

Contribution au plan stratégique médical 2020-2024 Assistance publique – Hôpitaux de Paris

Nom de la spécialité :

Biochimie (Collégiale de Biochimie des disciplines pharmaceutiques et Collégiale de Biochimie, Biologie Cellulaire et Moléculaire des facultés de médecine d'Île de France)

Principaux rédacteurs :

- Pr. Luc Cynober, Président de la Collégiale, Chef du service de Biochimie Générale et Spécialisée, hôpital Cochin, HUPC, APHP.5
- Dr. Michel Vaubourdolle, Chef du Dépt. de Biochimie, HUEP, APHP.6
- Pr. Dominique Bonnefont-Rousselot (Chef de Sce) et Pr. Bernard Hainque (PUPH), Service de Biochimie Métabolique, GH Pitié-Salpêtrière - Ch. Foix, APHP.6
- Pr. Nathalie Kapel, Chef du service de Coprologie fonctionnelle, GH Pitié-Salpêtrière, APHP.6
- Pr. Jean-Louis Laplanche, Chef du Dept. de Biochimie et Biologie Moléculaire, GH St Louis – Lariboisière - Fernand Widal, APHP.7
- Pr. Patrice Théron, Vice-Président de la Collégiale, Chef du Service de Biochimie de l'Hôpital Bicêtre, HUPS
- Pr. Marie-Anne Lorient, Chef du service de Biochimie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, APHP.5
- Pr. Jean-Marc Lacorte, Chef du service de Biochimie Endocrinienne et Oncologique, Chef de Pôle, GH Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière / Charles-Foix, APHP.6
- Pr. Alain Carrié, Président de la Collégiale « Médecine », Coordonnateur du Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique GH Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière / Charles-Foix, APHP.6

Q0 : remarque préliminaire

Ce questionnaire n'a pas été conçu pour les spécialités médicotéchniques. Nous nous sommes donc permis d'adapter certaines questions (i.e. Q2, Q8)

Q1. Contexte général de la spécialité

La Biochimie est parmi les plus importantes quantitativement (i.e. en termes de volume d'activité) des spécialités de Biologie médicale. C'est également elle qui travaille pour le plus grand nombre de spécialités médicales et chirurgicales. La Biochimie a connu ces dernières années de profondes mutations organisationnelles avec en particulier l'émergence de plates-formes automatisées et de dispositifs au lit du malade (i.e. biologie délocalisée)

Sur le **plan hospitalier**, les services et départements de Biochimie à l'AP-HP sont susceptibles de réaliser plusieurs types d'activités de Biologie Médicale :

- Biochimie générale et d'urgence (incluant la biologie délocalisée)
- Biochimie spécialisée : métabolique, hormonale, moléculaire, tumorale, nutritionnelle etc.
- Suivi thérapeutique (en l'absence de structure de pharmacologie sur le site)

Elles participent de façon importante à l'activité de plateformes technologiques :

- Plateformes multidisciplinaires de biologie générale et d'urgence
- Plateformes de biologie moléculaire
- Plateformes de spectrométrie de masse
- Plateformes d'immunoanalyse et de radio-immunologie

Au niveau de l'**enseignement**, les structures de Biochimie de l'AP-HP contribuent fortement à la formation des internes du DES BM. L'accueil des externes en Pharmacie est également assuré. De plus, de nombreuses collaborations HU sont en place avec les Facultés de Médecine et de

Pharmacie.

Au niveau de la **recherche**, la part de la Biologie Médicale dans la recherche AP-HP est considérable (environ 30 % des SIGAPS) et la Biochimie apporte une contribution importante.

Q2. Évolution prévisible de la spécialité

Les changements de mode de vie et le vieillissement de la population ont augmenté la prévalence des maladies chroniques (e.g. athérosclérose, obésité, diabète, maladies neurodégénératives...) et donc de leur exploration biochimique.

