

# La Biotechnologie «rouge» en Belgique: cadre juridique et biosécurité des OGM médicinaux

*Martine Goossens et Philippe Herman  
Institut Scientifique de Santé Publique*



Un organisme génétiquement modifié (OGM) est «un organisme, à l'exception des êtres humains, dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne se produit pas naturellement par multiplication et/ou recombinaison naturelle» (1). Pour le grand public, le terme OGM évoque généralement des plantes de culture (maïs, pomme de terre, riz...) destinées à l'alimentation humaine ou animale et génétiquement modifiées pour résister à un herbicide et/ou à des insectes ravageurs. Mais à côté de la biotechnologie «verte» s'est développée depuis une vingtaine d'années une biotechnologie «rouge» visant à obtenir des médicaments de thérapie génique ou des vaccins plus efficaces ou plus sûrs. La recherche et le développement de ces OGM médicinaux passent naturellement par des essais cliniques et la Belgique est fréquemment impliquée dans ces recherches. Le présent article précise l'encadrement juridique de ces essais cliniques un peu particuliers et passe en revue la déjà longue histoire de ce type d'essai clinique en Belgique ainsi que le rôle du Conseil Consultatif de Biosécurité (CCB) et du Service de Biosécurité et Biotechnologie (SBB) de l'Institut Scientifique de Santé publique (WIV-ISP) dans l'évaluation de la biosécurité des OGM médicinaux.

## L'encadrement juridique

Comme pour tout essai clinique mené chez l'homme en Belgique, les essais cliniques de thérapie génique utilisant des organismes génétiquement modifiés ou impliquant des médicaments contenant des OGM sont régis par la Loi du 7 mai 2004 «relative aux expérimentations sur la personne humaine» (2) qui transpose la directive européenne 2001/20/CE. Conformément à cette loi, ce type d'essais doit, en plus de l'approbation par un comité d'éthique agréé, satisfaire aux dispositions des réglementations en matière de biosécurité et faire l'objet d'une autorisation écrite préalable du ministre qui a la santé publique dans ses attributions.

Dans tous les cas, les activités se situant dans des installations confinées - par exemple un hôpital - doivent faire l'objet d'une autorisation des autorités régionales compétentes pour la délivrance des permis d'environnement. Nous invitons le lecteur qui souhaiterait en savoir plus à ce sujet à consulter les pages «utilisation confinée» sur le site internet du SBB (3).

Une autorisation supplémentaire peut également être exigée dans certains cas conformément aux dispositions de l'arrêté royal du 21 février 2005, réglementant la dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement (1). Il s'agit par exemple de certains essais multicentriques, ou d'essais où le confinement physique et/ou biologique ne peut être garanti en raison de la conception même de l'essai clinique (essais impliquant de la médecine ambulatoire) ou du type d'OGM utilisé. La procédure suivie est, dans les grandes lignes, identique à celle suivie pour une demande de dissémination volontaire d'une plante OGM et l'autorité compétente doit avant toute autorisation de l'essai demander l'avis du Conseil consultatif de biosécurité. Cette articulation entre les deux réglementations spécifiques au domaine de la biosécurité (utilisation confinée et dissémination dans l'environnement) a été choisie au niveau belge (depuis 1998) et garantit une évaluation optimale des risques pour la santé humaine et l'environnement en relation avec l'utilisation d'un OGM dans un essai clinique. La décision d'évaluer ou non un essai clinique dans le cadre de l'arrêté royal du 21 février 2005 est prise au cas par cas par l'autorité compétente, sur la base des

Figure 1: Les essais de thérapie génique notifiés dans le Monde (source: Journal of Gene Medicine, 2012).

