détection des variants germinaux (voir la section 3.2.2 du rapport scientifique). De plus, les laboratoires n'ont pas tous la même approche quant à la manière de signaler les variants PGx détectés dans les panels : certains ne les rapportent tout simplement pas, certains précisent que les tests ont été effectués sur du tissu tumoral, et d'autres rapportent les mutations détectées et recommandent d'effectuer spécifiquement un test germinal sur le sang/la salive en cas de résultat inhabituel.

Encadré 5 – Tests phénotypiques en Belgique

L'approche phénotypique peut également être utilisée en Belgique ; elle n'est toutefois pas possible pour tous les pharmacogènes.

Un exemple de test phénotypique est celui de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), qui est importante pour la dégradation des médicaments de la famille des fluoropyrimidines utilisés en chimiothérapie. Il existe pour cette enzyme un test PGx (gène DPYD) et un test phénotypique direct de la fonction enzymatique (test DPD). Notre enquête a montré que seulement trois laboratoires réalisent le test phénotypique (2797 tests en 2022), et qu'ils le font souvent en complément du test PGx. Un autre exemple est le test phénotypique de la TPMT, qui est encore plus rare. Ces analyses sont souvent effectuées par des services de toxicologie, et donc pas par les CGH.

Les raisons pour lesquelles les tests phénotypiques sont peu utilisés en Belgique sont les exigences pré-analytiques (pour les tests enzymatiques DPD, le sang doit être centrifugé et congelé dans un délai d'une heure et demie), et l'absence de remboursement, car les laboratoires de biologie clinique ne disposent d'aucune nomenclature pour ces tests. Actuellement, les laboratoires facturent au patient entre 40 et 50 € par test.

2.3.3. *Que peut-on déduire des volumes de tests PGx au sujet de leur mise en application en Belgique ?*

Notre analyse du nombre de tests réalisés (données de notre enquête) et du nombre de patients entamant un traitement médicamenteux pertinent pour un test PGx (données de l'Agence Intermutualiste) montre que, pour certaines indications, les tests effectués sont beaucoup plus nombreux que le nombre de patients qui entament le traitement. C'est notamment le cas pour les thiopurines (azathioprine, mercaptopurine) avec le test TPMT, et pour l'abacavir avec le typage HLA-B*5701. La principale raison en est que le test PGx est souvent demandé de façon « automatique » au cours d'une analyse diagnostique, sans qu'il soit certain que le médicament sera effectivement prescrit. Cette pratique est principalement motivée par le fait que les cliniciens anticipent le long délai d'exécution de ces tests (souvent 3 semaines)[g]. Le lecteur intéressé trouvera plus de détails à ce sujet dans le rapport scientifique.

En l'absence de données précises sur le médicament pour lequel le test est demandé, il n'est pas possible de calculer avec précision le nombre de tests PGx réalisés, ni de savoir pour quels médicaments un test est prescrit. La France est le seul pays où les volumes nationaux de tests PGx (remboursés et non remboursés) sont systématiquement collectés et publiés. Une rapide règle de trois mène au constat que **l'on réalise plus de tests PGx par million d'habitants en Belgique qu'en France** (en 2022, en France : 24 245 tests sur une population de 67,93 millions ≈ 357 tests par million ; en Belgique 8499 tests sur une population de 11,58 millions ≈ 734 tests par million). Si l'on ne tient pas compte des tests DPYD, auxquels la HAS préfère explicitement le test phénotypique, la proportion de tests PGx par million d'habitants reste encore plus élevée en Belgique (en 2021, en France, hors DPYD ≈ 279 tests par million ; en Belgique hors DPYD ≈ 361 tests par million).

2.4. Les dépenses liées aux tests PGx en Belgique

Les **dépenses liées aux tests PGx** étaient de 1 359 260 € en 2021 et de 1 452 399 € en 2022 (montants calculés à partir des données récoltées auprès des CGH). Ces chiffres incluent les montants du remboursement par l'INAMI et les montants à charge du patient[h]. À titre de comparaison, le budget total de l'ensemble des tests génétiques visés à l'article 33 de la nomenclature était de plus de 100 millions € en 2023, ce qui constitue un doublement par rapport aux chiffres de dix ans auparavant.

Si l'on compare le volume de tests PGx obtenus via l'enquête à celui des codes de nomenclature correspondants extraits de la base de données de l'INAMI, on constate qu'environ 23 % de ces codes de nomenclature sont utilisés pour les tests PGx (2021).

La plupart des indications sont liées à un code de nomenclature (565390-565401) dont le tarif est de 185,18 € par test unique. Pour certains tests plus complexes (codes de nomenclature 565456-565460), le tarif est 426,41 € (chiffres 2024).

Généralement, aucune consultation de conseil génétique n'est facturée pour présenter les résultats des tests au patient ; la communication se fait lors d'une consultation normale avec le spécialiste/prescripteur (qui n'entre donc pas dans le calcul des dépenses liées aux tests PGx).

---

[g] Pour les cliniciens, le délai d'exécution des tests est interprété comme le temps écoulé entre la demande de test et l'obtention du résultat du test.

[h] La part du patient est fixée à 8,68 € par test quel que soit le type de test, sauf pour les patients hospitalisés et les patients bénéficiant d'un statut préférentiel (bénéficiaire de l'intervention majorée – BIM), pour lesquels la participation du patient est de 0 € (l'INAMI payant la totalité des honoraires).

2.5. Le contrôle de qualité des laboratoires

Pour garantir la qualité, il existe deux systèmes de surveillance, la **certification** et l'**accréditation**, avec notamment une obligation de participer à une évaluation externe de la qualité (*External Quality Assessment* – EQA).

Contrairement à la **législation relative à la certification** des laboratoires de biologie clinique et d'anatomopathologie (y compris les laboratoires HLA), celle relative à la certification **des CGH**, qui date de 1987, ne spécifie **aucun critère explicite d'assurance qualité**, ni aucune mention claire d'une instance de contrôle (rôle tenu par Sciensano pour les laboratoires de biologie clinique).

Il existe cependant des exigences de qualité explicites qui conditionnent le **remboursement des tests génétiques** par l'INAMI et qui s'appliquent aussi bien aux laboratoires d'anatomie pathologique et de biologie clinique qu'aux huit CGH. Elles sont mentionnées dans les articles respectifs de la nomenclature, avec comme constantes **l'accréditation** (norme ISO15189), la nécessité de participer à des **contrôles de qualité internes et externes**, et **l'enregistrement des activités**.

Ces conditions ne sont cependant pas tout à fait claires, en particulier pour les CGH :

- Les laboratoires CGH doivent être **accrédités pour au moins 80 % des tests effectués**, mais cette obligation peut être interprétée de différentes manières selon que l'on considère que ces 80 % se réfèrent au volume d'activité (ce qui est l'interprétation qu'en font les CGH) ou à la gamme des différents tests.
- Contrairement à ce qui est mis en place pour les laboratoires de biologie clinique ou d'anatomopathologie, Sciensano n'organise pas lui-même l'évaluation externe de la qualité des CGH. Ce sont des **organismes internationaux d'EQA** spécialisés dans les tests génétiques (p. ex. RfB, GenQA, INSTAND, UKNEQAS...) qui remplissent cette mission. Cet arrangement fait l'objet d'une **convention temporaire** entre l'INAMI et Sciensano, qui prévoit notamment que les coûts de participation aux EQA internationaux sont remboursés aux CGH si Sciensano reçoit les rapports d'évaluation. Six des huit CGH ont signalé à Sciensano qu'ils avaient participé aux EQA pour leurs tests PGx et tous ont reçu un score satisfaisant pour tous les paramètres évalués.
- Les laboratoires CGH sont soumis à une **obligation d'enregistrement** sous la forme de rapports annuels, ainsi que d'un registre consignant toutes les indications de tests génétiques. Ce registre n'est toutefois pas encore disponible pour tous les tests.

La plupart des tests PGx pratiqués par les CGH sont développés en interne (*'in-house devices'*) et tombent sous le coup du nouveau règlement 2017/746 de l'UE sur les dispositifs in vitro (IVDR) qui impose des exigences plus strictes pour ces tests. Cela garantit l'harmonisation de la gestion de la qualité, mais cela représente également un défi important pour les laboratoires en termes d'investissement financier et de temps.

3. DONNÉES PROBANTES EN MATIÈRE DE TESTS PGX

3.1. Notices pharmaceutiques

Les instances régulatrices telles que la *Food and Drug Administration* (FDA) aux USA et l'Agence européenne des médicaments (EMA) recommandent aux firmes pharmaceutiques de mentionner dans la notice des médicaments les informations cliniquement pertinentes sur les facteurs génétiques susceptibles d'influencer leur efficacité et/ou leur éventuelle toxicité. Toutefois, même s'il existe des guidelines de l'EMA à ce sujet, il n'existe **pas de processus transparent et reproductible** menant à la décision de faire figurer ou non une telle information dans la notice. Cela reste un choix laissé au fabricant (qui peut choisir de fournir l'information ou pas) et à l'organisme régulateur (qui peut considérer que l'information est cliniquement pertinente ou pas). Il en résulte que les notices de certains médicaments comportent des informations pharmacogénétiques et d'autres pas. De plus, les données probantes qui sous-tendent ces informations ne sont pas claires et leurs niveaux de preuve ne sont pas toujours mentionnés de manière transparente.

En outre, ces informations, quand elles sont présentes, **ne sont pas standardisées**, ni dans la manière de les formuler, ni dans la place à leur donner dans la notice (on les trouve, selon les cas, dans les sections indication, posologie et mode d'administration, contre-indications, etc.).

