

## **RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL SUPRA GH RELATIF AU DEVELOPPEMENT DU NGS A L'APHP**

### **I. Le NGS : définition, complexité, révolution médicale à venir**

#### **1. Le NGS, qu'est-ce c'est ?**

L'ADN (acide désoxyribonucléique) est un type de molécule présente dans toutes les cellules vivantes. Il contient l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme. Transcrit en ARN (acide ribonucléique) messager, lui-même traduit en protéines, il est le support de l'information génétique et de l'hérédité. Cette chaîne d'information contribue à une partie significative du phénotype des individus.

Le séquençage fait référence à la détermination de l'ordre de la succession linéaire des bases contenues dans les différents acides nucléiques (ADN, ARNm, etc.). L'information correspondante est souvent volumineuse. Par exemple, l'ADN humain, double brin, compte environ 3,4 Mds de paires de bases par génome haploïde (gamète) et contient 21000 gènes codant des protéines. Le séquençage des supports de l'information génétique des bactéries, champignons ou des virus est également particulièrement important vis-à-vis de la compréhension des pathologies dont ils sont à l'origine.

On appelle Next Generation Sequencing (NGS), à l'opposé de la technique traditionnelle du séquençage par la méthode dite de Sanger, les technologies récentes qui ont permis de passer une étape décisive en rapidité, en qualité de séquençage. Ce saut technologique important a permis une révolution dans les domaines de la recherche en génétique constitutionnelle et somatique. Par exemple, de nombreuses anomalies génétiques responsables de maladies rares ou de la résistance de certaines tumeurs aux traitements ont pu être identifiées. Rapidement, le NGS a basculé dans l'ère du diagnostic clinique pour un nombre relativement restreint d'indications, dont on prévoit une augmentation significative avec l'avancée de la recherche.

On distingue deux niveaux d'utilisation en diagnostic du NGS :

- D'une part, le NGS moyen/haut débit = correspond à l'analyse de panels de gènes.

L'ensemble des gènes possiblement impliqués dans une maladie donnée sont analysés simultanément. Les fragments de ces gènes sont amplifiés simultanément puis séquencés en parallèle.

Les instruments de séquençage ont un encombrement faible, les réactifs sont coûteux dans un marché captif, et l'analyse bio-informatique et l'interprétation des résultats peuvent être effectués par le biologiste dès lors que la logistique appropriée est disponible au laboratoire (réseau informatique, postes informatiques à haute capacité, moyen de stockage).

- D'autre part, le NGS haut/très haut débit = correspond à l'analyse de l'exome ou du génome entier. Il permet l'analyse de l'exome entier (WES ou Whole Exome Sequencing), qui est le génome codant des protéines (et ne représente à ce titre que 1,5 % du génome entier). Le WES va laisser la place à terme au séquençage du génome entier (WGS ou Whole Genome Sequencing). Le WGS présente en effet l'avantage de détecter des variants d'intérêt médical au sein des régions non-codantes, par exemple en ce qui concerne les séquences déterminant les mécanismes d'épissage.

A noter que la distinction moyen/haut et haut/très haut débit, bien que couramment utilisée, n'a pas semblé être la plus appropriée au groupe de travail. En effet, le groupe préconise plutôt d'opérer une distinction entre un séquençage d'une capacité inférieure à 500kb et un séquençage d'une capacité

supérieure à 500kb (applicable au WES et WGS). C'est le critère retenu dans le cadre de la refonte en cours du référentiel national des actes innovants en Biologie (RIHN) et qui permettra de bénéficier de 3 forfaits différents pour le séquençage < à 500 kb. Le séquençage > 500 kb n'est à ce jour pas financé à l'acte, il correspond encore à un périmètre recherche et n'est pas encore passé en diagnostic. Un émargement du WES/WGS diagnostic sur un des forfaits pour le séquençage <500kb est cependant concevable dans un premier temps.

## 2. Une révolution médicale à venir grâce au NGS

### 2.1. Le NGS permet l'amorce d'une vraie révolution médicale (médecine personnalisée, prédictive)

(Le paragraphe ci-dessous est issu du rapport du Pr Goossens (mai 2015))

Retombée majeure du « Human Genome Project » - un projet initié en 1990, qui a duré 15 ans et qui a coûté près de 3 milliards de dollars pour décrypter le génome d'un individu - le séquençage à haut débit de l'ADN (NGS ou Next Generation Sequencing) est en passe de modifier profondément la médecine. Cette révolution technologique a permis l'émergence d'un nouveau champ disciplinaire, la médecine génomique.

Pour mesurer le progrès accompli en 15 ans, deux chiffres sont éloquentes : en 2015, le séquençage du génome entier ne nécessite que quelques jours et coûte de l'ordre d'un millier d'euros. En 1990, seuls 70 gènes de maladies étaient connus. Aujourd'hui, 3600 sont identifiés comme associés à des maladies mendéliennes, 4000 à des maladies communes et plusieurs centaines sont impliqués dans les mécanismes du cancer. Cette démarche est aujourd'hui l'outil d'exploration de nombreuses maladies dont les causes étaient jusqu'ici inaccessibles, comme, par exemple, celles de la schizophrénie. Elle facilite également l'identification de la combinaison unique des variants génétiques, propre à chaque individu, qui caractérise sa prédisposition aux maladies et les réponses aux traitements. Le NGS est donc aujourd'hui l'un des outils de la « médecine de précision » (médecine personnalisée).

A l'étranger, nombreux sont les pays et les acteurs de poids, qu'ils soient publics ou privés (Google, etc.) qui ont déjà compris l'intérêt majeur du NGS. Le généticien Eric Lander, fondateur du Broad Institute, un des plus puissants centres de recherche sur le génome, affirme que *« grâce à la capacité d'analyse et de corrélation d'énormes populations d'échantillons, nous allons en apprendre autant sur la génétique des maladies que nous en avons appris dans toute l'histoire de la médecine »*.