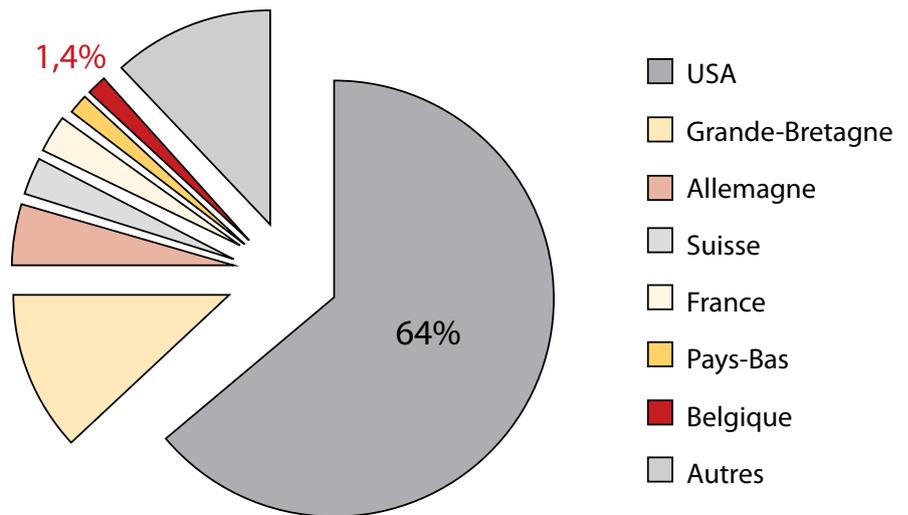


Figure 2: Dossiers notifiés en Belgique: répartition par indication thérapeutique.

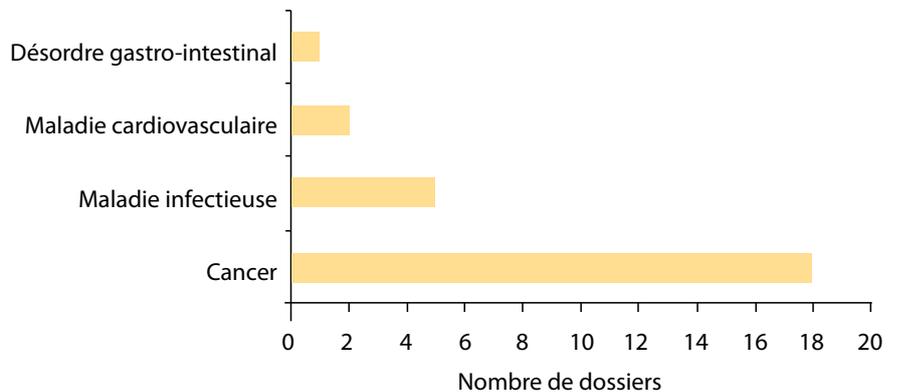
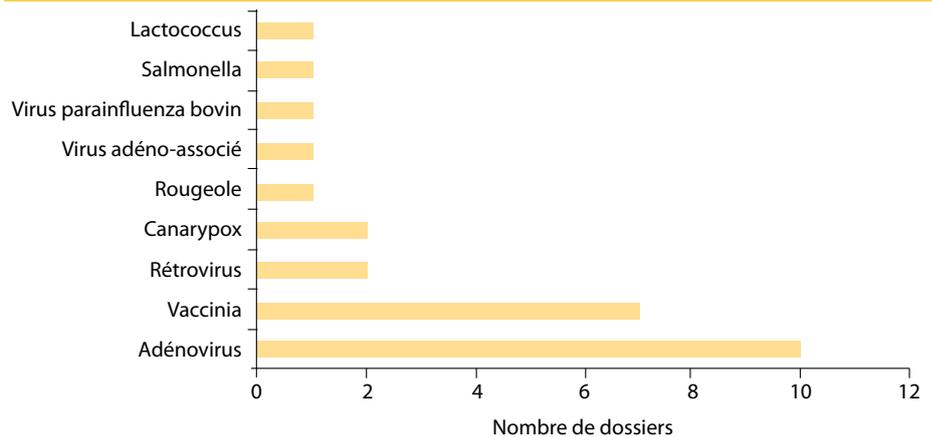


Figure 3: Dossiers notifiés en Belgique: répartition par type d'OGM.



informations préliminaires fournies par le notifiant et après concertation avec le SBB.