Les médicaments pour lesquels l'obligation de test PGx est explicitement mentionnée dans la notice sont l'abacavir (antiviral contre le VIH), le siponimod (sclérose en plaques), l'eliglustat (traitement à long terme de la maladie de Gaucher, une maladie métabolique héréditaire) et le mavacantem (mis sur le marché en 2023 pour traiter une maladie du muscle cardiaque et momentanément encore dans le programme des besoins médicaux non rencontrés (*medical need*)).

3.2. Guidelines

Il convient de signaler ici, en préalable, que pour cette partie de notre étude, nous nous sommes basés sur les guidelines élaborées par les principaux **consortiums internationaux en pharmacogénétique**, et non sur les guidelines de pratique clinique des différentes disciplines médicales concernées. Cette précision est importante car nous avons été surpris par les différences que nous avons constatées entre ces deux catégories de guidelines.

Nous avons donc analysé les guidelines les plus fréquemment citées, à savoir celles du **CPIC** (***Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium***), du **DPWG** (***Dutch Pharmacogenetics Working Group***), du **RNPGx** (**Réseau francophone de pharmacogénétique)**[i] et du **CPNDS** (***Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety***). Nous avons également analysé la base de données en ligne **PharmGKB** (***Pharmacogenomics Knowledgebase***), qui rassemble toutes les guidelines précitées et propose des informations sur les pharmacogènes avec tous leurs variants cliniquement pertinents.

Certaines guidelines se limitent à des recommandations thérapeutiques (adapter la dose, changer le médicament) une fois que le génotype est connu (CPIC), tandis que d'autres incluent également des **recommandations sur la nécessité de procéder à des tests PGx** pour certaines associations gène-médicament (DPWG, RNPGx, CPNDS ainsi que PharmGKB). Nous avons analysé la méthodologie suivie par ces consortiums pour développer leurs guidelines. Les résultats détaillés de cette analyse font l'objet du chapitre 4 du rapport scientifique.

Bien qu'elles s'appuient toutes sur l'analyse des preuves scientifiques, nous avons observé des **discordances** manifestes entre les recommandations des différents consortiums. Ces discordances reflètent vraisemblablement le recours à des méthodologies différentes. Pour des exemples concrets de ces discordances, voir le Tableau 9 du rapport scientifique.

[i] Un expert belge est impliqué dans le réseau francophone RNPGx.

3.3. Des niveaux de preuves différents

Pour apporter la preuve de l'efficacité d'un test PGx, la méthode idéale est un **essai contrôlé randomisé (RCT)** comparant un traitement guidé par le test PGx à des soins habituels sans test PGx (le test PGx étant donc l'intervention étudiée). Cependant, de tels RCT sont rares et, quand ils existent, ils sont rarement de bonne qualité parce que de trop courte durée pour arriver à un résultat cliniquement pertinent, ou parce que portant sur un nombre trop réduit de patients. Les seuls que nous ayons trouvés – de qualité variable donc – concernaient les maladies cardiovasculaires (CYP2C19 et clopidogrel ; VKORC1/CYP2C9 et anticoagulants), les troubles psychiatriques (CYP2C19 et CYP2D6 pour des antidépresseurs et des antipsychotiques), les maladies auto-immunes (TPMT et thiopurines) et le VIH (HLA et abacavir). Pour l'abacavir, l'efficacité a pu être démontrée dans l'essai PREDICT-1 (n = 1956) avec un variant (HLA-B*57:01) présent chez environ 5 % de la population (la fréquence dépendant de l'ethnicité). Toutefois, lorsque l'efficacité à évaluer dépend d'un variant génétique moins répandu, il est nécessaire de prévoir un échantillon de grande taille (parfois plusieurs milliers de patients), ce qui est difficile à mettre en œuvre.

Pour certains médicaments, des tests PGx sont recommandés malgré l'absence de données de RCT (p. ex. le test DPYD en cas de prescription de fluoropyrimidines), et ces recommandations reposent alors souvent sur des études observationnelles. Les **études observationnelles** sont une alternative lorsqu'un variant est lié à une réaction potentiellement mortelle, car il serait contraire à l'éthique d'assigner les patients de manière aléatoire à l'un ou l'autre bras d'un RCT. Dans ces circonstances, des études observationnelles de grande envergure et de bonne qualité peuvent apporter des preuves suffisantes.

La qualité du support scientifique relatif aux recommandations de tests PGx varie en fonction du médicament. Par exemple, les notices de médicaments relativement nouveaux, tels que le siponimod et le mavacantem, indiquent explicitement qu'un test PGx doit être effectué pour déterminer la posologie, sans que cela soit étayé par un RCT, ni même par une étude observationnelle avec le test PGx comme intervention.

3.4. Fréquence des variants génétiques dans la population et autres critères

En plus de l'évaluation des données probantes, les consortiums d'experts mettent en avant **d'autres critères** pour déterminer si des tests PGx sont pertinents et/ou essentiels :

- **La fréquence du variant génétique** dans la population.
- **La gravité de l'enjeu du test** (une réaction d'hypersensibilité potentiellement mortelle n'a pas le même impact clinique que l'absence d'effet antidépresseur).
- **Les caractéristiques** du test telles que la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative et le « nombre nécessaire pour génotyper » (*number needed to genotype* – NNG). Cette dernière mesure, qui est une variante du « *number needed to treat* » (NNT), a été incluse dans la méthodologie du consortium néerlandais du DPWG. Par exemple, le NNG pour éviter une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir varie d'environ 40 chez les caucasiens à 400 dans les groupes ethniques d'origine africaine.
- L'existence d'alternatives possibles pour un test PGx donné.

3.5. Discordance entre les guidelines cliniques et les guidelines PGx : l'exemple du clopidogrel

Le clopidogrel est un médicament qui doit être transformé par le foie pour former sa substance active. Celle-ci inhibe de manière sélective et irréversible l'agrégation plaquettaire (formation de caillots). L'enzyme hépatique nécessaire à cette activation est le CYP2C19. Chez un individu dont l'activité du CYP2C19 est faible, la substance active sera produite en moindre quantité, avec pour conséquence une augmentation du risque d'accidents vasculaires ischémiques.

Certains variants génétiques plus fréquents chez les personnes d'origine est-asiatique sont associés à une activité réduite du CYP2C19. Un test PGx peut informer sur la présence d'un tel variant, et donc prédire le risque d'une activité réduite du CYP2C19, mais il existe également un test phénotypique qui mesure directement l'activité plaquettaire. Le choix entre ces deux stratégies fait l'objet de débats, car elles présentent toutes deux des

avantages et des inconvénients, et n'ont jamais été comparées directement dans le cadre d'un RCT. Le coût de la mesure de la fonction plaquettaire est toutefois beaucoup moindre que celui du test PGx.

Pour les patients présentant des antécédents d'**infarctus du myocarde** et/ou porteurs d'une **endoprothèse** (stent) vasculaire, on dispose de deux RCT de large envergure portant sur la réalisation du test PGx (TAILOR-PCI et POPular Genetics). Pris individuellement, ces RCT ne mettent pas en évidence de bénéfices significatifs de ce test. Par contre, plusieurs revues systématiques et méta-analyses concluent à un bénéfice potentiel. Les guidelines existantes en tirent des conclusions en sens divers : le DPWG néerlandais et le RNPGx français considèrent ce test comme essentiel, mais les guidelines de l'*European Society of Cardiology*[j] sont d'avis que les bénéfices tant du test génétique que du test de la fonction plaquettaire restent incertains dans le syndrome coronarien aigu. Ceci est un exemple typique des discordances signalées plus haut entre guidelines de pharmacogénétique et guides de pratique clinique.

En ce qui concerne la **prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux**, il n'existe pas de RCT de bonne qualité portant sur le test PGx comme intervention. Cependant, de nombreuses études observationnelles montrent une association entre les individus présentant une perte de fonction du gène CYP2C19 et un risque élevé de problèmes ischémiques secondaires, ce qui suggère un bénéfice potentiel. Une étude de *Health Technology Assessment* commanditée par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) a conclu que le test CYP2C19 est probablement efficace[k], mais à l'heure où nous écrivons ces lignes, nous ne savons pas encore si la conclusion définitive de NICE sera d'inclure ce test PGx dans sa nouvelle guideline, dont la publication est attendue en mai 2024.

3.6. Résultats de l'étude PREPARE

L'étude PREPARE[l] est un **essai contrôlé** à grande échelle mené dans sept pays de l'UE, qui a évalué l'impact d'une « guidance pharmacogénétique » à l'aide d'un **panel de 12 pharmacogènes** sur l'incidence des réactions indésirables à divers médicaments cliniquement pertinents dans divers domaines thérapeutiques et différents systèmes de soins (hôpital et soins de première ligne). Par exemple, en Italie, l'étude a recruté des patients atteints de cancer ; en Grèce, il s'agissait de patients ayant besoin de médicaments psychotropes ; aux Pays-Bas, les patients ont été recrutés via les pharmacies ; en Espagne, il s'agissait de patients en cardiologie, etc.

Les résultats suggèrent une réduction de 30 % des effets indésirables des médicaments lorsque des conseils basés sur les résultats des tests PGx sont proposés, par rapport à l'absence de tels conseils. Toutefois, une réduction similaire apparaît également dans un sous-groupe de patients sans variants génétiques pertinents. Cette observation entrave considérablement l'interprétation des résultats de l'étude. Elle pourrait signifier que d'autres raisons doivent être envisagées pour expliquer la réduction observée des effets indésirables.

Une nuance importante est que, si cette étude montre bien qu'une approche par panel est réalisable dans différents contextes, elle ne permet toutefois pas de déterminer les bénéfices de la partie préemptive du panel (les gènes analysés qui pourraient être utiles à l'avenir). En effet, la durée de l'étude n'est pas suffisante pour déterminer ces avantages potentiels.