Avec seulement 100.000 génomes séquencés à ce jour, les chercheurs n'ont pu découvrir qu'un petit nombre de liens entre les mutations génétiques et la probabilité de contracter certaines maladies. Mais la démocratisation de l'analyse génétique promise par les séquenceurs de nouvelle génération, les sociétés de biotechnologie va permettre de lancer des études de masse inédites. Celui d'Illumina est ainsi capable de séquencer 18.000 génomes humains par an avec sa toute dernière machine HiSeq X-Ten machines – vendue 10 millions de dollars pièce.

En Australie, l'Institut Garvan de recherche médicale, a fait l'acquisition du X-Ten, et projette d'analyser en routine des biopsies de cancer avant d'étendre le séquençage à une majorité de patients australiens pour comprendre et réduire les risques personnels de certaines maladies, prévenir les réactions indésirables aux médicaments, anticiper les AVC, les risques génétiques de développer un cancer, un diabète etc.

Les médecins espèrent également mieux adapter leurs thérapies au métabolisme des patients en sachant quels gènes sont impliqués. Les oncologues estiment par exemple qu'ils vont pouvoir administrer des traitements plus efficaces en suivant les évolutions de la maladie pour réagir précisément à de nouvelles mutations ou à des réponses thérapeutiques inadaptées.

Le NGS, au-delà des tumeurs et des maladies rares, concerne potentiellement très rapidement d'autres disciplines comme la microbiologie (microbiome), la psychiatrie, et bien d'autres encore (HLA, pharmacogénétique, etc).

Par exemple, jusqu'en 2009, un seul gène de susceptibilité à la maladie d'Alzheimer avait pu être mis en évidence. Depuis lors, l'arrivée du séquençage à haut débit a permis d'identifier 20 nouveaux gènes d'intérêt. Treize autres mutations génétiques favorisant le développement de la maladie sont également en cours de validation. Elles confirment l'hypothèse d'un dérèglement de la production des protéines bêta-amyloïde et Tau, et ouvre de nouvelles pistes comme l'implication d'une protéine qui code pour le développement de l'iris.

## 2.2. Cette révolution médicale avance à grands pas

Le paradoxe constaté actuellement est le suivant : l'augmentation exponentielle de la performance des équipements est concomitante à la miniaturisation des équipements et à la baisse exponentielle des coûts de séquençage.

Le séquençage d'un génome entier a pris 13 ans et a coûté 3 milliards de dollars au début des années 2000 ; il coûte aujourd'hui 1000 dollars et prend moins de 24h grâce à la machine X-ten d'Illumina. Dans l'avenir, il est probable que l'on puisse réduire encore davantage les coûts avec des équipements de nouvelle génération qui seront de la taille d'une clé USB et qui utiliseront par exemple des capteurs électroniques plutôt que des composants optiques (projet présenté par la société Oxford Nanopore Technologies).

Aux Etats-Unis, le marché du test génétique est estimé à 25 milliards de dollars par an à l'horizon 2021. Ces perspectives juteuses ont lancé dans la course des dizaines d'entrepreneurs prêts à commercialiser sans garde-fous des services personnalisés de diagnostic génétique. La start-up californienne 23andMe est la première à être passée à l'acte. Pour moins de 100 dollars, elle propose un kit pour dresser la cartographie intime de son patrimoine. Son test est limité à l'analyse partielle de seulement 1 million de fragments, mais il génère un rapport de 248 traits personnels de santé. L'offre a suscité une vive polémique outre-Atlantique et une onde de choc dans le secteur des biotechnologies. Ses détracteurs, dont la Food and Drug Administration qui a suspendu son activité dans l'attente d'expertises scientifiques poussées sur la fiabilité des résultats, lui reprochent de vouloir constituer une biobanque de grande valeur à l'insu de ses clients. En outre, cette société a déposé un brevet en 2013 sur un système permettant de sélectionner les donneurs de sperme ou d'ovule en fonction de leur profil génétique. Combiné à celui de la mère ou du père, ce profil fournit des probabilités que l'enfant dispose de certaines caractéristiques. Il ne reste plus alors qu'à choisir le donneur qui correspond le mieux aux volontés du client (non probabilité de développer différents types de cancer, d'avoir une malformation cardiaque ou encore d'être sourd, mais aussi poids, taille, couleur des yeux et des cheveux, traits de personnalité, etc).

La confidentialité des données génétiques et plus généralement la question éthique est au cœur du développement du NGS. Or, cette dimension éthique est actuellement peu prise en compte au niveau international, laissant le champ libre au secteur privé motivé par les gains rapides sur ce marché nouveau.

Le secteur public hospitalo-universitaire a donc un rôle majeur à jouer dans le développement éthique, transparent et qualitatif du NGS dans la médecine de demain.

## 2.3. La France accuse un retard préjudiciable

*Extrait du rapport su Pr M. Goossens - benchmark international :*

Les Etats Unis et la Chine sont actuellement des leaders incontestables du domaine. Les principales entreprises de développement et de fabrication des instruments de séquençage THD sont localisées aux USA (Illumina, Life Technologies) qui a actuellement le monopole du marché des instruments. Le BGI (ancien Beijing Genomics Institute créé en 1999 à Pékin), est l'un des plus grands centres de génomique au monde, et est réputé pour avoir créé la plus grande plate-forme de NGS et de bio-informatique.

La plupart des grands centres médicaux universitaires et privés des Etats Unis utilisent en routine l'analyse NGS. Dans la suite des développements considérables des technologies à haut débit, le Président B. Obama vient de lancer un projet d'ampleur nationale doté de 200M\$ « recherche et développement Big Data » destiné à exploiter, entre autre, les énormes collections de données

numériques engendrées par le NGS, dans le cadre du développement de la médecine personnalisée (precision medicine).