La biochimie, comme d'autres spécialités biologiques, fait face à une double évolution :

- **Centripète** par un mouvement intense de concentration des activités sur des plateformes technologiques multidisciplinaires optimisées permettant des investissements cohérents sur les techniques innovantes (robotique, NGS, LC/MS-MS...). Pour les activités plus usuelles, ces regroupements sont pertinents sur le plan médico-économique mais s'accompagnent d'un éloignement des patients et des prescripteurs (Cf. Q1). Cette évolution est retrouvée sur l'ensemble des CHU des CH et des LBM privés en France. Les risques associés concernent une perte de la relation clinicobiologique de proximité et une augmentation des délais de rendu des résultats, notamment pour ceux prescrits en urgence.
- **Centrifuge** par une évolution compensant la précédente : développement des laboratoires de biologie d'urgence (LBU), des examens de biologie médicale délocalisés (EBMD), des Tests Rapides d'Orientation diagnostique (TROD) sous la responsabilité des professionnels de santé et des autotests réalisés par les patients et leur entourage. Dans ces domaines, les évolutions technologiques (nanotechnologies, objets connectés, etc.) permettent un raccourcissement des circuits de soins et une responsabilisation des patients sur leur propre santé notamment pour le suivi des maladies chroniques (ex : diabète).

En parallèle, la biochimie doit également s'adapter à l'intégration dans un système d'assurance qualité global lié au processus obligatoire d'accréditation COFRAC en France (100 % des examens en 2020). Ceci passe par une révision du management des laboratoires en évoluant vers un management par la qualité fondé sur la gestion des risques par processus. Une maîtrise du changement sous accréditation doit également être assurée pour concilier les nécessaires évolutions technologiques et scientifiques dans un CHU avec les contraintes de l'accréditation. Néanmoins le prix à payer pour cela est lourd (cf. réponse à Q5).

Q3. Contexte en matière de démographie médicale

Comme pour la plupart des spécialités biologiques, le contexte démographique est négatif avec un nombre important de départs en retraite d'ici 2025, compensés de façon très partielle par des recrutements de jeunes biochimistes. De plus, une baisse d'intérêt pour notre spécialité est observée (recrutements très difficiles sur les postes d'assistants spécialistes et d'AHU). Une action forte des collégiales est en cours pour recenser les besoins et planifier les recrutements de PH 2020-2025, en concertation avec les directeurs de DMU et les responsables médicaux des services de biochimie. Une adéquation entre les projets spécifiques des GH (réorganisations, création de plateformes, etc.) et la prise en compte des besoins de la spécialité (restaurer l'attractivité des carrières) doit impérativement être recherchée.

Q4. Positionnement de l'AP-HP par rapport à la concurrence

Examens urgents et de routine

Les LBM privés se sont regroupés en entités multi-sites dotées de plates-formes géantes. Il serait illusoire de penser à leur sous-traiter nos activités à la fois pour des raisons médicales (temps de réponse) et économiques (installation d'une dépendance irréversible dans le long terme).

Examens de référence/recours

S'agissant du traitement par les services et départements de biochimie de l'AP-HP d'examens transmis par des structures ou LBM hors AP-HP, nous disposons d'un potentiel remarquable de

laboratoires de référence dans de nombreuses pathologies (biochimie métabolique par exemple) et d'une complémentarité intéressante avec les structures réalisant des tests génétiques. En effet, une stratégie mixte phénotypage-génotypage sera de plus en plus prégnante pour les diagnostics et le suivi des patients dans le cadre d'une approche centrée sur la médecine personnalisée. Les compétences et l'expérience clinicobiologiques des praticiens de nos services sont très importantes et pourraient être mieux valorisées au niveau régional, national et international.

Dans ce contexte concurrentiel avec les grands LBM privés centralisateurs nationaux (cf. supra), les laboratoires de l'AP-HP ont besoin d'un soutien de l'institution fondé sur plusieurs leviers : volonté politique de développement de la biochimie de référence, investissements dans les domaines de la logistique, de l'informatique et de la facturation.

Examens réalisés pour les patients consultants des hôpitaux de l'AP-HP

Une politique de réinternalisation de ces examens serait très efficace en biochimie générale car elle permettrait un meilleur suivi des patients suivis au long cours en consultation (comparabilité des résultats au cours du temps, dématérialisation et consolidation des comptes rendus dans Orbis), tout en assurant une performance médico-économique intéressante (optimisation des ressources des plateformes multidisciplinaires, recettes hors T2A).