Après la publication principale en février 2023, des analyses coût-efficacité par pays ont été progressivement publiées. Bien que ces études fournissent des informations plus détaillées sur les effets secondaires évités dans le cadre de tests réactifs pour un médicament donné, elles ne sont pas non plus faciles à interpréter.

---

j Byrne RA, Rossello X, Coughlan J, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023. 44(38):3720-3826.

k Health Technology Assessment: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-dg10054/documents/diagnostics-assessment-report

l Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. Lancet. 2023. (401):347-256.

4. ASPECTS ÉCONOMIQUES

4.1. Rapport coût-efficacité des tests pharmacogénétiques

Notre recherche de la littérature économique sur les tests PGx a permis d'identifier 8 revues de la littérature (couvrant 138 évaluations économiques uniques) et 11 évaluations économiques primaires supplémentaires, qui couvrent de nombreux domaines thérapeutiques différents. La plupart des études ont été réalisées en Europe et en Amérique du Nord.

Toutes les évaluations économiques sauf une portent sur des tests réactifs, c'est-à-dire des tests effectués lorsqu'un médicament est prescrit ou déjà administré. Une seule étude évalue le rapport coût-efficacité de tests préemptifs, sur la base d'un modèle hypothétique et sans tenir compte des coûts de l'informatique et du stockage des informations PGx du patient. Cette partie de la recherche est présentée en détail dans le chapitre 5 du rapport scientifique.

Il ressort de cette revue de la littérature que de nombreuses évaluations économiques concluent à un rapport coût-efficacité potentiellement favorable pour plusieurs associations gène-médicament, tels que le test du CYP2C19 pour le clopidogrel dans les maladies cardio- et cérébro-vasculaires, les panels de tests (>6 gènes) pour les antidépresseurs ou les antipsychotiques, le test DPYD pour la fluoropyrimidine et le test UGT1A1 pour l'irinotécan en oncologie, ou encore le typage HLA pour l'abacavir en Europe/Amérique du Nord.

La qualité de ces évaluations ainsi que la fiabilité des résultats peuvent toutefois être questionnées. En effet**, le nombre élevé de publications sur le rapport coût-efficacité des tests PGx contraste avec le petit nombre d'études d'efficacité clinique** sur lesquelles se fondent ces analyses économiques. En d'autres termes, il existe très peu de RCT de bonne qualité comparant le traitement guidé par le test PGx au traitement standard sans test PGx. Il existe donc une incertitude quant au bénéfice clinique de ces tests, ce qui se répercute sur les évaluations économiques.

Pour pallier cette absence de données probantes, de nombreuses évaluations économiques se sont dès lors appuyées sur des données de moindre qualité (comme des études dans lesquels le test PGx n'est pas l'intervention étudiée ou des études observationnelles) et ont eu recours à des hypothèses, ce qui implique que leurs résultats sont incertains. En l'absence de données fiables sur l'efficacité d'une intervention, il est impossible d'évaluer valablement son rapport coût-efficacité.

4.2. Analyses d'impact budgétaire

Dans cette section, nous tentons d'estimer, sur la base de différents scénarios, quel serait l'impact budgétaire pour l'assurance maladie nationale (INAMI) et les patients si les tests PGx étaient largement mis en œuvre. Nous nous limitons ici aux coûts des tests, sans tenir compte des autres coûts ou économies qui pourraient survenir au fil du temps, tels que les coûts des effets indésirables (supplémentaires ou évités), des médicaments, des procédures ou des hospitalisations. Pour estimer le nombre de tests, nous nous sommes basés sur le nombre de nouveaux utilisateurs du médicament.

Nous avons développé différents scénarios pour une sélection de médicaments pour lesquels un test PGx est considéré comme « essentiel », en tenant également compte du type de test (de simples tests ciblant un seul gène à un prix peu élevé, ou des tests plus complexes, y compris des panels de tests). Cette sélection de médicaments « essentiels » a été effectuée sur la base de notre analyse des guidelines disponibles et d'une consultation d'experts. Neuf associations gène-médicament ont ainsi été retenues, à savoir les tests PGx pour l'abacavir, le fluorouracile, la capécitabine, le tegafur, l'azathioprine, la mercaptopurine, la thioguanine, le siponimod et l'eliglustat. Dans un deuxième temps nous avons étendu la sélection de médicaments et avons ajouté les tests PGx pour l'irinotécan et le clopidogrel.

Cette partie de la recherche est présentée en détail dans le chapitre 6 du rapport scientifique. Nous nous limiterons ici à présenter les principales conclusions, à savoir que :

- On peut estimer à 10 300 le nombre moyen de patients qui commenceraient à prendre l'un des neuf médicaments précités chaque année. Une mise en œuvre systématique du génotypage pour ces neuf médicaments représenterait un **budget compris entre 1,9 et 4,4 millions d'euros par an**, en fonction de la complexité des tests.
- Si le test pour l'**irinotécan** est ajouté à la liste, le nombre de nouveaux patients à tester augmenterait de 22 %, soit 12 557 nouveaux patients par an au total. Un ajout ultérieur du **clopidogrel** multiplierait le nombre total de patients par quatre, passant de 12 557 à 49 476 patients. L'introduction du génotypage pour ces deux nouveaux médicaments entraînerait une augmentation considérable du budget.
- Pour le fluorouracile, la capécitabine et le tegafur, le **test phénotypique** peut représenter une alternative au génotypage. Cela représenterait un peu plus de 8500 patients par an. Le phénotypage des utilisateurs de clopidogrel est également une option, qui concernerait près de 37 000 nouveaux patients par an. Aux tarifs actuels, le phénotypage est l'option la moins coûteuse. Si tous les patients sous fluorouracile, capécitabine, tegafur ou clopidogrel étaient phénotypés et qu'un test PGx était prévu pour ceux recevant les autres médicaments de la liste (y compris l'irinotécan), le budget se situerait entre 2,3 et 3,3 millions d'euros au maximum.

Soulignons cependant que cette analyse d'impact budgétaire est avant tout un exercice théorique qui vise principalement à mettre en évidence les volumes de patients qui débutent un traitement médicamenteux pour lequel un test PGx peut être considéré comme « essentiel ». En réalité, les indications sont plus nombreuses que les neuf médicaments de base retenus pour l'analyse (p. ex. le mavacantem) et il faut également tenir compte du fait que la demande de test PGx fait souvent partie de l'élaboration du diagnostic (sans que cela ne mène à la prescription du médicament). Il est donc probable que le nombre de tests PGx effectués soit bien plus large que le nombre de patients entamant effectivement un traitement. Dans ce sens, notre analyse d'impact budgétaire constitue une sous-estimation de la réalité.

Par ailleurs, en travaillant sur la base des coûts actuels (2024), nous n'avons pas pris en considération l'éventualité d'une baisse des coûts des tests pharmacogénétiques (et par conséquent de leur remboursement). Nous n'avons pas non plus développé de scénario économique décrivant d'hypothétiques bénéfices des panels de tests (par opposition à l'analyse par gène) et la réduction possible du nombre de tests.

5. COMPARAISON INTERNATIONALE

Comment d'autres pays mettent-ils en œuvre les tests PGx dans leur système de santé et quels enseignements pouvons-nous en tirer pour optimiser leur utilisation en Belgique ? Afin de répondre à cette question, nous avons étudié la situation dans quatre pays proches du nôtre : les Pays-Bas, la France, la Suisse et l'Angleterre. Nous les avons sélectionnés en fonction de leur contribution à la communauté internationale de la recherche en matière de pharmacogénétique, de leur degré d'implémentation de la pharmacogénétique dans le fonctionnement de leur système de santé et de leur comparabilité avec le système belge.

Les modalités d'utilisation des tests PGx dans les quatre pays étudiés sont exposées en détail dans le chapitre 7 du rapport scientifique ; nous en rapportons ci-dessous les enseignements les plus importants pour la suite de notre réflexion, suivis d'un bref aperçu dans le Tableau 2. La liste des experts internationaux consultés ainsi que les questions de nos entretiens sont consultables dans l'annexe du rapport scientifique.

De façon générale :

- L'encadrement de l'utilisation des tests PGx repose davantage sur des **critères de remboursement** que sur des législations. Seules la France et la Suisse disposent également d'un cadre légal spécifique.

Quels sont les tests PGx éligibles au remboursement ?

- En France, en Suisse et en Angleterre, il existe une **procédure formelle standardisée** de sélection des paires gène-médicament éligibles au remboursement.
- Certains tests PGx sont (partiellement) **remboursés dans tous les pays** étudiés : abacavir, azathioprine, mercaptopurine, irinotécan, carbamazépine, fluorouracile et capécitabine. En France cependant, pour les deux derniers, seul le test phénotypique figure dans la nomenclature, ce qui garantit son remboursement intégral.
- La liste la plus restrictive est la *National Genomic Testing Database* anglaise combinée avec la sélection de typages HLA remboursés par le NHS England.
- La Suisse dispose d'un **système par étapes** qui prévoit, d'une part, une liste limitative de sept indications remboursées, accessibles à tous les médecins et, d'autre part, un large éventail de tests PGx accessibles sur prescription d'un **médecin spécialisé en pharmacologie clinique et toxicologie**.
- En France, les tests doivent faire l'objet d'une évaluation positive par la HAS pour être inscrits à la nomenclature et donner lieu à un remboursement intégral. À l'heure actuelle, seul le test PGx pour l'abacavir est dans ce cas. Pendant le temps de la collecte de données nécessaires à l'évaluation, les tests sont partiellement remboursés (entre 40 et 60 %) aux laboratoires à certaines conditions, via une enveloppe de recherche fermée.
- En Suisse, les laboratoires réalisent souvent les tests phénotypiques d'activité enzymatique pour CYP, DPD et TPMT en complément des tests PGx. Les deux types de tests sont remboursés.
- Seule la France collecte et publie systématiquement les volumes nationaux de tests PGx (remboursés et non remboursés).