En Europe, la plupart de nos voisins européens (Belgique, Pays-Bas, Grande-Bretagne, Allemagne, Italie, Suisse en particulier) ont intégré ces outils depuis au moins trois ans dans leurs démarches diagnostiques. Dans la plupart des endroits, les laboratoires ou plates-formes sont organisés au niveau régional, desservant la population du territoire environnant :

- les Pays bas ont été les premiers à développer le NGS en recherche et à l'appliquer au diagnostic (Clinical Sequencing), et restent actuellement les leaders du domaine en Europe. Plusieurs centres hospitalo-universitaires pratiquent en routine (2000-3000 tests par an/ centre) les actes de diagnostic qui sont remboursés par les compagnies d'assurance de santé.
- En Angleterre, l'organisation est régionale au sein d'une politique nationale très ambitieuse (100M£) mise en place par le NHS England (National Health Service), en partenariat avec la société Illumina, à travers le « 100 000 Genomes Project ».

La France accuse en la matière un retard d'autant plus préjudiciable que les évolutions sont très rapides et risquent de creuser l'écart entre ceux qui seront entrés dans la course et ceux qui ne se seront pas engagés de manière volontariste dans cette voie. Seuls 2 CHU (Lyon et Lille) ont initié une politique de structuration du NGS qui leur permet de bénéficier d'une plateforme mutualisée.

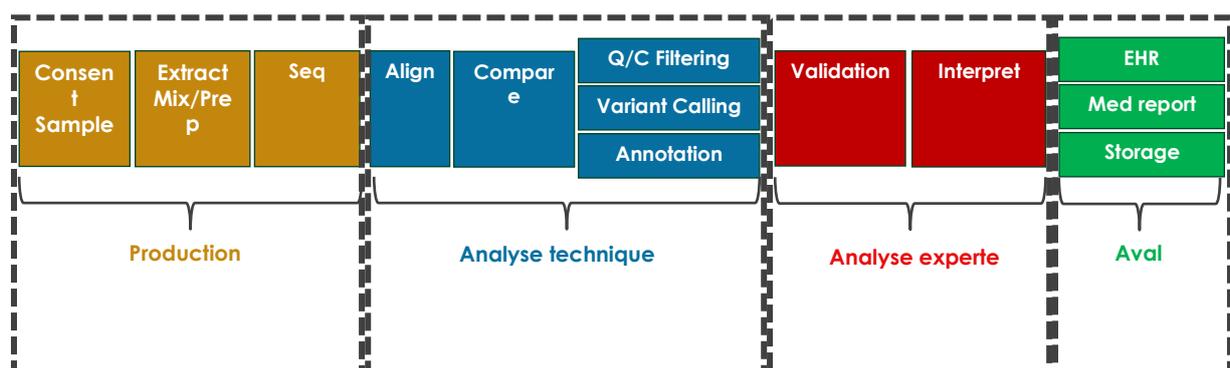
Ce retard peut notamment être expliqué (mais non excusé) par la grande complexité du sujet.

### 3. Le NGS, un sujet complexe à plusieurs égards

Les débats au sein du groupe de travail ont été très denses. Ils ont permis de mettre en lumière toute la complexité du sujet du NGS.

Les facteurs de complexité sont notamment les suivants :

- Les équipements NGS sont en évolution très rapide et constante ; il est difficile de dire si et le cas échéant à quel horizon le NGS deviendra un banal examen de routine.
- La technique-même du séquençage est très complexe, avec plusieurs étapes impondérables y compris en amont et en aval du séquençage. L'étape de l'analyse des données concentre la valeur ajoutée (cf. schéma des étapes nécessaires)



- Le NGS est une technique qui intéresse une multitude d'acteurs (cancérologie, maladies rares, microbiome, pharmacogénétique, psychiatrie, HLA, etc)
- Le coût du NGS, au-delà des annonces liées à un séquençage du génome pour 1000 dollars, reste difficilement mesurable : certes, les prix évoluent rapidement à la baisse, mais il faut tenir compte des coûts des réactifs (qui se stabilisent pour l'exome et diminuent encore pour le génome) ainsi que du temps humain pour l'analyse et le traitement des données ; et ce d'autant que les résultats issus des NGS sont encore à ce jour vérifiés systématiquement via

les méthodes traditionnelles (Sanger) conformément aux recommandations. S'agissant des recettes, elles sont également difficilement mesurables compte tenu des incertitudes dans les modalités de la réforme RIHN en cours (quelles cotations, etc). Par ailleurs le NGS très haut débit > 500 kb n'est pas financé à ce jour en France.

- Le NGS nécessite un environnement (notamment infrastructure informatique) solide.
- Il est difficile d'estimer le besoin médical en NGS dans les prochaines années, tant l'évolution des rapide ; tout pronostic à plus de 5 ans est quasi illusoire, même si tous s'accordent à dire que les besoins seront très importants. Le groupe a néanmoins tenté d'effectuer un état des lieux des besoins médicaux (cf ci-dessous).
- Le NGS soulève des questions éthiques et nécessite la fixation de guidelines de juste prescription.
- La politique nationale est jusqu'à présent peu lisible et peu volontariste sur le très haut débit ; elle est par ailleurs cloisonnée, s'agissant du NGS moyen/haut débit, entre maladies rares d'un côté, et cancer de l'autre. Le premier Ministre a récemment missionné Yves Levy pour conduire une réflexion visant à mettre en place une politique nationale de séquençage à très haut débit.
- Aucun consensus n'existe actuellement en France sur la politique de conservation des données. De nombreuses structures étrangères prennent le parti de supprimer les données brutes, massives, pour ne garder que les données finales (généralement fichier .VCF comprenant les métadonnées permettant de savoir quel pipeline a permis d'y aboutir).