Pour atteindre ces objectifs, et en accord avec les autres spécialités biologiques, une politique volontaire de l'AP-HP en matière de création de centres de prélèvements accessibles pour les patients, sur chaque site hospitalier, est nécessaire. L'intégration de ces activités de prélèvement dans les services cliniques de consultation n'a pas permis jusqu'alors d'atteindre ces objectifs. Des investissements en logistique, informatique et facturation sont également requis dans ce projet. Le Centre de prélèvement de l'hôpital universitaire de Barcelone pourrait être un exemple à suivre.

Q5. Modalités d'amélioration de l'attractivité

– Pour les patients et les correspondants de ville

Améliorer les **informations** auprès des prescripteurs et des préleveurs concernant les conditions de réalisation des examens réalisés par les laboratoires de Biochimie de l'AP-HP : généralisation et harmonisation des catalogues d'examen dématérialisés (Viskali), sites internet et intranet.

Développer et améliorer les **modalités de transmission** des comptes rendus de résultat de biochimie au format électronique auprès des patients des consultations, des prescripteurs internes et externes : développement de Cyberlab, de MS-Santé, d'Orbis demandes et résultats.

Maintenir et développer les **relations clinicobiologiques** et les **collaborations scientifiques** mises en cause lors des restructurations et regroupements successifs : mise en place dans chaque GH de structures de biochimie coordonnées multisites pour un accès des cliniciens aux spécialistes maintenus sur les sites satellites. Du point de vue de l'activité de recherche, la restructuration de la Biologie du CHU de Lyon est un échec.

Ouvrir nos staffs à nos collègues du secteur privé.

– Pour le PM et le PNM des laboratoires

Veiller à **anticiper les restructurations** de façon concertée avec les personnels en lien avec les équipes exécutives des DMU et les contraintes économiques.

Assurer une **transparence vis-à-vis les équipes** sur les objectifs, les moyens et les calendriers des projets de regroupement sur le GH concerné.

Respecter les compétences des personnels techniques et biologiques, **valoriser** les responsables de terrain, **déconcentrer** le niveau des décisions opérationnelles.

Préparer en amont les **recrutements nécessaires** sur un plan pluriannuel pour se prémunir d'un impact démographique délétère (cf. Q3).

Revaloriser les salaires pour fidéliser les personnels et augmenter l'attractivité de nos services.

Pour les PM : l'accréditation des laboratoires, telle qu'elle a été conçue, constitue une charge excessive pour les services de Biochimie en raison de sa complexité, du nombre de paramètres à accréditer et du fait qu'elle a été réalisée à moyens régressants.

La question de l'obligation d'accréditer 100 % de notre activité se pose ainsi que les modalités de

celle-ci pour les examens hyper-spécialisés pour lesquels nous sommes référents nationalement voire internationalement.

Q6. Marge de progression du virage ambulatoire

Mettre en place un circuit spécifique des examens de biochimie permettant un rendu rapide des résultats dans la journée pour ne pas différer la sortie des patients ambulatoires. Cela correspond à une charge de travail supplémentaire pour nous mais qui n'est pas valorisée.

Q7. Innovations diagnostiques à venir dans les 5 à 10 ans

- **Progrès analytiques** : biochimie tumorale et moléculaire contribuant à une médecine personnalisée, apports de la spectrométrie de masse pour affiner et accélérer les diagnostics et les suivis, miniaturisation et simplification des examens pour les soins critiques. Mais attention : l'investissement en équipements est insuffisant et l'obsolescence du matériel augmente.
- **Progrès bioinformatiques** : aide à l'interprétation des données (intelligence artificielle) et à l'épidémiologie (datamining). L'accès à l'entrepôt de données partagées doit être facilité.