Qui peut prescrire des tests PGx ?

- Dans tous les pays étudiés, ce sont les médecins spécialistes (p. ex. les oncologues) qui prescrivent le plus grand volume de tests PGx, même si, dans la plupart des pays, la prescription est accessible à de nombreux autres prescripteurs. En Suisse et aux Pays-Bas, les patients nécessitant une optimisation de leur traitement médicamenteux peuvent être adressés à des médecins spécialisés **en pharmacologie clinique**.
- La prescription en première ligne se fait encore souvent dans un cadre de recherche.
- Aux Pays-Bas, les **pharmaciens** sont souvent à l'avant-garde de la recherche en pharmacogénétique. Ils sont autorisés à demander des tests PGx mais la prescription doit être confirmée par un médecin pour obtenir le remboursement.

- Aux Pays-Bas, les guidelines de certaines sociétés médicales (en particulier en médecine générale et en psychiatrie) sont plus réticentes que les guidelines du DPWG vis à vis des tests PGx et déconseillent généralement de tester avant de prescrire un médicament spécifique. Ils considèrent plutôt les tests PGx comme une option permettant d'expliquer une inefficacité ou des effets secondaires et recommandent d'examiner d'abord d'autres variables susceptibles d'expliquer ces effets.

Quels sont les laboratoires qui réalisent les tests PGx ?

- Dans tous les pays étudiés, les laboratoires doivent obtenir une reconnaissance (locale), des licences et une accréditation ISO 15189 pour être autorisés à effectuer des tests PGx.
- Les typages HLA sont souvent effectués dans des laboratoires HLA spécialisés, différents des laboratoires de génétique.
- En Angleterre, les tests PGx remboursés sont centralisés dans sept « hubs » de laboratoires génomiques (*Genomic Laboratory Hubs*) et les typages HLA sont réalisés dans des laboratoires HLA spécifiques, au nombre de 21 (chiffres 2023). Il n'y a pas de centralisation dans les autres pays : en France, 52 laboratoires effectuent des tests PGx (chiffres 2022) ; aux Pays-Bas, ils sont au nombre de 19 (2024). En Suisse (2023), la plus grande partie des tests est pratiquée dans cinq laboratoires universitaires et un non-universitaire.

Quelles sont les stratégies pour les panels (semi-)préemptifs ?

- Dans aucun des pays étudiés, la sécurité sociale nationale ne finance actuellement la stratégie (semi-)préemptive.
    - En France, les tests préemptifs sans indication médicale sont explicitement interdits par la loi.
    - En France, des panels de tests PGx (semi-préemptifs pour des indications médicales) sont en cours d'évaluation par la Haute Autorité de Santé (HAS), avec un financement partiel et conditionnel dans le cadre d'une enveloppe de recherche fermée.
    - Aux Pays-Bas, le ministre de la Santé a décidé en 2023 que les tests semi-préemptifs ne devaient pas être inclus dans l'assurance maladie obligatoire en raison de l'insuffisance des preuves d'efficacité et de coût-efficacité (nombre limité d'études et de projets pilotes). Les régimes d'assurance maladie complémentaire peuvent cependant rembourser les tests semi-préemptifs dans certaines conditions spécifiques.

Consentement, communication et conservation des résultats des tests PGx

- En Suisse et en France uniquement, les patients sont tenus de signer un consentement éclairé écrit avant qu'un test PGx ne puisse être réalisé.
- Aux Pays-Bas, les guidelines de divers hôpitaux, médecins et pharmaciens renseignent la rubrique des contre-indications comme l'endroit approprié dans le dossier électronique du patient pour conserver les résultats de tests PGx.
- Aux Pays-Bas, les informations pharmacogénétiques conservées dans la rubrique des contre-indications peuvent être consultées par d'autres médecins et pharmaciens via une plateforme nationale si le patient y donne son autorisation explicite. Aucun des autres pays n'utilise de telles plateformes développées au niveau national pour échanger des informations pharmacogénétiques.
- En France, les prescripteurs ont accès à une extension du logiciel mis au point par les autorités, qui les avertit qu'ils doivent demander un test DPD lorsqu'ils prescrivent une fluoropyrimidine.
- Aux Pays-Bas, toutes les informations du DPWG sont disponibles dans le compendium national des médicaments (*G-standaard*). Le logiciel des prescripteurs et des pharmaciens peut relier les informations PGx connues dans les contre-indications aux guidelines du DPWG du *G-standaard*, ce qui permet l'utilisation de systèmes automatiques d'aide à la décision (si disponibles dans le logiciel). Dans d'autres pays, les initiatives liées aux systèmes d'aide à la décision en pharmacogénétique sont limitées aux hôpitaux individuels ou à des contextes de recherche.

Tableau 2 – Comparaison des pays étudiés avec la Belgique

Belgique	Pays-Bas	France	Suisse	NHS England
Qui peut prescrire les tests PGx ?				
• Médecins (spécialistes & généralistes)	• Médecins (spécialistes & généralistes, pharmacologues cliniques) • Les pharmaciens peuvent en prendre l'initiative (mais la confirmation par un médecin est nécessaire pour le remboursement)	• Médecins (spécialistes & généralistes)	• Médecins (spécialistes & généralistes, pharmacologues cliniques) • Pharmaciens, dentistes, chiropracteurs (sans remboursement)	• Médecins (principalement spécialistes selon les définitions des critères de remboursement)
Nombre de laboratoires réalisant des tests PGx*				
• 8 CGH • 7 laboratoires HLA (dont 6 font des tests PGx)	• 19 laboratoires (2024)	• 53 laboratoires (2022)	• 5 laboratoires universitaires, 1 laboratoire d'hôpital général (2023) et quelques laboratoires privés	• 7 GLH (2023) • 21 laboratoires HLA (2023)
Consentement éclairé par écrit				
• Non exigé	• Non exigé	• Exigé	• Exigé	• Non exigé (le consentement doit être consigné dans les notes du prescripteur)
Stratégie de test (semi-)préemptif				
• Pas de remboursement	• Pas de remboursement par l'assurance obligatoire • Remboursement de tests semi-préemptifs par certaines assurances complémentaires sous conditions	• Tests préemptifs interdits par la loi • Tests semi-préemptifs partiellement remboursés (via des budgets de recherche) pendant l'évaluation par la HAS	• Pas de remboursement	• Pas de remboursement

Belgique	Pays-Bas	France	Suisse	NHS England
Tests PGx remboursés				
Remboursement intégral (ticket modérateur en ambulatoire) Liste INAMI : • Voir Tableau 1	Compris dans l'assurance maladie obligatoire de base : • Tests réactifs en cas de besoin médical (p. ex. sur base de la notice, en cas d'effets secondaires ou d'inefficacité) • Remboursement intégral au-delà de la franchise Pas de liste officielle de tests PGx remboursés (cela dépend de l'assureur)	Tests repris dans la nomenclature et remboursés à 100 % par l'assurance maladie : • Abacavir (HLA-B5701) • Test phénotypique pour fluorouracile, capécitabine Tests repris dans RIHN ou liste annexe et remboursés via enveloppe de recherche (40 à 60 %)*** : • Azathioprine (TPMT) • Mercaptopurine (TPMT) • Irinotécan (UGT1A1) • Carbamazépine (via code HLA générique) • Tacrolimus (CYP3A5) • Eliglustat (CYP2D6) • Tamoxifène (CYP2D6) • *Code générique* (DPYD…) • *Code pour remboursement panels de tests NGS*	Remboursement partiel (90 %) au-delà de la franchise Liste limitative accessible à tous les médecins : • Abacavir (HLA-B5701) • Azathioprine (TPMT) • Mercaptopurine (TPMT) • Capécitabine (DPYD) • Fluorouracile (DPYD) • Irinotécan (UGT1A1) • Carbamazépine (HLA-A3101 & HLA-B1502) Aucune restriction pour les tests ciblés demandés par les médecins spécialistes en pharmacologie clinique & toxicologie si justification (p. ex. guidelines disponibles)	Remboursement intégral National Genomic Test Directory** : • Azathioprine (TPMT & NUDT15) • Mercaptopurine (TPMT & NUDT-15) • Capécitabine (DPYD) • Fluorouracile (DPYD) • Irinotécan (UGT1A1) Typages HLA : • Abacavir (HLA-B5701) • Allopurinol (HLA-B5801) • Carbamazépine (HLA-A3101 & HLA-B1502) • Phénytoïne (HLA-B1502)

*Remarques : * Accrédités pour les tests PGx. ** VKORC1, GGCX utilisés pour le diagnostic du déficit en facteur de coagulation dépendant de la vitamine K font également partie du Répertoire et peuvent également être utilisés à des fins de tests PGx. *** La partie non financée par l'enveloppe n'est pas à charge du patient car financée par le prescripteur du test.*
Abréviations : CGH = Centre de Génétique Humaine, RIHN = Référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie, NHS = National Health Service, GLH = Genomic Laboratory Hub.

6. OPTIONS POSSIBLES POUR LA BELGIQUE

À l'heure actuelle, l'implémentation des tests pharmacogénétiques (PGx) en Belgique se joue surtout en deuxième ligne (prescription par des spécialistes), et pour des indications ciblées. Cette situation est comparable à celle des autres pays. Mais pour aller vers un plus large déploiement – notamment l'implémentation des panels de tests –, quelques conditions indispensables doivent d'abord être réunies.

Du côté des laboratoires, ces conditions sont surtout d'ordre technique ; elles concernent notamment leur capacité à **détecter avec précision tous les variants PGx pertinents**, à **présenter leurs résultats de manière standardisée et à les conserver**. Ils doivent ensuite les rendre **accessibles aux autres prestataires de soins pertinents (de manière à éviter la répétition de tests)**. Du côté des cliniciens, il est nécessaire de leur fournir **des informations pharmacogénétiques cohérentes** (pour quel médicament est-ce nécessaire, que faire avec les résultats ?) car on observe actuellement des écarts entre les recommandations formulées dans les guidelines de pharmacogénétique et les guidelines de pratique clinique utilisées sur le terrain pour les diverses pathologies concernées.