Ces éléments de contexte rappelés, le groupe de travail s'est ensuite attaché à préciser l'état des lieux en ce qui concerne l'APHP et à tenter d'approcher, même si l'exercice est particulièrement difficile, les besoins médicaux sur un court et moyen terme.

## II. Etat des lieux et estimation des besoins médicaux à 5 ans à l'APHP

### 1. Etat des lieux

#### - Parc d'équipements :

On recense aujourd'hui à l'APHP un nombre important de séquenceurs (plus de 25). La plupart de ces équipements ont été financés via des crédits PNMR2 ou sont mis à disposition par les universités.

#### - Activités :

L'activité de séquençage concerne actuellement la recherche (près de 20% des protocoles en cours font appel à du NGS), mais aussi de plus en plus la clinique pour certains laboratoires qui ont démarré dès 2014.

#### - Ressources en bioinformatique :

Les bioinformaticiens sont aussi rares qu'inégalement répartis. En outre, dans la majorité des cas, ils relèvent de certaines universités.

Le groupe a réalisé un sondage auprès des laboratoires pour recueillir le nombre de bioinformaticiens :

	nb de GH	HU	APHP		Université		Total
<i>profil</i>			<i>ingénieur</i>	<i>ch. de mission</i>	<i>ingénieur</i>	<i>PU</i>	
génétique constit	7	0,5	4	2	3,5	1	<b>11</b>
génétique somatique oncologie	7		1	1	5,5	1	<b>8,5</b>
Total		0,5	5	3	9	2	19,5

statuts: CDI, CDD précaires, titulaires

Soit un total de 19,5 bioinformaticiens dont 11 non APHP. 5 GH ne disposent d'aucun bioinformaticien et 3 n'en disposeraient pas si les universités concernées n'avait pas financé le poste.

A noter la présence d'une plateforme sur Imagine (JP Jais, P. Nitschke) qui bénéficie aux GH NCK, CCH et EGP pour la génétique constitutionnelle et la génétique somatique, ainsi qu'une plateforme Saint-Louis/IUH- Robert Debré - Avicenne bénéficiant pour la génétique somatique à ces 3 GH et comportant 4 bioinformaticiens (intégrés au tableau ci-dessus).

Pour mémoire, le rapport Big data – besoins à court terme piloté par la DOMU et ayant rendu ses conclusions fin 2014, ont recensé un besoin immédiat dans les GH de 20 bioinformaticiens supplémentaires pour amorcer le passage en clinique du NGS et développer l'effort de recherche.

Enfin, un benchmark effectué par le Pr Goossens auprès des autres CHU fait état de plateformes de bioinformatique réunissant parfois 6 ETP (CHU de Lyon), 12 ingénieurs (CHU de Lille), voire plus de 20 pour l'Institut Curie.

- Besoins en stockage : Le rapport du GT Big data a permis de mettre en évidence un besoin urgent en stockage lié au développement du NGS d'environ 300 To /an à politique de conservation inchangée
- Soutien des universités inégal : qu'il s'agisse de la mise à disposition des équipements NGS ou de contrats de bioinformaticiens, les universités ont à ce jour des politiques très contrastées.
- financement du NGS :

A ce jour pour la génétique constitutionnelle, deux sources de financements sont cumulées (données annuelles) :

- ✚ d'une part, les MIG destinées à financer les coûts de structure : MIG laboratoire de génétique, oncogénétique. Cette MIG va être remodelée l'an prochain, a priori sans que l'enveloppe globale soit affectée (41M€),
- ✚ d'autre part, la MIG Hors Nomenclature (95M€),

S'agissant de la MIG HN, la DGOS a sollicité il y a deux ans les sociétés savantes dans le cadre du projet de refonte du référentiel de Montpellier. L'objet de la réforme est de permettre et de garantir un financement adéquat de l'innovation en biologie avec un système évolutif.

La réforme n'est pas encore sortie à ce jour, néanmoins on en connaît les contours. La DGOS a en effet repris les recommandations de l'ANPGM qui a travaillé sur la suppression des « briques » du référentiel de Montpellier actuel et leur regroupement sous la forme de 3 forfaits globaux :

- Un forfait FG1 pour le NGS de 0 à 20 kilobases (proposition de cotation : BHN 2400, analyse + interprétation),
- Un forfait FG2 pour le NGS de 20 à 100 kb (proposition de cotation : BHN 5200, analyse + interprétation),
- Un forfait FG3 pour le NGS de 100 à 500 kb (proposition de cotation : BHN 7500, analyse + interprétation).

Des critères (couverture de 100%, profondeur de lecture de 30X, et respect de l'arbre décisionnel (non encore rédigé par l'ANPGM)) ont en outre été proposés pour éviter l'inflation.

A noter que l'ANPGM avait proposé un 4ème forfait FG4 pour le NGS > 500 kb (correspondant au très haut débit) coté à BHN 12 000. La DGOS n'a malheureusement pas retenu cette proposition, alors même que la mise en place d'une stratégie pour le très haut débit à l'APHP nécessiterait l'inscription de cet acte (NB : il sera toujours possible de demander annuellement l'inscription de nouveaux actes dans le référentiel).

La génétique somatique bénéficie quant à elle de financements INCa et de la MIG HN. Elle pourra se caler sur les forfaits décrits ci-dessus le cas échéant avec les adaptations qui seraient nécessaires.

Enfin, la réforme du RIHN interdira la facturation en sus des recettes MIG HN déjà perçues. Les participants conviennent que la suppression de la facturation inter APHP (Prestations Inter Établissements) est nécessaire si on veut encourager le développement du supra GH et est rendue évidente par cette réforme.

## **2. Recensement des besoins médicaux à 5 ans**

Le recensement des besoins médicaux, si nécessaire soit-il, n'en est pas moins très difficile compte tenu de l'évolution très rapide des techniques, des coûts, et des indications.