Q8. Innovations dans le suivi thérapeutique à venir dans les 5 à 10 ans

Développement de réactifs et mise en service rapide de marqueurs de suivi de biodisponibilité, d'efficacité et d'innocuité des thérapeutiques innovantes (biomédicaments – tests compagnons). Beaucoup de biomarqueurs émergents bénéficieront des nouvelles méthodes d'analyse par chromatographie et spectrométrie de masse dans le domaine des métabolites ; des méthodes d'amplification quantitatives dans le domaine des acides nucléiques (ADN circulant, microRNA, cirRNA, lncRNA), et même de la peptidomique et de la protéomique, dans le domaine de la biopsie liquide qui ouvre une fenêtre d'analyse de ce qui se passe dans les tissus eux-mêmes. Développement d'outils d'aide au suivi thérapeutique à destination des médecins, diététiciens et patients.

Q9. Innovations globales dans les prises en charge biologique dans les 5 à 10 ans

Personnalisation croissante des traitements impliquant une participation à la médecine de prévention des risques.

Simplification, allègement et raccourcissement des circuits de prise en charge

Biologie (biochimie incluse) nécessairement encore plus **coordonnée**

Q10. Recherche clinique et translationnelle

- **En cours** : Tous nos services de Biochimie ont une activité de recherche dans les axes stratégiques de leur GH et en lien avec les Facultés de Pharmacie (Université de Paris et Paris Saclay) et de Médecine (Universités de Paris, Paris-Saclay, Paris-Est Créteil, Paris-13, Sorbonne Université).
- A. Paré : Caractérisation moléculaire des hypercholestérolémies familiales ; Génétique moléculaire des maladies héréditaires de la coagulation ; Génétique moléculaire des syndromes d'Ehlers-Danlos non vasculaires.
- A. Béclère : Génétique moléculaire de maladies du métabolisme ; Hormonologie de la reproduction ; Mécanismes cellulaires de réponse aux stress.
- Avicenne – J. Verdier : Biomarqueurs génétiques des tumeurs solides ; Biomarqueurs de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire.
- A. Trousseau : Maladies héréditaires du métabolisme. Marqueurs de pré-éclampsie.
- Bicêtre : Maladies héréditaires du métabolisme et de la reproduction.
- Bichat : Glycosylation des glycoprotéines ; Biochimie métabolique et nutritionnelle de l'adulte, Biomarqueurs de la fonction rénale.
- Beaujon : Marqueurs des pathologies gastro-entérologiques.

- Créteil : Biochimie du globule rouge. Pathologies inflammatoires et néphrocardiométaboliques.
 - **Cochin** : Evaluation biochimique de la dénutrition et des états hypermétaboliques , marqueurs tumoraux.
 - Hôpital Européen Georges Pompidou : oncologie moléculaire (typages des tumeurs et ADN circulant), pharmacogénétique, profils lipidiques dans les maladies cardio-vasculaires
 - Lariboisière : Biomarqueurs de diagnostic et de suivi de traitement des maladies neuropsychiatriques.
 - Louis Mourier : Anomalies de la biosynthèse de l'hème et du fer.
 - Saint-Louis : biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et théranostiques des tumeurs solides notamment cancer du sein (génomique et radiomique) et lymphome (CAR T-cells).
 - Necker : Caractérisation moléculaire des dysglobulinémies, biologie des canalopathies et approches pharmacologiques.
 - P. Brousse : Biomarqueurs génétiques des tumeurs solides, compréhension des mécanismes de tolérance cellulaire et cancérogenèse dans les tumeurs digestives, pulmonaires et gynécologiques.
 - Pitié-Salpêtrière, Sces de Biochimie : Marqueurs des maladies neurométaboliques et neurodégénératives, marqueurs cardiométaboliques et nutritionnels, marqueurs non invasifs de la stéatose et de la fibrose hépatiques, biomarqueurs en oncologie (marqueurs tumoraux et biopsies liquides)
 - **Pitié-Salpêtrière, Sce de Coprologie fonctionnelle** : bilans d'absorption, biomarqueurs fécaux de l'homéostasie intestinale.
 - **R. Debré** : Caractérisations phénotypiques biochimiques et génotypique des maladies héréditaires du métabolisme et les maladies endocriniennes.
 - **St. Antoine** : Physiopathologie hépatique, biochimie du globule rouge, biochimie hormonale, marqueurs de la dénutrition.
 - **Tenon** :Biomarqueurs métaboliques et inflammatoires, biomarqueurs de la pré-éclampsie, biochimie séminale.
- **À venir** : Améliorer la **communication avec les investigateurs**, en relation avec les CRB, pour une meilleure valorisation des tâches réalisées par les laboratoires de biochimie et politique de réinternalisation des examens spécialisés/référents au sein de l'AP-HP.

