

Contribution au plan stratégique médical 2020-2024

Assistance publique – Hôpitaux de Paris

Nom de la spécialité :

Collégiale d'Hématologie Biologique

Principaux rédacteurs :

Pr Florence Cymbalista et Pr Fanny Barna-Marszak, hôpital Avicenne, Bobigny

Pr Pascale Gaussem, hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Pr Frédéric Davi, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Pr Valérie Bardet, hôpital Ambroise Paré, Boulogne

Pr Agnès Veyradier et Pr Virginie Siguret, hôpital Lariboisière, Paris

Dr Emmanuelle de Raucourt, hôpital Beaujon, Clichy

Pr Lydie Da Costa, hôpital Robert Debré, Paris

Pr François Delhommeau, hôpital Saint-Antoine, Paris

Pr Oriane Wagner-Ballon, Vice-Présidente de la Collégiale, hôpital Henri Mondor, Créteil

Pr Nadine Ajzenberg, Présidente de la Collégiale, hôpital Bichat Paris

Q1. Contexte général de la spécialité

L'hématologie biologique est une des spécialités de biologie médicale la plus importante quantitativement avec une forte interaction avec la clinique.

Elle comprend **différentes activités indispensables au diagnostic, au pronostic, au choix thérapeutique** de pathologies hématologiques et également d'autres spécialités :

L'hématologie cellulaire avec la réalisation des myélogrammes, d'adénogrammes et analyse cytologique de divers liquides biologiques.

L'hémostase avec une aide importante au diagnostic des pathologies hémorragiques et thrombotiques et à la gestion des traitements anti-thrombotiques (prévention de la iatrogénie)

Les immunophénotypages permettent de préciser le diagnostic des hémopathies, d'identifier des cibles thérapeutiques et de monitorer le suivi de la maladie résiduelle.

La cytogénétique, incluant le caryotype et l'hybridation *in situ* fluorescente (FISH) qui gardent encore à l'heure actuelle, et probablement encore pour quelques années, une importance majeure dans la prise en charge des hémopathies malignes.

La biologie moléculaire connaît depuis quelques années des bouleversements majeurs avec l'arrivée des techniques de séquençage de nouvelle génération dont les capacités de réalisation dans un cadre hospitalier ne cessent de progresser (panel de gènes, exome, génome). Ces analyses sont désormais indispensables pour la prise en charge des patients à l'heure de la médecine personnalisée.

Ces activités sont développées dans la plupart des laboratoires, avec des spécificités propres à chaque site. Une consultation d'hémostase est également présente sur la plupart des sites.

L'émergence de **plateformes automatisées** permet d'optimiser le rendu des examens courants et urgents. Ces plateformes sont souvent mutualisées avec d'autres activités de biologie médicales (biochimie notamment).

Elles doivent être cependant conçues comme des plateformes multivalentes plutôt que polyvalentes, afin de maintenir une expertise dans la prise en charge des patients, une spécialisation du PM et du PNM en hématologie est indispensable qui permet de maintenir les compétences nécessaires. (cf point Q5)

Au niveau de l'**enseignement**, les structures contribuent à l'encadrement des internes en BM, mais également des externes des 2 formations : médecine et pharmacie.

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

Q2. Évolution épidémiologique des pathologies de la spécialité

L'augmentation du nombre de cas de certaines hémopathies malignes a trois causes principales: une amélioration du diagnostic, un vieillissement de la population et de possibles expositions à des facteurs de risque. L'évolution des outils diagnostiques et des nouvelles thérapeutiques a permis une amélioration de la survie pour certaines pathologies comme la leucémie myéloïde chronique. L'accès aux nouvelles technologies reste un enjeu majeur pour améliorer la survie de certaines hémopathies malignes.

Les pathologies érythrocytaires constitutionnelles ou acquises sont également en augmentation constante et nécessitent une expertise dans la prise en charge de ces pathologies qui est le plus souvent présente uniquement dans nos hôpitaux de l'AP-HP.