## Les OGM médicinaux évalués en Belgique depuis 1996

En Belgique, le premier essai clinique avec un médicament contenant un OGM a été

notifié en 1996. Il s'agissait d'un essai de thérapie génique avec un virus Herpes simplex recombinant développé pour le traitement de cancers. De 1996 à 2011, ce sont au total 26 essais cliniques qui ont été notifiés, soit une moyenne de 1 à 2 essais par an. Notre pays est ainsi très loin derrière les Etats-Unis qui concentrent 64% des essais

OGM conduits dans le monde. Mais avec 1,4% des essais de thérapie génique, la Belgique se situe dans le peloton de tête des pays européens (Figure 1).

Les hôpitaux belges sollicités pour ces essais sont principalement les grands centres universitaires tant à Bruxelles, qu'au Nord et au Sud du Pays. La grande majorité des essais conduits en Belgique sont du type vaccination thérapeutique pour le traitement du cancer et font intervenir principalement des adénovirus et des vaccinia virus (Figures 2 et 3). Une description détaillée de chaque essai (titre du protocole, sponsor de l'étude, type de vecteur recombinant, procédure d'autorisation, hôpital ou s'est déroulé l'essai, noms des investigateurs, etc.) est disponible sur le «Belgian Biosafety Server», site internet géré par le SBB (4).

La finalité de tous les essais cliniques notifiés jusqu'à ce jour en Belgique est la mise sur le marché de nouveaux médicaments. Pour la plupart, ce sont des essais de phase I ou II. On compte toutefois 8 essais de phase III, mais aucun des médicaments OGM testés en Belgique n'a encore abouti à une autorisation de commercialisation au sein de l'Union européenne.

Il a d'ailleurs fallu attendre janvier 2011 pour que la mise sur le marché du tout premier médicament OGM destiné aux humains soit approuvée par la Commission européenne. Il s'agit du Fluenz® (commercialisé par la firme MedImmune, LLC, filiale de AstraZeneca), un vaccin trivalent contenant trois souches atténuées et réassortantes du virus influenzae obtenues par génie génétique (Rem: En Belgique il n'y a pas eu d'essai clinique avec ce vaccin). A ce jour, nous ne savons toutefois pas si dans notre pays ce vaccin, destiné à la seule vaccination d'enfants et d'adolescents par administration intranasale, sera mis à la disposition des médecins pour la campagne de vaccination 2012-2013. Dans le traitement du cancer, seule la Chine a déjà autorisé la commercialisation de deux produits de thérapie génique, à savoir deux Adénovirus recombinants: Gendicine® autorisé en 2003 pour le traitement de divers cancers et Oncorine™ autorisé en 2005 pour le traitement du cancer du nasopharynx.

Par comparaison, les OGM médicaux à usage vétérinaire sont nettement mieux représentés. En Europe: depuis 1993, 13 vaccins

OGM à usage vétérinaire ont été autorisés à la commercialisation.

### Le rôle du SBB et du Conseil Consultatif de biosécurité (CCB)

Le SBB est composé de 11 scientifiques impliqués dans des tâches d'expertise en relation avec la biosécurité. Le Conseil de Biosécurité se compose de représentants des Ministres fédéraux ayant respectivement l'Agriculture et la Santé publique dans leurs attributions, ainsi que de représentants désignés par les Ministres régionaux; le Ministre de l'Emploi, du Travail et de la Concertation Sociale et celui de la Politique scientifique sont également représentés. Soit au total 12 membres effectifs et autant de membres suppléants.