Effectuer un travail sur une **évaluation précise des surcoûts hospitaliers** liés à la recherche clinique en biochimie avec prise en compte des tâches pré et post-analytiques réalisées aujourd'hui sans valorisation correspondante pour les équipes. Les services doivent bénéficier de retombées financières qui contribueraient à lutter contre l'obsolescence des matériels et ainsi maintenir notre compétitivité, vis-à-vis des autres CHU mais aussi des laboratoires privés. Il faudrait mettre en place des programmes type PHRC centrés sur la biologie afin d'avoir les moyens de développer des biomarqueurs innovants (indispensable à l'heure des RIHN). Tout cela nécessite du personnel et contribue à l'attractivité de nos services pour les jeunes.

Q11. Aspects universitaires de la spécialité

Spécificité AP-HP à gérer en concertation avec les Doyens : **dualité des relations HU** entre Facultés de Médecine et de Pharmacie (Paris 5 et 11)

Le DES BM, vivier des recrutements à venir de biologistes médicaux, permet une mixité totale entre les internes provenant des deux formations initiales en profitant des compétences (en particulier cliniques) des uns et celles (en particulier analytiques) des autres. C'est aussi une source de richesse et de pérennité à l'heure d'une désaffectation regrettable de la biologie par les internes en médecine, à l'inverse des internes en pharmacie.

Q12. Modalités d'évaluation de la pertinence de soins dans la spécialité

La « juste prescription » en biochimie (comme en biologie médicale) est un enjeu majeur médical et économique. En effet, un ajustement des prescriptions est nécessaire pour s'assurer du respect des

bonnes pratiques et des recommandations des sociétés savantes. En pratique, plusieurs préalables sont requis pour avancer sur ce dossier : engagement de l'institution pour une politique de pertinence avec une **responsabilisation** claire des prescripteurs (faire reposer le paradigme de la JP sur les seuls biologistes a été un échec constant et répété à l'APHP), mise en place d'**outils adaptés** et validés (Orbis-Demandes avec module adéquat de contrôle de redondance personnalisable). Dans ce cadre, les biochimistes sont et restent très motivés pour s'engager dans ce projet essentiel. Une réduction de 10 à 15 % des actes prescrits pour les patients hospitalisés est possible au vu des expériences mises en place en France.

Synthèse

Forces et opportunités : La Biochimie est une spécialité biologique transversale et universelle touchant tous les aspects de la Médecine, de la recherche fondamentale par ses aspects métaboliques et structuraux jusqu'à la biochimie des soins critiques au plus proche des équipes soignantes.

Les services et départements de Biochimie de l'AP-HP répondent sur tous ces fronts et sont prêts à s'engager aux côtés des autres biologistes, des cliniciens et de l'institution pour faire face aux défis technologiques d'aujourd'hui et pour saisir les opportunités associées aux bouleversements en cours du système de santé français.

Les services cliniques doivent être plus impliqués dans le coût des examens qu'ils prescrivent. Ce coût pourrait leur être facturé au bénéfice des laboratoires (au moins la part qu'ils perçoivent du titre de la T2A).

Faiblesses et menaces :

Les plans d'efficience touchant les services de Biologie et se succédant année après année ne sont en fait que des plans d'économie.

Ces réductions de moyen s'inscrivent dans le contexte d'une augmentation de notre charge de travail, liée en particulier à l'accréditation obligatoire et à laquelle nous devons consacrer des moyens considérables pour tenir les délais et les objectifs. Et cette accréditation devra être maintenue au-delà de la phase initiale (2020).