En ce qui concerne les autres aspects de l'implémentation, comme par exemple le lancement de **projets pilotes** ou l'existence de **centres spécialisés en pharmacogénétique**, la Belgique est encore loin d'atteindre le niveau des Pays-Bas ou de la Suisse, même si plusieurs universités et hôpitaux belges se sont engagés dans la recherche sur le sujet.

6.1. La pharmacogénétique, une branche de la pharmacologie clinique

Même si nous sommes probablement tous porteurs de l'un ou l'autre gène pouvant influencer dans un sens ou dans l'autre notre réaction à un médicament donné, il ne serait pas raisonnable de tout miser sur la connaissance de notre génome pour nous prémunir de potentiels effets indésirables. La pharmacogénétique fait partie du vaste domaine de la **pharmacologie clinique**, une discipline qui englobe tous les aspects de la relation entre les médicaments et les êtres humains.

Certains pays comme la Suisse ou les Pays-Bas ont officiellement reconnu cette discipline et l'ont activement impliquée dans le déploiement de la pharmacogénétique. En Belgique, en revanche, la pharmacologie clinique est encore balbutiante en termes de reconnaissance officielle et de formation. Certes, plusieurs universités disposent d'une longue expertise en termes de formation et de recherche en pharmacologie (p. ex. les unités de phase 1 pour les essais cliniques) mais ce n'est que depuis septembre 2023 que la formation de médecin-pharmacologue clinique est officiellement reconnue. Les premiers candidats n'ont pas encore entamé leur formation. Par ailleurs, de nombreux pharmaciens (hospitaliers) détiennent les connaissances et l'expertise nécessaires pour jouer leur rôle dans cette discipline, mais aucune reconnaissance officielle ne leur a encore été accordée.

6.2. Interpréter les données scientifiques

La littérature sur la pharmacogénétique est abondante mais cela n'est pas nécessairement synonyme d'abondance de données probantes de qualité. Plusieurs consortiums internationaux tels que le CPIC, le RNPGx et le DPWG ont tenté de structurer les informations, mais il persiste entre leurs guidelines d'importantes divergences.

Chacune de ces sources est très appréciable, mais les classifications qu'elles proposent ne peuvent pas être simplement transposées au cadre de décisions de remboursement. En effet, ces consortiums ne prennent pas toujours en compte les éléments de contexte propres à chaque pays, tels que les besoins cliniques ou les coûts. Il est donc nécessaire de mener, à l'échelle de notre pays, une réflexion critique basée sur des données probantes solides et sur les besoins cliniques qui correspondent à l'arsenal thérapeutique de nos cliniciens. Il ne faut pas non plus perdre de vue que, pour la prescription de certains médicaments, la réalisation de tests PGx est « obligatoire » pour la simple raison que c'est mentionné dans leur notice… sans pour autant que cette mention ne repose sur des preuves de qualité publiquement accessibles.

6.3. Accès aux tests PGx

Du point de vue du prescripteur, l'accès aux indications remboursables en Belgique est plutôt large par rapport à d'autres pays qui limitent, par exemple, les prescripteurs autorisés, le nombre d'indications remboursables ou encore l'étendue du remboursement. En Belgique, chaque prescripteur peut envoyer un prélèvement accompagné d'une question clinique à l'un des huit CGH. Après approbation par le généticien du laboratoire CGH, le test est soit effectué localement, soit transmis à un autre CGH pour exécution (c'est-à-dire que tous les CGH n'effectuent pas tous les tests PGx). Une série de points pourraient être améliorés, qui seront discutés en détail plus loin.

6.3.1. Améliorer les connaissances des prescripteurs

Dans tous les domaines de la médecine, les guidelines émanant d'organisations professionnelles sont des accélérateurs essentiels pour l'adoption de nouvelles pratiques. Or, comme déjà mentionné dans la section 3.5, nous avons constaté des **discordances** entre les recommandations de pratique clinique des disciplines potentiellement concernées et les guidelines émanant des consortiums d'experts en pharmacogénétique. Parmi les guidelines auxquelles la plupart des cliniciens se réfèrent, certaines ne mentionnent pas du tout les tests PGx, tandis que d'autres sont en contradiction avec les guidelines des consortiums, comme le montre l'exemple du clopidogrel.

Ce manque de cohérence est d'autant plus fâcheux que les connaissances de la plupart des cliniciens en pharmacogénétique sont souvent assez limitées. Outre l'amélioration générale de leurs connaissances, il est également nécessaire, à l'ère de la médecine personnalisée, que les **développeurs de guidelines** soient conscients de l'importance de cette discipline et fassent appel à des **processus d'évaluation objectifs** lorsqu'ils décident de recommander ou non des tests PGx. Pouvoir s'appuyer sur des experts en pharmacologie clinique capables d'évaluer l'utilité d'un test PGx ou d'autres tests phénotypiques apporterait une valeur ajoutée à l'élaboration de tels guidelines.

Les **spécialistes en pharmacologie clinique** pourraient également être impliqués dans des **consultations spécialisées,** comme en Suisse et aux Pays-Bas. Dans ces pays, les patients qui ont besoin d'une optimisation de leur traitement médicamenteux, par exemple en raison d'effets indésirables ou d'une efficacité moindre qu'attendu, peuvent être envoyés pour avis chez ces spécialistes. En Suisse, les pharmacologues cliniques sont même les seuls à pouvoir prescrire l'ensemble des tests PGx disponibles, les autres prescripteurs n'ayant accès qu'à une liste limitée de sept indications.

Les informations pharmacogénétiques devraient également être plus facilement accessibles. Dans notre pays, le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)[m] est une source d'information fréquemment utilisée lors de la prescription de médicaments ; il pourrait fournir de telles informations de manière objective. Pour les patients, cela pourrait se faire via le site pharmainfo.be (une initiative de l'AFMPS).

Les **outils d'aide à la décision clinique** ont également un important rôle à jouer. Idéalement, les prescripteurs devraient recevoir une alerte automatique lorsqu'ils prescrivent un médicament pour lequel il existe des recommandations fortes. En France, la HAS propose depuis 2021 un outil d'aide à la décision qui peut être intégré aux logiciels de prescription et qui envoie une alerte aux prescripteurs leur enjoignant de demander un test phénotypique lorsqu'ils prescrivent des fluoropyrimidines. Aux Pays-Bas, les recommandations du *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) sont mises à la disposition des prescripteurs via le compendium national des médicaments (« *G standaard* »). Il peut être relié aux informations pharmacogénétiques connues via des systèmes d'aide à la décision, et peut ainsi soutenir activement les prescripteurs/pharmaciens. Ces deux exemples sont des **initiatives nationales**, ce qui signifie qu'elles sont accessibles à tous les prescripteurs, mais aussi que les recommandations qu'elles véhiculent sont officiellement approuvées par les autorités de santé. En Suisse et en Belgique, certains hôpitaux développent des systèmes internes d'aide à la décision intégrés aux dossiers électroniques des patients, mais il est probable que cette solution n'apporte pas une aussi grande cohérence qu'un système partagé **au niveau national**.

[m] www.cbip.be

6.3.2. Améliorer la logistique

L'une des raisons pour lesquelles le nombre de tests PGx effectués est supérieur au nombre de patients qui entament un traitement médicamenteux est que certains prescripteurs prescrivent automatiquement un test lors du processus de diagnostic, sans savoir au préalable s'ils prescriront effectivement le médicament. Une des raisons évoquées est de pouvoir anticiper un long délai d'exécution (p. ex. 3 semaines) et de laisser ouvertes toutes les options thérapeutiques.

De plus, les experts des laboratoires NGS ont rapporté que les tests PGx sont inclus dans les panels d'oncologie car il est moins pratique d'un point de vue logistique d'envoyer un échantillon de sang à un CGH. Cet envoi prolonge les délais d'exécution.

Une **réduction du délai d'exécution maximum** est donc souhaitable dans de nombreux cas, p. ex. grâce à une optimisation du transport vers les laboratoires CGH et de la réception des échantillons. En outre, le délai d'exécution dépend également de la fréquence hebdomadaire des tests, qui devrait être précisée dans les guides de laboratoire. Si davantage de laboratoires proposaient des tests PGx, l'offre s'améliorerait, mais il existerait alors un risque que les volumes par laboratoire diminuent au point qu'ils ne puissent plus traiter les tests par lots de manière efficiente. Ce qui pourrait, paradoxalement, allonger les délais d'exécution.

6.3.3. Remédier aux incohérences en matière de remboursement

6.3.3.1. Concernant la liste de l'INAMI

À l'heure actuelle, les indications de tests PGx sont perdues entre plus de 600 indications dans la liste de l'INAMI, qui comporte par ailleurs quelques lacunes et incohérences. Premièrement, elle ne mentionne pas toujours le lien entre les pharmacogènes (et leurs variants) qui y sont répertoriés et les médicaments qu'ils influencent. Ensuite, elle comporte à la fois des indications pour lesquelles il est fortement recommandé de procéder à des tests, mais aussi des indications pour lesquelles les preuves sont moins robustes. **Une mise à jour est donc nécessaire**. Mais ceci nous mène à une autre question : quelle doit idéalement être **l'étendue de la liste** ? Doit-elle uniquement englober des cibles PGx étayées par des preuves solides, ou doit-elle également laisser place à des options plus exploratoires ? Et que dire des tests PGx requis par les notices de certains médicaments ?