Le groupe de travail a tenté de recenser les besoins par discipline dans les 5 ans à venir :

### 2.1. Pour le constitutionnel

1/6ème de l'activité 2014 est déjà passée au NGS (avec vérification systématique via les méthodes traditionnelles). Le développement du NGS va permettre de résorber dès 2015 le retard 2014 et devrait également créer dans les 5 prochaines années un appel d'air (résultat rendu plus rapidement, augmentation des prescriptions liée à un élargissement probable du champ des indications). Pour autant le volume de patients atteints de maladies rares resterait stable.

Les besoins en constitutionnel sont et seront dans les 5 ans essentiellement liés à l'exploration de panels de gènes, pour les cas index uniquement, étant précisé que certaines maladies resteront hors NGS.

Les besoins en WES (whole exome sequencing) seront limités à certaines maladies (pas d'intérêt de passer en WES pour l'ensemble des maladies).

Les besoins en WGS (whole genome sequencing) seront limités aux situations pour lesquelles le WES n'a pas fonctionné (couverture du réactif insuffisante, etc). Les indications du WGS en constitutionnel ne font pas encore consensus.

Par ailleurs le développement du WES et du WGS soulèvent la question du traitement des incidentalomes en génétique (découverte fortuite d'une mutation initialement non recherchée). A l'inverse de l'imagerie où lorsque l'incidentalome est découvert, le caractère pathologique est souvent avéré, en génétique il est plus difficile de déterminer si le variant est potentiellement pathogène. La dimension éthique de cette question est à prendre en compte.

Estimation potentiel 2015-2019 tout NGS confondus (sous toutes réserves compte tenu des précautions de lecture rappelées plus haut) : 50 000 cas index par an en NGS (le choix du panel de gène, de WES ou de WGS évoluera encore en fonction du phénotype et du coût). Il est estimé qu'une partie des panels vont être substitués par du WES pour des raisons de coût et de standardisation.

### 2.2. Pour la cytogénétique

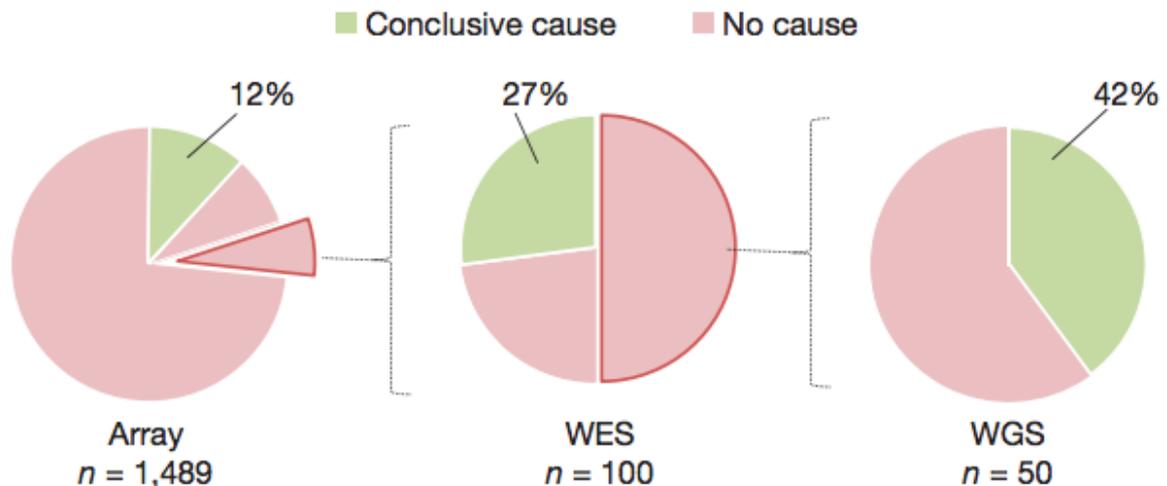
La CGH Array restera utilisée en première intention au moins dans les 5 ans à venir. Le NGS sera réservé, via une analyse de panel de gènes, aux cas où un résultat normal est donné via la CGH (soit 85% des cas).

La projection des besoins par an est stable compte tenu du volume de patients qui évolue peu. Les besoins sont à majorer probablement compte tenu des recherches qui seront à effectuer sur les parents et en cas d'élargissement des indications (exemple dépistage prénatal non invasif).

La technique de la CGH Array est dorénavant stabilisée/en routine, ce qui rend inutile l'intervention d'un bioinformaticien dans l'analyse des données.

Approche quantitative :

- DPNI : 2000 à 8000/an selon le seuil qui va être déterminé par le ministère de la santé
- Deuxième ligne d'examens après ACPA devant une ID avec malformations et des troubles neuropsychiatriques : compte tenu des publications récentes sur le sujet (cf. graphiques ci-dessous), la préférence pour le WGS dans les années futures est à privilégier. Potentiel : 3500 NGS par an sur la base de l'activité actuelle des centres de l'APHP.



C. Gilissen et al. 2014

Proposition organisationnelle avancée au sein du groupe : regrouper les activités de CGH autour des centres de pédiatrie de l'APHP afin de disposer d'une force de frappe vis-à-vis du privé (l'acte devant prochainement passer à la nomenclature ; risque de concurrence forte de la part du secteur libéral). Le groupe souligne en effet l'importance du regroupement autour de centres forts qui maîtrisent la totalité du process et où le dialogue entre biologistes et cliniciens définit les bonnes indications.

Cette restructuration des laboratoires de génétique constitutionnelle pourrait s'appuyer sur le développement de la technologie NGS qui est mutualisable pour des anomalies géniques et génomiques. Elle pourrait se traduire par le regroupement des deux types de laboratoires et le regroupement des compétences des biologistes autour des centres de génétique clinique.