Par ailleurs, la mise en place de plates-formes robotisées de haut débit sont considérées comme devant permettre une diminution des besoins en personnel médical. C'est inexact, car les tâches automatisées sont celles de certains personnels techniques, pas celles exercées par les biologistes médicaux. De plus, l'amélioration de l'offre augmente la demande de nos collègues cliniciens, dans un contexte d'augmentation d'activité, en particulier des SAU. Il en découle une augmentation continue de l'activité de biologie médicale et donc de celle de validation et d'interprétation des résultats par les biologistes. De ce point de vue, nous insistons sur le fait que la validation de chaque spécialité doit être réalisée par des biologistes de la spécialité que ce soit sur les plateformes automatisées ou pour la biologie spécialisée afin de garder notre niveau d'expertise et garantir la qualité de nos résultats.

La conséquence de ces plans d'économie est une diminution constante de notre activité de recherche objectivée par une diminution, année après année, du nombre de points SIGAPS générés par nos services. Alors même qu'ils jouent un rôle clé dans les unités de recherche EPST et les structures fédératives (DHU, RHU...).

Finalement, l'institution nous paraît contradictoire dans ses injonctions puisque d'un côté la DRCI/OTTCI nous demande de faire plus d'innovation, la DOMU nous incite régulièrement à fournir des évaluateurs au COFRAC pour les accréditations et, en parallèle, l'administration réduit nos moyens en personnel médical à chaque opportunité.

La révision des effectifs de l'an dernier montre que la Biologie Médicale est ciblée. Ce qui nous interpelle particulièrement est que personne ne se donne le mal de s'inquiéter des conséquences du non-remplacement des praticiens ou de l'absence de renouvellement des contrats de PHC. Ceci a

été particulièrement mal vécu quand des PHC et des Praticiens Attachés ont reçu du jour au lendemain leur non renouvellement de contrat. Comment pouvons-nous construire l'avenir dans ces conditions ? Cela reflète un manifeste désintérêt, une méconnaissance, voire du mépris, vis-à-vis de nos activités. De fait, l'administration ne connaît (et ne veut surtout pas connaître) notre métier et son importance pour le bon fonctionnement de nos hôpitaux.

Nous sommes prêts à réfléchir à de nouvelles organisations dans le cadre des APHP.x, qui généreraient des économies d'échelle, comme nous l'avons toujours fait. Mais si nous voulons mettre fin à certaines organisations dispendieuses qui ne sont pas notre fait, il faudra que chacun prenne ses responsabilités.

Enfin, nous éprouvons une certaine lassitude. Une étude récente, réalisée au plan national par le Syndicat National des Biologistes des Hôpitaux (SNBH) indique que 69 % des biologistes médicaux hospitaliers se déclarent en situation de souffrance ou de mal-être liée au travail. Les raisons les plus citées sont la surcharge de travail (54%, en particulier liée à l'accréditation obligatoire), le sentiment de moins bien faire son travail (49%) et les situations de harcèlement hiérarchique et/ou administratif (42%), autant d'éléments que l'on retrouve systématiquement parmi les signes diagnostiques du syndrome d'épuisement professionnel. Il faut noter que pour 91% des répondants, les conditions d'exercice de leur profession se sont dégradées au cours des dernières années.

Nous sommes donc las de devoir faire toujours plus avec toujours moins de moyens, de devoir travailler avec des appareils le plus souvent vieillissants voire obsolètes, de devoir faire face à leurs nombreuses pannes, intrinsèques ou générées par des défaillances informatiques, sur lesquelles nous n'avons aucune maîtrise.

Nous avons le sentiment d'être en situation d'échec. La loi HPST est passée par là, mais c'est surtout son application qui pose problème. Le système est violent, la parole donnée n'est plus honorée, le dialogue est inexistant.

La leur d'espoir est la mise en place des DMU qui doit rendre la parole aux praticiens et remettre les services au centre. Encore ne faudrait-il pas que ce ne soit pas qu'un simple changement de dénomination, comme on commence à l'entendre.

Plus qu'une réunion qui, très probablement, n'aurait aucune suite, nous vous demandons l'organisation d'une journée de travail/séminaire de réflexion sur l'état et l'évolution de la Biologie, à l'image de ce qui a été fait pour les SAU. Nous sommes également ouvert à un audit externe mais à condition que celui-ci prenne en compte ce que nous apportons à l'institution, pas seulement ce que nous lui coûtions.