En Suisse, par exemple, la liste fonctionne « à deux vitesses », avec les pharmacologues cliniques qui ont accès à une large gamme de tests (rappelons qu'ils tiennent des consultations spécialisées pour les patients dont le traitement doit être optimalisé), tandis que les autres prescripteurs n'ont accès qu'aux tests les plus nécessaires. En France, beaucoup d'indications PGx sont possibles, mais elles sont quasiment toutes encore couvertes par des budgets de recherche.

Par ailleurs, la manière dont est établie la liste limitative belge actuelle **manque de transparence**. Sur quels critères – niveau de preuve ? besoins cliniques ? – se base la sélection des indications PGx à inclure ? La Belgique devrait-elle dresser sa propre liste, ou peut-elle se laisser inspirer par ce que font d'autres pays et ce que proposent les consortiums internationaux ? Ces derniers sont assurément des sources d'information de qualité, mais en fin de compte, il est préférable que chaque pays détermine sa propre stratégie en matière de pharmacogénétique, où interviennent également des considérations d'ordre économique. C'est ainsi que, par exemple, certains pays donnent une plus grande place que d'autres aux tests phénotypiques, généralement moins chers.

En France, en Suisse et en Angleterre, une **procédure structurée** a été mise en place pour décider de l'inclusion ou non de certaines indications dans la liste de remboursement. Vu la complexité de cette tâche, c'est souvent une **organisation spécifique** qui se charge de cette évaluation (p. ex. la Société suisse de pharmacologie et de toxicologie cliniques, ou la HAS en France). Idéalement, les implications financières (rapport coût-efficacité et impact budgétaire) sont également prises en compte dans cette analyse.

6.3.3.2. Concernant les typages HLA

Par rapport à d'autres pays, la liste de l'INAMI ne comporte pas beaucoup d'indications HLA (p. ex. les typages HLA pour la carbamazépine et l'allopurinol ne sont pas des indications remboursées). L'accès au remboursement des tests PGx n'est pas non plus très cohérent**. Lorsqu'un typage HLA est effectué dans un laboratoire HLA sans facturation via un CGH, il n'est pas remboursé.** Dans d'autres pays également (Angleterre, France), les tests pour des indications HLA sont effectués dans des laboratoires HLA spécifiques, distincts des laboratoires de génétique, mais le remboursement y est quand même assuré.

6.3.3.3. *Concernant les tarifs de remboursement*

À l'heure actuelle, les tests PGx sont principalement remboursés selon **deux tarifs fixes** qui dépendent de leur complexité technique et intellectuelle. Ceux qui portent sur l'identification d'un nombre limité de variants sont facturés 185,18 € (en 2024). Pour les cibles plus complexes, plusieurs gènes, ou lorsqu'il est nécessaire d'identifier des variants plus rares (souvent via un séquençage), le tarif est de 426,41 €.

En ce qui concerne les panels de tests préemptifs, ils ne sont actuellement pas remboursés par l'assurance maladie obligatoire, tout comme dans les autres pays analysés. Mais les panels de tests sont déjà présents dans les laboratoires (quoique de façon limitée), et leur utilisation est appelée à augmenter à l'avenir. Même si un laboratoire choisit de réaliser un panel de tests pour une indication PGx spécifique, le remboursement doit être basé sur la technique monogénique la moins chère. Tant qu'il n'y aura pas de clarté sur les bénéfices futurs des panels de tests – qui permettront aux informations d'être conservées de manière sécurisée afin que tous les prescripteurs y aient facilement accès, et d'éviter ainsi de répéter les tests – rien n'indique qu'il soit nécessaire de leur accorder des tarifs plus élevés. L'évaluation du panel NGS menée par la HAS en France, et attendue courant 2024, pourra être intéressante sur ce plan.

La fixation des tarifs INAMI pour les tests PGx nécessitera des ajustements réguliers. Par exemple, dans ce domaine en évolution rapide, il faudra tenir compte d'éventuelles diminutions des coûts liées aux avancées technologiques. La réforme actuelle de la nomenclature qui utilise une approche des coûts par activités (*activity-based costing appproach*) offre l'occasion idéale pour déterminer ces coûts.

6.4. Collecter systématiquement des données

Les **données de facturation sous forme de codes de nomenclature** sont souvent utilisées comme données de base dans les analyses d'utilisation des soins de santé, car elles sont censées être faciles d'accès et complètes. Dès lors, l'utilisation d'un nombre limité de codes de nomenclature pour couvrir les tests PGx présente l'inconvénient de ne pas permettre un suivi précis de leur fréquence d'utilisation et des indications spécifiques pour lesquelles ils sont effectués. Ce problème peut être résolu en créant un **pseudocode** distinct pour chaque indication PGx. Si ces pseudocodes sont ensuite enregistrés, l'implémentation des tests PGx dans notre pays pourra être systématiquement monitorée et évaluée.

6.5. Valider les technologies et harmoniser le contrôle de qualité

Alors que la majorité des tests PGx effectués actuellement dans les huit CGH sont des tests monogéniques basés sur la méthodologie PCR, certains laboratoires utilisent déjà des **panels NGS** pour rechercher des cibles spécifiques. En outre, certains laboratoires valident des technologies permettant d'identifier un large éventail de cibles PGx (*microarray*, panels NGS à lecture courte ou à lecture longue).

Notre étude montre également que certains gènes PGx pertinents pour l'oncologie (DPYD, UGT1A1, TPMT, SLCO1B1) sont inclus dans des panels de tests oncologiques effectués sur des échantillons de tumeurs par les laboratoires de biologie clinique ou d'anatomopathologie. Il n'existe toutefois pas suffisamment d'études de validation publiquement accessibles apportant des preuves statistiques (*head-to-head comparison*, comparaison directe) que ce type d'échantillon conduit à des résultats aussi fiables qu'un échantillon de sang ou de salive, en ce qui concerne tous les variants pertinents.

Des normes de qualité élevées et uniformes sont nécessaires pour tous les laboratoires qui réalisent des tests PGx, qu'il s'agisse de laboratoires CGH, de laboratoires HLA ou de laboratoires de biologie clinique. Les instances d'accréditation – en Belgique, il s'agit de BELAC – devraient disposer des rapports de validation nécessaires spécifiques aux tests PGx. Les institutions locales et les autorités compétentes (INAMI, Sciensano, SPF Santé publique) devraient pouvoir suivre et accompagner les audits afin de définir et de diffuser les meilleures pratiques.

Il est également nécessaire d'harmoniser le cadre légal. Comme ce cadre n'est pas toujours explicite pour les huit CGH, cela crée une incertitude quant aux exigences de qualité et à la désignation de l'organisme responsable du contrôle qualité.

6.6. Consentement éclairé du patient

L'une des principales raisons pour lesquelles les tests génétiques germinaux sont réservés aux CGH est que ces centres proposent des **consultations de conseil génétique.** Ces consultations sont nécessaires pour communiquer correctement des résultats pouvant avoir un impact sur le patient et/ou les membres de sa famille. C'est toutefois rarement le cas pour les tests PGx actuels, qui sont souvent très ciblés (quelques variants sur un seul gène) et la communication des résultats est faite par le médecin prescripteur. Mais avec la tendance croissante à l'utilisation du séquençage et de panels de tests de plus en plus étendus, il convient de prendre conscience du risque grandissant de voir apparaître des résultats qui n'ont pas nécessairement été sollicités et qui doivent cependant être communiqués. Il est donc nécessaire de fournir aux patients des informations claires sur les implications potentielles du test PGx, et de solliciter leur consentement préalable, en particulier lorsque plusieurs gènes sont analysés, et quand l'information est importante pour les prescripteurs futurs (partage des données PGx).

Il est donc souhaitable de prévoir des **guidelines nationales claires** afin de clarifier ce qui doit être communiqué et à quel moment en matière de tests PGx.

6.7. Conserver les résultats et les réutiliser

Il est également nécessaire de développer des **guidelines** portant sur la manière dont les informations PGx doivent être communiquées par les laboratoires aux médecins prescripteurs et aux patients. Doivent-elles être limitées aux informations sur le phénotype, p. ex. « métaboliseur faible / ultra-rapide » ? Doivent-elles également inclure des informations sur les variants non sollicités ?

Un autre point d'attention est le stockage de ces informations génétiques. Doivent-elles être conservées au niveau du laboratoire ? Ou dans une base de données nationale centralisée et sécurisée ?

Comment pourra-t-on avoir accès à ces informations PGx à partir du **dossier électronique partagé** du patient, sous quelle forme et qui pourra y avoir accès (p. ex. le pharmacien) ? Ces questions relatives à la conservation et au partage des données sont particulièrement importantes par rapport aux résultats des panels de tests. En effet, l'approche préemptive n'a de sens que si les informations qu'elle dispense peuvent être réutilisables en toute sécurité tout au long de la vie du patient. Il est donc nécessaire de trouver un moyen de les rendre accessibles pour tous les prestataires de soins concernés par les prescriptions (futures), c'est-à-dire en première et deuxième lignes, au sein de l'hôpital et en dehors. Dans les pays que nous avons étudiés, il n'y a généralement pas d'incorporation automatique dans un dossier électronique partagé, accessible à l'échelle nationale pour tous les prescripteurs concernés. Les solutions sont actuellement le plus souvent développées au niveau local, limitées à un hôpital ou à un groupe d'hôpitaux, ce qui freine l'implémentation de ces tests.

En Belgique, le dossier de santé intégré (*Belgian Integrated Health Record)* est en cours d'élaboration. Idéalement, les informations pharmacogénétiques devraient y disposer d'une place spécifique et devraient faire partie d'un *care set* structurant les données en vue d'échanges sécurisés (projet BeSafeShare).