### 2.3. Pour le somatique

A ce jour l'activité NGS se développe via des panels ciblés. Les délais de rendus doivent être impérativement courts (inférieur à 3 semaines). L'activité en génétique somatique, à l'inverse de la génétique constitutionnelle pour laquelle la finalité clinique est prépondérante, se situe à ce jour à mi-chemin entre activité de recherche et activité clinique.

L'essentiel du besoin en NGS dans les 5 années à venir concernera le WES, qui remplacera probablement l'analyse de panels ciblés. Plusieurs hypothèses ont été présentées au groupe, selon la population prise en compte (critère de l'âge, nouveaux patients métastatiques seuls etc.) ou selon le nombre d'examens qui seront nécessaires (1 exome par an, 2 exomes par an, voir 3). Quelle que soit l'hypothèse prise en compte, il apparaît que les besoins en volume seront importants pour le WES, ce qui rend sans doute nécessaire une réflexion sur le regroupement des laboratoires au sein de la plateforme Oncomolpath.

Enfin, une réactivité sera nécessaire quant à l'impact des nouveaux traitements.

En terme quantitatif, l'approche en volume peut être approchée selon deux hypothèses basées sur les critères suivants :

- nombre de décès par cancer,
- nombre de décès par cancer avant 75 ans,
- estimation de la population Ile-de-France représentant 20% de la population française avec une distribution d'âge comparable à la moyenne française,
- l'incidence (nb de nouveaux cas métastatiques) pris en charge chaque année par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.

Sur cette base, si l'on retient l'hypothèse d'une plateforme APHP à vocation régionale, les besoins sont de :

- en 1ère hypothèse, réalisation d'exomes pour tous les patients métastatiques de moins de 75 ans → besoins approchés à 30 000 exomes par an,
- en 2ème hypothèse, réalisation d'exomes sur une partie des patients métastatiques une fois au cours de la maladie → besoins approchés entre 2 600 et 8 000 exomes par an,

#### 2.4. Pour le HLA

Aujourd'hui les sites concernés sont SLS, PSL, NCK et RDB. 20% de l'activité nécessite un accès au NGS (1 panel, mais augmentation probable du nombre de panel dans les prochaines années). Besoin en NGS limité.

#### 2.5. Pour la microbiologie

Pour l'instant l'activité NGS concerne majoritairement la recherche mais le potentiel de croissance apparaît très important à court terme en diagnostic. Qu'il s'agisse de bactéries, champignons, parasites ou virus, le séquençage permet de déterminer le génotype, de rechercher des mutations de résistance, de rechercher les gènes à l'origine de la pathogénèse. Le séquençage NGS permet également d'identifier des pathogènes rares parfois peu cultivables, notamment chez des patients ayant déjà reçu un traitement anti-infectieux ou des patients immunodéprimés susceptibles de développer des infections opportunistes. L'étude, via le séquençage de l'ARN, des niveaux d'expression de certains gènes, permet également de mieux aborder les mécanismes à l'origine des pathologies.

L'enjeu de la microbiologie en terme de santé publique est majeur (maladies infectieuses, maladies inflammatoires de l'intestin, santé mentale, métabolisme, etc.).

#### 2.6. Pour la psychiatrie

A ce jour, l'activité NGS ne concerne que la recherche mais le potentiel de croissance apparaît très important à court terme ou moyen terme si les travaux de recherche sont concluants. L'enjeu en termes de santé publique est majeur.

#### 2.7. Pour la pharmacogénétique

Les besoins à court terme paraissent limités.

Ces besoins médicaux étant identifiés, le groupe a souhaité identifier les leviers et les risques liés à la mise en œuvre d'une politique de développement volontariste du NGS à l'APHP.

### III. Enjeux, risques et opportunités stratégiques pour l'APHP liés à la définition d'une politique supra GH du NGS

#### 1. Enjeux

Au-delà de l'intérêt médical du NGS développé précédemment et des besoins médicaux que le groupe a tenté d'approcher, il apparaît évident que l'APHP ne peut pas passer à côté du NGS :

- il est essentiel de répondre à l'attente forte des biologistes qui ont le sentiment d'avoir du trouver des solutions de « bricolage » sans soutien institutionnel jusqu'à ce jour ni politique volontariste structurée au niveau de l'APHP,
- il est nécessaire de prendre en compte le fait que les GH sont à ce jour à des niveaux d'avancée très différents s'agissant du NGS : certains le mettent déjà en application en diagnostic au sein de leurs laboratoires, d'autres pas encore, quand d'autres (une minorité) ne disposent pas du tout d'accès à un NGS. La politique de l'APHP devra donc tirer les GH en retard vers le haut, tout en permettant aux GH déjà en avance de consolider leur dynamique.
- il est indispensable de conserver et développer la maîtrise de notre expertise sur l'analyse de la donnée.
- L'enjeu d'adaptabilité et de réactivité de l'Institution s'agissant d'une technique en mutation permanente. Or la lourdeur de l'APHP peut être un frein.
- L'enjeu plus général est pour l'APHP de développer la recherche autour du NGS pour faire de l'APHP le pionnier en France sur le NGS très haut débit (>500 kb), et d'encourager le passage en diagnostic rapide pour le NGS < 500 kb.
- disposer de bioinformaticiens formés, motivés, fidélisés, ce qui nécessite un plan d'action volontariste.
- Garantir une politique de formation spécifique pour les biologistes

#### 2. Risques

En effet, les risques d'échec sont bien réels :

- risque de cloisonnement par disciplines (cancer, maladies rares, etc.) rendant inopérante toute stratégie globale pourtant nécessaire, alors même que les technologies de NGS sont transdisciplinaires et qu'une plateforme peut parfaitement être mutualisée entre tous les acteurs concernés en termes de disciplines, qu'il s'agisse de cliniciens ou de chercheurs,
- difficultés inhérentes au supra GH : nécessité de surmonter les concurrences inter GH (aspects financiers PIE, recherche, image) et d'intégrer l'impact des politiques des universités,
- lourdeurs inhérentes à la taille de l'APHP : risque que les préconisations formulées par le groupe ne voient pas le jour avant plusieurs années

Enfin, le groupe souhaite faire part de son inquiétude s'agissant d'un pré-requis indispensable au développement du NGS, et qui a trait à l'architecture informatique et réseau. A ce jour, l'architecture en place ne permet pas de traiter, transférer et gérer les données massives issues des séquenceurs. Plusieurs laboratoires sont contraints à transiter par des réseaux extérieurs (Inserm etc) pour accéder à leurs propres données.