Avec le vieillissement de la population, un nombre considérable de patients très âgés traités par antithrombotiques, à la fois à haut risque hémorragique et thrombotique, est à prendre en charge dans des situations d'urgence (accidents hémorragiques, interventions chirurgicales urgentes, AVC...) générant une activité spécialisée de conseils en hémostase croissante.

Le développement de nouvelles thérapeutiques très ciblées en hématologie maligne, en cancérologie en général (inhibiteurs des "checkpoints" immunitaires), dans le traitement des pathologies hémorragiques telle que l'hémophilie ou des pathologies thrombotiques (PTT) nécessite la mise en place de nouveaux outils très performants et spécifiques permettant d'évaluer l'efficacité de ces thérapeutiques.

L'essor des nouvelles thérapeutiques est un enjeu majeur de santé publique et un challenge pour notre discipline dans ce contexte de médecine personnalisée.

Q3. Contexte en matière de démographie médicale

Comme pour la plupart des spécialités biologiques, le **contexte démographique est défavorable** avec un nombre important de départs en retraite d'ici 2025, compensés de façon très partielle par des recrutements de jeunes biologistes hématologues. Il est également difficile d'inciter les internes à s'engager dans une carrière hospitalo-universitaire, car l'investissement personnel nécessaire ne leur semble pas garanti au vu des incertitudes pour trouver un poste futur.

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

Examens urgents et de routine

Les délais de rendus des examens sont excellents comparés à ceux des LBM libéraux surtout en prenant en compte que nous gérons un pourcentage de bilans urgents très élevé comparé à ces derniers. Nous gérons également une forte proportion de bilans très anormaux contrairement aux LBM libéraux, qui nécessitent du temps biologique et des compétences spécialisées afin de garantir une prise en charge optimale des patients dans un dialogue clinico-biologique personnalisé permanent.

Examens de référence/recours

Nous disposons d'un potentiel important de laboratoires de référence dans de nombreuses pathologies comme en témoignent le nombre important de demandes de LBMR déposées en hématologie biologique (34 dossiers déposés soit 18.4% des dossiers déposés par l'AP-HP.).

Nous réalisons des analyses qui ne sont pas effectuées dans le secteur libéral car trop spécialisées, permettant le diagnostic des maladies rares malignes et bénignes de l'hématologie. Ces analyses nécessitent des contraintes pré-analytiques (spécifiques aux examens d'hémostase par exemple), un niveau de technicité analytique important, et également un niveau d'expertise médicale requis pour le post-analytique incluant l'activité de conseil dédiée au clinicien et la prise en charge thérapeutique. Le développement de ces activités s'appuie souvent sur des tests innovants issus de projets menés dans les laboratoires de recherche auxquels sont associés bon nombre d'hématologistes.

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

Une politique de ré-internalisation des examens d'Hématologie serait très efficace 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 volontariste de l'AP-HP en matière de création de centres de prélèvements accessibles pour les patients de l'AP-HP et hors AP-HP, 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-absolument indispensables pour la réalisation de ce projet.

Q5. Modalités d'amélioration de l'attractivité

Pour les patients et les correspondants de ville

Il serait souhaitable d'améliorer les informations auprès des prescripteurs et des préleveurs concernant les conditions de réalisation pré-analytique et les délais de rendu de certains examens spécialisés réalisés par les laboratoires d'Hématologie de l'AP-HP. Une généralisation et une harmonisation des catalogues d'examens

dématérialisés (Viskali), accessibles via des sites internet. L'évolution vers un catalogue unique AP-HP est souhaitable.

Il serait également souhaitable de développer et d'améliorer les **modalités de transmission** des comptes rendus de résultat d'Hématologie au format électronique auprès des patients, des prescripteurs internes et externes : développement de Cyberlab, de MS-Santé, d'Orbis demandes et résultats. Développement du portail patient AP-HP avec accès direct aux comptes rendus Orbis et aux résultats de biologie.