RECOMMANDATIONS[n]

Aux hôpitaux, pharmacies d'hôpitaux et laboratoires réalisant des tests pharmacogénétiques, aux pharmacologues cliniques (médecins et pharmaciens) :

Les variations génétiques sont l'un des multiples facteurs qui peuvent influencer l'efficacité et la sécurité d'un médicament. L'expertise en pharmacogénétique doit être reliée à l'expertise en pharmacologie et à la maitrise des autres méthodes de mesure telles que les tests phénotypiques.

1. Les cliniciens et les patients doivent pouvoir bénéficier des services d'experts en pharmacologie clinique combinant les connaissances en pharmacogénétique et le domaine plus large de la pharmacologie. Ces experts doivent être impliqués dans les tâches suivantes :
   - les avis aux cliniciens en matière d'optimalisation thérapeutique à l'aide de la pharmacogénétique ;
   - l'organisation de consultations pour les patients qui doivent optimiser leur traitement en fonction de facteurs pharmacogénétiques ;
   - l'élaboration de guidelines (de préférence nationales) fondées sur des données probantes ;
   - la sélection et la remise à jour régulière des tests pharmacogénétiques éligibles au remboursement ;
   - la formation des prestataires de soins en matière de pharmacogénétique.

Aux établissements d'enseignement formant des médecins et des pharmaciens, aux associations chargées de la formation continue des prestataires de soins de santé, au CBIP :

2. Renforcer les connaissances en pharmacogénétique dans le contexte plus large de la pharmacologie clinique, par exemple via les e-learnings du CBIP.

À l'INAMI et aux institutions/laboratoires proposant des tests pharmacogénétiques :

3. Les laboratoires effectuant des tests pharmacogénétiques doivent au minimum remplir les conditions suivantes :
   3.1. Disposer de médecins ou de pharmaciens experts en pharmacologie clinique pour discuter du test approprié (génotypage, phénotypage, concentration plasmatique du médicament, etc.) avec le demandeur et pour lui fournir le résultat du test avec l'interprétation nécessaire

[n] Le KCE reste seul responsable des recommandations.

sur la base des guidelines nationales (voir Recommandation 18 sur les guidelines relatives à la communication des résultats).

3.2. Proposer une gamme cohérente de tests pharmacogénétiques et phénotypiques.

3.3. Accréditation des tests pharmacogénétiques : les tests proposés doivent être validés pour chaque type d'échantillon accepté par le laboratoire. Ces rapports de validation doivent être inclus dans le processus d'accréditation de BELAC.

3.4. Respecter un délai maximum d'exécution des tests (*test turnaround time* – TAT). Ce TAT est déterminé en fonction des besoins des médecins prescripteurs. Il faut éviter que ceux-ci demandent automatiquement des tests sans vraiment envisager de démarrer le traitement. Pour les patients qui prennent déjà le médicament, le délai doit être suffisamment court pour que le médecin prescripteur puisse agir en temps utile et en connaissance de cause. Une réduction du délai maximum (p. ex. à une semaine) sera souhaitable dans de nombreux cas.

À l'INAMI :

4. La liste actuelle des tests pharmacogénétiques remboursés doit être révisée. Outre le test, elle doit énumérer le(s) médicament(s) et l'(les) indication(s) spécifique(s), ainsi que les variants à analyser (médicament - gène - variants).
   Idéalement, il s'agit d'une **liste explicite** pour la pharmacogénétique.

5. Cette sélection d'indications de tests pharmacogénétiques doit être révisée régulièrement sur la base d'un **processus d'évaluation transparent et publiquement accessible**, qui comprend au minimum les éléments suivants :
   - Un examen des données probantes disponibles ;
   - Un examen des besoins cliniques tels que définis par les guidelines des sociétés médicales ;
   - Une vérification des notices des médicaments concernés ;
   - Le type d'échantillon/de tissu jugé approprié pour le test ;
   - La prise en compte d'autres options de test (phénotypage). En outre, il convient de prendre en compte les données probantes, les aspects logistiques, le délai d'exécution et le coût du test.

6. Outre les experts des CGH, les experts HLA et les pharmacologues cliniques doivent être impliqués dans la sélection des tests pharmacogénétiques remboursés.

7. Afin de disposer de données fiables sur les volumes de tests par indication gène-médicament et de pouvoir suivre l'utilisation des tests via les bases de données administratives, chaque indication doit être identifiée par un pseudo-code spécifique, et enregistrée.
8. Les tests phénotypiques recommandés dans les guidelines cliniques doivent également être remboursés pour les laboratoires cliniques qui les effectuent (p. ex. le test d'activité de l'enzyme DPD).
9. Étant donné que l'expertise en matière de cibles génétiques HLA est principalement présente dans les laboratoires HLA, ceux-ci doivent avoir accès au remboursement.
10. Les remboursements des tests pharmacogénétiques doivent être revus régulièrement, en fonction des progrès technologiques et des potentielles diminutions de coûts, et conformément à la révision actuelle de la nomenclature basée sur la tarification à l'activité.
11. Lorsqu'un test pharmacogénétique (ou une alternative phénotypique) est fortement recommandé dans les guidelines d'une spécialité médicale sur la base de données scientifiques fiables, il doit être considéré comme un indicateur de qualité pour ses prescripteurs.

À l'INAMI, au CBIP, à la *Belgian Genetic Tests Database* gérée par Sciensano et aux laboratoires :

12. Tous les prestataires de soins et patients doivent pouvoir accéder facilement à :
    - 12.1. La liste des médicaments pour lesquels les tests PGx sont remboursés. Ces informations devraient de préférence être disponibles via le Répertoire Commenté des Médicaments/site web du CBIP ; et via le site pharmainfo.be (initiative de l'AFMPS).
    - 12.2. Des conseils pratiques sur les tests pratiqués par les laboratoires, si les laboratoires sont accrédités pour ces tests, les modalités de prélèvement correctes, la technologie utilisée (p. ex. panel de tests), le délai d'exécution du test et, le cas échéant, les tests de phénotypage alternatifs. Ces informations (également pour les tests PGx basés sur un typage HLA) doivent être disponibles via les guides des laboratoires respectifs et via la *Belgian Genetic Tests Database*.

Aux sociétés scientifiques de médecins et à tous ceux qui participent à l'élaboration de guidelines :

13. Les experts en pharmacologie clinique doivent être impliqués dans le développement de guidelines, plus spécifiquement les guidelines relatives à des traitements médicamenteux et au rôle possible de la pharmacogénétique.

14. Dans les situations où les mêmes informations peuvent être obtenues avec un test phénotypique ou avec un test pharmacogénétique, les guidelines doivent prendre en considération les aspects financiers, logistiques et pratiques des deux types de tests.

À l'AFMPS et à l'EMA :

15. Veiller à ce que les informations pharmacogénétiques soient mentionnées de manière standardisée dans les notices des médicaments.
16. Veiller à ce que les données probantes sur lesquelles repose la recommandation d'un test pharmacogénétique dans la notice d'un médicament soient publiquement accessibles.

Au SPF Santé publique, à Sciensano, à l'INAMI :

17. La **législation** relative aux processus de contrôle de qualité des tests PGx utilisés en routine par les CGH doit être harmonisée avec celle régulant les processus déjà mis en œuvre pour d'autres diagnostics in vitro en Belgique. Plus spécifiquement, le seuil d'accréditation de 80 % pour les CGH doit être clarifié.

Au Collège de Génétique humaine et des Maladies rares, aux laboratoires effectuant des tests PGx, à Sciensano et à BELAC :

18. Des guidelines nationales relatives à la manière de **communiquer** les informations pharmacogénétiques aux prestataires de soins et aux patients doivent être élaborées. Ces guidelines doivent notamment :
    - 18.1. Définir la manière dont le consentement des patients doit être obtenu et enregistré. Des explications suffisantes doivent être fournies au patient quant au type de test envisagé et à ses implications. Dans le cas d'un panel de tests, un consentement éclairé écrit du patient peut être nécessaire concernant sa volonté de recevoir des informations sur des variants qui ne sont pas la cible directe du test et concernant sa volonté de partager des données. Si les informations génomiques du patient sont conservées en vue d'une réutilisation éventuelle, le consentement éclairé écrit du patient est nécessaire.
    - 18.2. Définir quelles informations doivent être incluses dans le rapport de laboratoire et le rapport clinique : informations sur le phénotype (p. ex. métabolisme faible ou ultrarapide), recommandations thérapeutiques, informations sur les variants, techniques utilisées et possibilité ou non de réutiliser les données. Ces guidelines doivent être élaborées en collaboration avec les utilisateurs finaux concernés. Le suivi de ces guidelines doit être inclus dans le processus d'accréditation de BELAC

18.3. Définir quelles informations doivent être incluses dans le dossier électronique partagé du patient et quels prestataires de soins de santé sont autorisés à y avoir accès (p. ex. les pharmaciens) et à quel endroit (standardisé) du dossier partagé elles doivent figurer.

Aux décideurs politiques responsables de la santé publique et des soins de santé des autorités fédérales et des entités fédérées, à l'INAMI :

19. Afin d'éviter la répétition de tests redondants, les informations PGx doivent disposer d'une place spécifique dans le **dossier électronique partagé du patient**. Cette place doit être concertée au moins au niveau national afin de garantir que l'incorporation des informations se fasse de manière standardisée et uniforme et que ces informations puissent être partagées avec des prestataires de première et deuxième ligne (reprise dans le *careset - Belgian Integrated Health Record*).