### 3. Opportunités

Le groupe a mis en avant les leviers suivants :

- Volonté des biologistes et volonté institutionnelle,
- Recherche de financements : opportunités PIA Equipex, autres financements à chercher,
- Financements : opportunité réforme du RIHN (3 forfaits proposés par l'ANPGM) ; mais risque si DGOS n'inscrit pas le très haut débit dans le RIHN (FG4),
- Projet de collaboration avec IntegraGen avec qui des contacts ont été pris.

### IV. Propositions d'orientations stratégiques

Le groupe souhaite formuler les préconisations suivantes en vue de la mise en place d'une vraie politique institutionnelle relative au NGS à l'APHP.

#### 1. Action 1 : Mise en place d'une cellule mutualisée d'expertise en bioinformatique :

Cette cellule aurait pour mission de répondre aux demandes émanant des GH s'agissant de l'analyse bioinformatique des données NGS, et plus particulièrement :

✚ En missions générales, de :

- ✓ Créer une infrastructure centralisée d'analyse des données brutes de séquençage
- ✓ Rendre accessibles aux GH ces données à tout moment
- ✓ Créer une librairie de logiciels et de paramétrages avec les GH, avec l'objectif d'une convergence à moyen terme
- ✓ Créer une base de variants AP-HP avec les biologistes, avec une gestion des habilitations adéquate
- ✓ Veille et formation sur les outils/compétences ainsi qu'une gestion RH spécifique

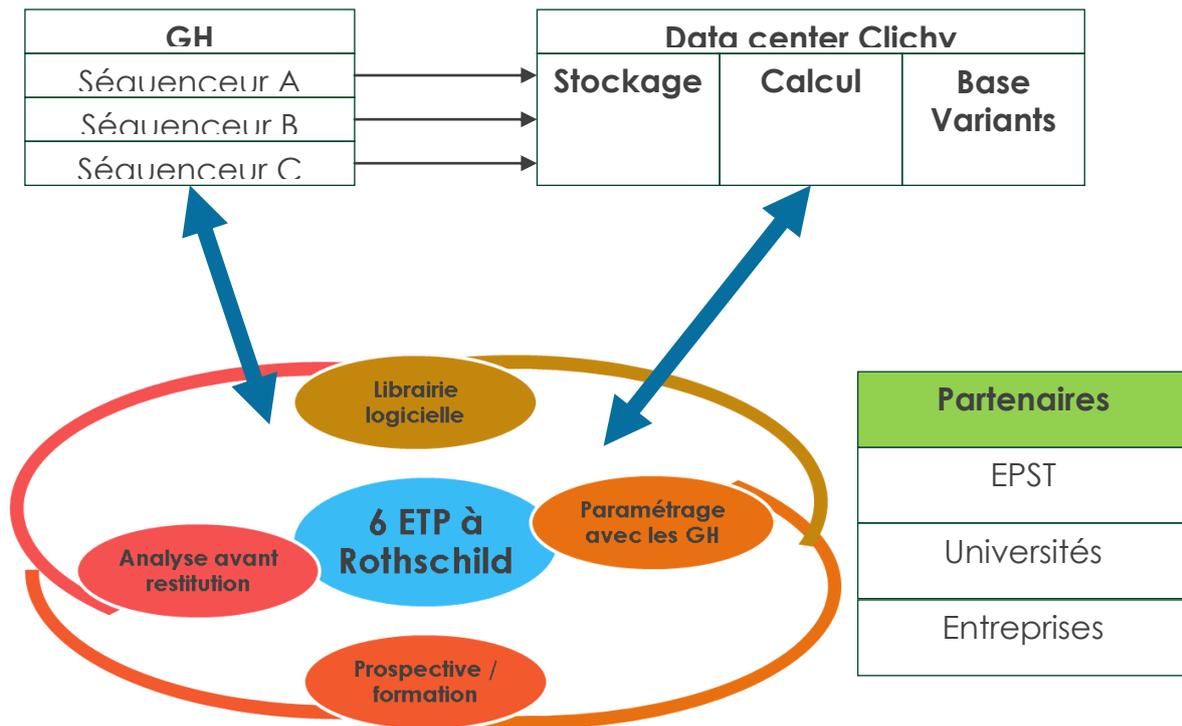
✚ En missions spécifiques vis-à-vis des GH, de :

- ✓ Rendre les données génétiques traitées (clinique/recherche, toutes spécialités, dans les délais impartis, avec la qualité attendue),
- ✓ Aider/appuyer aux GH, quel que soit leur avancement,
- ✓ Animer un réseau AP-HP, en lien avec les partenaires (EPST, Universités, Entreprises, etc.).

La localisation de cette cellule doit être neutre pour éviter tout risque d' »accaparement » par un site.