Le CCB avise les autorités compétentes à propos de la biosécurité des activités mettant en jeu des OGM et des organismes pathogènes. Il doit obligatoirement fournir un avis aux autorités compétentes pour les demandes relatives à la mise sur le marché de produits consistant en OGM ou en contenant, pour les demandes visant des essais en champ de plantes transgéniques, et pour les demandes relatives à des essais cliniques dans lesquels une dissémination d'OGM dans l'environnement est possible. Le SBB apporte un soutien scientifique continu aux activités d'expertise menées par le CCB et en assure le secrétariat. D'autre part, il avise les autorités régionales compétentes à propos de la biosécurité de l'utilisation confinée d'OGM et/ou pathogènes.

Le SBB et le CCB s'entourent d'experts scientifiques. A cette fin, une liste d'experts commune aux deux instances est établie. Les experts faisant partie de la liste commune sont répertoriés dans une base de données régulièrement mise à jour. La liste est publiée sur le site Internet du Conseil de Biosécurité (5). Les experts des deux comités scientifiques «Vecteurs viraux recombinants, virosomes, vaccins recombinants, thérapie génique» et «micro-organismes génétiquement modifiés – Bactéries et Champignons» sont très régulièrement sollicités dans le cadre de la préparation des avis du Conseil.

L'expertise et partant l'avis final du CCB ou du SBB prennent en compte toutes les

données techniques fournies par le notifiant d'un essai clinique et qui sont nécessaires pour l'évaluation des risques pour la santé humaine et l'environnement. Dans tous les cas, l'évaluation prend en compte toutes les caractéristiques de l'OGM, la description du ou des nouveaux traits génétiques qui sont exprimés et de ceux qui ne peuvent plus l'être, la stabilité de l'OGM, l'activité de la ou des protéines exprimées, les effets toxiques ou allergisants de l'OGM et/ou de ses produits métaboliques. En cas de dissémination volontaire, une attention toute particulière est donnée sur les conditions de la dissémination et aux informations sur les interactions entre le ou les OGM et l'environnement, y compris les risques pour les soignants et les proches du patient traité. En cas d'utilisation confinée, l'attention se focalise sur les pratiques de travail et sur les risques pour les travailleurs.

### Conclusions

La Biotechnologie «rouge» occupe une place à part dans la recherche clinique en Belgique et le législateur a souhaité pour ce type d'activité un encadrement strict garanti au niveau fédéral et régional et s'appuyant sur l'expertise du SBB et du CCB en matière de biosécurité. Quoique méconnue du grand public, la biotechnologie «rouge» est bien présente en Belgique si on en juge sur le nombre d'essais cliniques conduits dans des hôpitaux belges. Ceci est probablement lié à la bonne réputation des hôpitaux belges en matière de recherche clinique plus qu'à la technologie elle-même. Les résultats concrets se font toutefois attendre: en Europe, un seul médicament OGM à usage humain a atteint le stade de l'autorisation de mise sur le marché. Mais la recherche clinique a toujours été un investissement de très longue haleine et seul l'avenir nous dira si les OGM médicaux à usage humain pourront se développer à l'instar des vaccins OGM vétérinaires.

#### Références

1. Arrêté royal du 21 février 2005 réglementant la dissémination volontaire dans l'environnement ainsi que la mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés ou de produits en contenant - Moniteur belge - 24.02.2005 - Page 7129-7165
2. Loi relative aux expérimentations sur la personne humaine - 7.05.2004 - Moniteur belge 18.05.2004 - Page 59516-39534
3. [www.biosafety.be/CU/EN/CUMenu.html](http://www.biosafety.be/CU/EN/CUMenu.html)
4. [www.biosécurité.be/GT/Regulatory/GTtrials.html](http://www.biosécurité.be/GT/Regulatory/GTtrials.html)
5. [www.bio-conseil.be/ccb\\_experts\\_liste.html](http://www.bio-conseil.be/ccb_experts_liste.html)