Pour le PM et le PNM des laboratoires

Malgré le regroupement logique des techniques de haut débit sur des plateaux communs de type LRR fonctionnant 24h/24 et 7j/7, il est important à la fois pour le PNM et le PM de garder entière la notion de discipline hématologique. Afin de conserver le haut niveau de compétence présent à l'AP-HP, il est crucial que les personnels (PM et PNM) de jour des services d'hématologie biologique restent spécialisés et ne soient pas contraints à une « polyvalence » transdisciplinaire, source de perte de compétence et d'efficacité, avec parfois des retards diagnostiques. Cette nécessité a été rappelée dans un courrier adressé aux Directeurs Généraux de CHU et aux chefs de Pôle en date du 02/01/2019 par la Commission Biologie de la Société Française d'Hématologie.

L'attractivité des jeunes biologistes pour la discipline repose sur sa grande proximité avec la clinique, leur rôle essentiel dans le diagnostic et le suivi qu'il s'agisse des hémopathies malignes et non malignes, ou des maladies hémorragiques ou thrombotiques et sur les activités universitaires, qu'il s'agisse d'enseignement, de recherche fondamentale ou de recherche translationnelle. Un élément d'attractivité est également la possibilité de promouvoir l'innovation diagnostique, qui s'appuie sur les compétences des personnels qu'il faut maintenir et développer (importance de la formation continue) et sur un environnement propice (proximité des structures de recherche).

La question de **l'obligation d'accréditer 100 % de notre activité** nous met en grande difficulté en raison d'analyses hyper-spécialisées pour lesquelles nous sommes référents, nationalement voire internationalement, sans disponibilité de contrôle de qualité, ni parfois de comparaison possible avec d'autres sites. Pour les analyses qui sont réalisées dans des centres « experts », la participation à des contrôles de qualité internationaux devrait être considérée comme un gage suffisant de qualité.

Q6. Marge de progression du virage ambulatoire

La mise en place d'un circuit spécifique des examens d'hématologie permettra un rendu rapide des résultats avec le développement des outils informatiques ad hoc (ex : Cyberlab) pour que la prise en charge des patients ambulatoires ne soit pas différée.

La revalorisation des consultations d'hématologie demandée également par les cliniciens est indispensable.

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

Développement de **nouveaux marqueurs de diagnostic** précoce des hémopathies, de tests compagnons permettant la mise en place de la médecine personnalisée (cf Q8),

Développement des techniques de biologie moléculaire, de séquençage, de génétique pour le diagnostic en onco-hématologie d'un plus grand nombre de patients : détection de nouveaux marqueurs, analyse de biopsies liquides, prédisposition, diagnostic précoce.

Développement de nouvelles méthodes globales d'étude de la coagulation permettant une amélioration potentielle de la prise en charge de certaines pathologies thrombotiques ou hémorragiques.

Progrès analytiques contribuant à une médecine personnalisée.

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.

Ces innovations vont nécessiter du personnel hautement qualifié. Il est en particulier indispensable que des ingénieurs et des bio-informaticiens soient désormais intégrés dans les équipes hospitalières, car les outils tant techniques qu'analytiques requièrent des compétences spécifiques.

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

Suite au développement des biothérapies, des immunothérapies et globalement de la médecine personnalisée, de nombreux tests compagnons ont été ou sont en cours de développement afin de mieux cibler les patients pouvant bénéficier de telle thérapie ciblée, prédire la réponse et/ou les effets indésirables de ces thérapeutiques.

Le développement de nouveaux tests d'hémostase pour le suivi des patients hémophiles traités par des thérapeutiques innovantes.

La personnalisation de la prise en charge des patients à risque traités par antithrombotiques.

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

Développement de la médecine personnalisée

Innovations technologiques permettant la stratification des patients, l'identification de marqueurs pronostiques et de cibles thérapeutiques, le suivi de la maladie résiduelle, d'identifier les causes de résistance au traitement : séquençage, cytométrie en flux, cytogénétique, bioinformatique.