Le campus informatique de la DSI « Picpus » sur le site de Rotschild dispose pour cela des qualités requises :

- Position centrale
- Proximité des autres équipes informatiques
- Disponibilité immédiate d'un premier espace de 300m2
- Positionnement supra-GH



12

Pré-requis à faire apparaître dans le cahier des charges :

- régler le problème du « dernier kilomètre » est une priorité → travaux de câblage immédiat à réaliser pour 6 GH ne disposant pas d'un câblage réseau des séquenceurs en « catégorie 6 »,
- la plateforme ne doit pas se borner à faire de la prestation de service mais doit être en capacité de faire du développement, elle doit être ouverte à la recherche – liens avec Universités, instituts, entreprises, etc,
- la cellule centrale est mobilisée à la carte, sur demande des GH, afin de prendre en compte les besoins différents dans les GH compte tenu de leur niveau d'avancée très variable. De ce fait, les 6 ETP ne doivent pas être pris sur les effectifs existants dans les laboratoires,
- la plateforme doit démarrer rapidement au risque que le projet s'enlise et ne voit jamais le jour.

Mise en œuvre souhaitée : 1<sup>er</sup> semestre 2016, d'abord au niveau de la création d'une mutualisation du stockage des données, chantier lancé avant l'été

## 2. Action 2 : mise en place d'un partenariat avec IntegraGen (pour l'exome et le génome le très haut débit uniquement) pour la recherche

Ce partenariat ne concernera que les projets de recherche. Il permettra de répondre à l'ensemble des besoins des cliniciens, sur demande/à la carte, avec une réactivité forte. Ce partenariat peut être ouvert aux partenaires institutionnels (universités, Inserm, etc).

Date souhaitée : 1<sup>er</sup> janvier 2016

A noter que la mise en place rapide de ce partenariat pour accompagner nos besoins actuels peut s'effectuer indépendamment des conclusions de la mission confiée par le Premier Ministre à Yves Levy. En effet, en cas de mise en place d'un projet de plateforme nationale (projet déjà maintes fois reporté), il sera toujours temps de choisir de rejoindre cette plateforme lorsqu'elle sera opérationnelle et que sa montée en charge aura déjà permis de répondre aux besoins des CHU de Province, ou à

l'inverse de conserver s'il donne toute satisfaction le partenariat que l'APHP aura entamé avec IntegraGen.

### **3. Action 3 : Programme de fidélisation des bioinformaticiens**

Il est en effet indispensable tant pour accompagner les bioinformaticiens déjà présents dans les GH que la mise en place de la cellule centrale d'analyse bioinformatique, de mettre en place une politique concrète :

- d'harmonisation entre les GH et d'élévation significative des niveaux de rémunération de ces profils rares (primes de technicité pour titulaires ou contractuels + salaire en cas de contrat),
- de fidélisation via la planification de postes au concours ; par ailleurs les épreuves du concours d'ingénieur ne sont pas adaptées à ces profils,
- de profil de carrière (faire monter en compétence des techniciens de laboratoire) via le financement FIR d'actions de conversion (aucun coût pour l'APHP).

Ce programme de fidélisation doit s'accompagner d'un programme général de formation (cf. III1). Ces programmes de formations institutionnelles concerneraient les bioinformaticiens, mais aussi les biologistes et techniciens impliqués dans le NGS, quelle que soit leur spécialité.

### **4. Action 4 : validation fonctionnelle**

Cette action est jugée moins prioritaire que les actions 1 à 3 ci-dessus, aussi elle pourra être mise en œuvre dans un second temps. Néanmoins, le groupe souhaite souligner l'intérêt d'une action visant à améliorer la connaissance des variants inconnus et du diagnostic. Cette dimension est actuellement insuffisamment prise en compte en France et à l'étranger car elle est peu valorisée (pas d'enjeu de recherche notamment).

### **5. Action 5 : optimisation de la prescription autour du séquençage et mise en place d'un dialogue médico-administratif régulier pour anticiper les évolutions technologiques et médicales**

Cette action consiste en la diffusion et le partage d'information, à organiser en intra APHP en cas de recommandations de sociétés savantes (ANPGM etc), Inca, ou tout autre organisme. Lien avec les filières (maladies rares etc). Si nécessaire, un comité ou un groupe réunissant cliniciens et biologistes pourrait se réunir en tant que de besoin. Dimension éthique, technologique, médicale.

### **6. Action 6 : mettre en place un COPIL décisionnel**

Ce COPIL décisionnel à haut niveau (SG voire DG, DOMU, DSI, représentants de la communauté médicale productrice et utilisatrice du séquençage) serait en charge du suivi de la mise en œuvre des actions préconisées ci-dessus. Le groupe souhaite en effet un portage institutionnel fort et réactif sur ce sujet majeur pour les années à venir.

Telles sont les propositions que souhaite porter le groupe à la connaissance de l'Institution.

## ANNEXE : Composition du groupe de travail

Pr J-C Alvarez, GH HUPIFO  
Pr S Amselem, GH HUEP  
R Beaufret, conseiller technique DG  
J Bendaira, DOMU, référente DOMU  
E Benmansour, GH PSL-CFX  
Pr C Boileau, GH HUPNVS, référent CME  
Pr J Cadranet, GH HUEP  
Pr S Caillat-Zucman, GH RDB  
A Collin, CCS SI Patient  
Pr de Crémoux, GH SLS-LRB  
C. Daniel, CCS-SI Patient  
F Dardel, Université Paris-Descartes  
V-N Delpech, GH NCK, pilote du groupe  
Pr M Delpech, GH HUPC, référent CME  
F Favrel-Feuillade, DRCD  
Pr B. Funalot, GH HMN  
Pr M Goossens, GH HUPC  
R Guihéneuf, DEFIP  
Pr P. Laurent-Puig, GH HUPO  
Pr E Le Guern, collégiale génétique, GH PSL  
Pr Anne Mantel, GH HUPS  
Pr C. Poyart, GH CCH  
N Rheims, DOMU  
Pr O Schischmanoff, GH HUPSSD  
Pr Luis Texeira, GH SLS-LRB  
Pr M Vidaud, GH HUPC  
Pr M Vekemans, GH NCK