Agenda de recherche – Aux institutions scientifiques, aux sociétés scientifiques médicales, aux laboratoires effectuant des tests pharmacogénétiques, aux organismes de financement des essais cliniques :

20. En ce qui concerne les paires gène-médicament pour lesquelles les preuves cliniques sont encore faibles, il est recommandé de mener de larges essais cliniques randomisés pragmatiques. Ces études devraient évaluer les tests pharmacogénétiques en tant qu'intervention, avoir une puissance statistique suffisante pour démontrer une différence cliniquement pertinente et minimiser autant que possible le risque de biais. Ces études peuvent quantifier l'efficacité clinique des tests pharmacogénétiques dans un contexte de soins de routine et servir de base à des analyses coût-efficacité de haute qualité.
21. Lorsque l'infrastructure informatique médicale de première et de deuxième ligne sera en mesure de conserver et de partager les résultats des tests pharmacogénétiques entre les établissements de soins de santé et que des guidelines claires seront disponibles pour la communication avec les patients, il conviendra de lancer des essais randomisés pragmatiques à grande échelle pour évaluer l'efficacité clinique (et le rapport coût-efficacité) des panels de tests. Ces études devront également répondre aux conditions de qualité décrites ci-dessus.

COLOPHON

Titre :	Recours aux tests pharmacogénétiques en Belgique – Synthèse
Auteurs :	Jolyce Bourgeois (KCE), Elena Costa (KCE), Carl Devos (KCE), Frank Hulstaert (KCE), Janis Luyten (KCE), Sien Ombelet (KCE), Nancy Thiry (KCE)
Facilitateur de projet :	Nathalie Swartenbroekx (KCE)
Rédaction de la synthèse :	Karin Rondia
Relecture :	Cécile Camberlin (KCE), Diego Castanares (KCE)
Experts-Collaborateurs :	Arnaud Capron (Sciensano), Kathleen Claes (UZ Gent, CHG), Vincent Haufroid (UCLouvain, CHG), Josephine Lantoine (Sciensano), Freya Vaeyens (UZ Brussel, CHG), Sonia Van Dooren (UZ Brussel, CHG)
Experts externes :	Valérie Benoit (IPG - Institut de Pathologie et de Génétique), Hilde Brems (UZ Leuven), Pieter-Jan Cortoos (UZ Brussel, VUB - Vrije Universiteit Brussel), Pieter De Cock (Ugent, UZ Gent), Koen De Smet (RIZIV – INAMI - Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering – Institut national d'assurance maladie-invalidité), Helena Devos (AZ Sint-Jan Brugge), Vinciane Dideberg (CHU Liège), Marie-Paule Emonds (Rode Kruis-Vlaanderen, HILA - Histocompatibiliteit en Immunogenetica Laboratorium), Elodie Fastre (IPG), Guy Froyen (Jessa Ziekenhuis), Vanda Holovska (LHUB - Laboratoire hospitalier universitaire Bruxelles, ULB - Université libre de Bruxelles), Koen Jacobs (AZ Sint-Lucas ziekenhuis, Gent), Nathalie Lannoy (Sciensano), Henk Louagie (AZ Sint-Lucas ziekenhuis, Gent), Brigitte Maes (Jessa Ziekenhuis), Geert Martens (AZ Delta), Gert Matthijs (CME - Centrum Menselijke Erfelijkheid, UZ Leuven), Xavier Peyrassol (HUB - Hôpital Universitaire de Bruxelles), Loïc Rossi (RIZIV – INAMI), Stephane Steurbaut (UZ Brussel, VUB), Jacques Van Huysse (AZ Sint-Jan, Brugge), Lut Van Laer (CMG - Centrum voor medische genetica, UZA - Universitair Ziekenhuis Antwerpen), Annemie Vanbrabant (Rode Kruis-Vlaanderen), Pieter-Jan Volders (Jessa Ziekenhuis), Wim Wuyts (CMG, UZA)
Comparaison internationale :	**France** : Nicolas Picard (University of Limoges, RNPGx - Réseau Francophone de Pharmacogénétique), Eunice Low (HAS – Haute Autorité de Santé) **Suisse** : Caroline Samer (SSPTC - Société Suisse de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève), Isabelle Bouchardy (Hopitaux Universitaires Genève) **Pays-Bas** : Henk-Jan Guchelaar (Leids Universitair Medisch centrum), Roos van Westrhenen (Parnassia Psychiatric institute) **Royaume-Uni** : William Newman (University of Manchester), Kay Poulton (Manchester University)
Stakeholders :	Hélène Antoine-Poirel (Sciensano), Ina Benoy (Rode Kruis-Vlaanderen), Ben Caljon (UZ Brussel), Nele Clarysse (Rode Kruis-Vlaanderen), Evandro De Azambuja (Institut Jules Bordet, BSMO - Belgian society of medical oncology), Elfride De Baere (College Human Genetics and Rare Diseases, UZ Gent), Celine De Jaegher (VPP - Vlaams Patiëntenplatform), Hans De Loof (UA - Universiteit Antwerpen), Bernhard Gerber (Cliniques universitaires

Saint-Luc, Bruxelles, UCLouvain, Société belge de cardiologie), Philippe Giron (CMG, UZ Brussel), Jeremie Gras (IPG), Aline Hebrant (Sciensano), Pauline Herroelen (AZ Delta), Lies Lahousse (Universiteit Gent), An Lambaerts (Jessa Ziekenhuis), Quentin Mary (SSMG - Société Scientifique de Médecine Générale), François Mullier (CHU Namur), Diane-Estelle Ngatchou-Djomo (LUSS - Ligue des usagers des services de santé), Catharina Olsen (UZ Brussel), Sylvie Roggeman (AZ Sint-Jan Brugge), Stefan Rommes (VITO - Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek), Jan Saevels (APB - Association of Pharmacists in Belgium), Tina Smets (VITO), Michael Storme (APB), Marc Van De Casteele (RIZIV – INAMI), Veerle Van de Velde (RIZIV – INAMI), Stijn Vereecke (AZ Delta), Joris Vermeesch (CHG, UZ Leuven), Els Verstuyft (RIZIV – INAMI), Jelle Vlaeminck (CMG, UZ Brussel), Anouk Waeytens (cabinet Minister of Social Affairs and Public Health Frank Vandenbroucke)

Validateurs externes :

Per Damkier (Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Danemark), Giuseppe Novelli (Tor Vergata University of Rome, Italie), Yves Horsmans (Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain)

Remerciements :

Nous remercions le personnel des Centres de Génétique Humaine et des laboratoires qui ont répondu à notre enquête et à nos questions. Nous remercions Cédric Carbonneil (Haute Autorité de Santé, France), Elfride De Baere (College Human Genetics and Rare Diseases, UZ Gent), Philippe Herman (Sciensano), Leila Hoedemakers (Jessa Ziekenhuis), Anneleen Janssen (Domus Medica), Natacha Leroi (CHU Sart Tilman, Liège), Stephanie Malard (CERBA), Øyvind Melien (Oslo University Hospital, Norvège), Francois Mullier (CHU UCL Namur), Frank Pétavy (EMA), Bart Rijnders (Erasmus Rotterdam, Pays-Bas), Elisa Roijer (VUB), Liesbeth Rosseel (ASZ Aalst), Nadia Squalli (Haute Autorité de Santé, France), Hedwig Stepman (UZ Gent), Saskia Van den Bogaert (SPF Santé Publique – FOD Volksgezondheid), Marc Van Den Bulcke (Sciensano), Katrien Van Der Kelen (Sciensano), Joni Van der Meulen (UZ Gent), Roel Van Loock (FAGG – AFMPS - Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – Agence fédérale des medicaments et des produits de santé), Bernard Verheyden (SPF Santé Publique – FOD Volksgezondheid), Ilse Verstijnen (Zorginstituut Nederland), Tom Walley (Liverpool University, Royaume-Uni), Ingrid Wilbacher (Federation of Austrian Social Insurances, Autriche)

Intérêts déclarés KCE :

Le KCE est une institution fédérale financée par l'INAMI, par le Service public fédéral Santé, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement, et par le Service public fédéral Sécurité sociale. La mission du KCE est de conseiller les décideurs politiques sur les décisions relatives aux soins de santé et à l'assurance maladie sur la base de recherches scientifiques et objectives. Il doit identifier et mettre en lumière les meilleures solutions possibles, dans le cadre d'un système de soins de santé accessible et de qualité, en tenant compte de la demande croissante et des contraintes budgétaires.

Le KCE n'a aucun intérêt dans les entreprises (commerciales ou non commerciales, c'est-à-dire les hôpitaux et les universités), les associations (par exemple les associations professionnelles, les syndicats), les individus ou les organisations (par exemple les groupes de pression) qui pourraient être affectés positivement ou négativement (financièrement ou de toute autre manière) par la mise en œuvre des recommandations. Tous les experts ayant participé à la rédaction du rapport ou au processus d'examen par les pairs ont rempli un formulaire de déclaration d'intérêts. Les informations relatives aux conflits d'intérêts potentiels sont publiées dans le colophon du présent

	rapport. Tous les membres de l'équipe d'experts du KCE remplissent des déclarations d'intérêts annuelles et de plus amples détails à ce sujet sont disponibles sur demande.
Intérêts déclarés externes :	Tous les experts et stakeholders consultés pour ce rapport ont été sélectionnés en raison de leur implication dans le domaine des tests pharmacogénétiques. A ce titre, il est possible que chacun d'eux présente, jusqu'à un certain point, un inévitable conflit d'intérêt.
Layout :	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.** • **Finalement, 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.**
Numéro de projet :	2021-04-HSR
Date de publication :	14 mai 2024
Domaine :	Health Services Research (HSR)
MeSH :	Pharmacogenetics, genetic testing, drug-related side effects and adverse reactions, genotype
Classification NLM :	QV 38.5
Langue :	Français
Format :	Adobe® PDF™ (A4)
Dépot légal :	D/2024/10.273/25
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 ?

Bourgeois J, Costa E, Devos C, Hulstaert F, Luyten J, Ombelet S, Thiry N. Recours aux tests pharmacogénétiques en Belgique – Synthèse. Health Services Research (HSR). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2024. KCE Reports 382Bs. D/2024/10.273/25.

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

https://doi.org/10.57598/R382BS