Assurer le virage de la médecine personnalisée (thérapeutiques ciblées, antithrombotiques, etc).

Simplification et raccourcissement des circuits de prise en charge des examens d'hématologie en améliorant la logistique et l'informatique. Une communication simplifiée des données biologiques entre les laboratoires de tous les hôpitaux de l'APHP et également avec les correspondants hors AP-HP permettrait une meilleure prise en charge du patient.

Q10. Recherche clinique et translationnelle

La recherche clinique et translationnelle en hématologie est très active avec de nombreuses études sur différents thèmes, par exemple:

- La thrombose et le cancer

- Les pathologies hémorragiques constitutionnelles et acquises

- L'identification de nouveaux marqueurs diagnostiques, pronostiques et d'efficacité thérapeutique dans les hémopathies malignes aiguës ou chroniques (panel de mutations avant initiation du traitement, suivi de maladie résiduelle, évolution clonale et mutations de résistance au traitement.

Projets à venir :

Le développement de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles cibles thérapeutiques fera l'objet de projets spécifiques. Les techniques d'analyses unicellulaires (multi-omiques) vont connaître un essor considérable et apporteront un nouvel éclairage sur les systèmes biologiques complexes normaux et pathologiques.

Q11. Aspects universitaires de la spécialité

L'hématologie biologique fait partie du même CNU que l'hématologie clinique : discipline mixte

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 désaffection regrettable de la biologie par les internes en médecine, à l'inverse des internes en pharmacie.

La mise en place de la FST hématologie bioclinique a pour but de former des internes en hématologie clinique à la biologie et inversement. Elle permettra une meilleure formation des cliniciens et des biologistes, permettant une passerelle entre clinique et biologie dans notre discipline mixte.

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

La « juste prescription » en hématologie (comme en biologie médicale) est un enjeu majeur médical et économique. Les hématologistes sont conscients de l'importance de s'engager dans ce projet essentiel.

La responsabilisation des prescripteurs (implication des prescripteurs dans le coût des examens qu'ils prescrivent) et la mise en place d'**outils adaptés** et validés (Orbis-Demandes avec module adéquat de contrôle de redondance personnalisable) est nécessaire pour assurer cette juste prescription.

Synthèse

Forces et opportunités:

-Capacité de répondre aux exigences de l'hématologie de routine. Dans les hôpitaux sans service clinique, les ponctions (myélogrammes, adénogrammes) sont réalisées par les biologistes et cela est très consommateur de temps.

-Proximité avec les équipes de recherche facilitant l'innovation et la recherche clinique et translationnelle

-Excellence dans l'expertise du diagnostic des pathologies hématologiques

-Complémentarité clinico-biologique

-Dialogue important avec les cliniciens

-Spécialité assurant la plupart des consultations d'hémostase.

-L'essor des anticoagulants oraux directs conduit à de nouveaux besoins avec une expertise dans l'interprétation des bilans et la prise en charge de patients complexes (maladies rares, poly-pathologies traitées essentiellement à APHP)

-Implication importante dans la recherche clinique et translationnelle, avec plusieurs unités ou équipes de recherche dirigées par des biologistes hématologues

Faiblesses:

Ressources humaines : très nombreux départs à la retraite du PM prévus jusqu'en 2022 et renouvellement non assuré. PNM en forte tension.

Equipements parfois obsolètes.

Menaces :

Economiques, avec les plans d'efficience touchant les services de biologie et se succédant année après année ne sont en fait que des plans d'économie.

Exigences réglementaires : accréditation prévue à ce jour pour 100% des examens. Arrivée (2022) de la directive européenne régulant l'activité de diagnostic *in vitro* et obligeant le recours quasi systématique à des "kits" commerciaux, ce qui aura certainement un impact économique non négligeable.