Contribution de l'Intercollégiale de biologie au plan stratégique médical 2020-2024

Assistance publique – Hôpitaux de Paris

La liste des principaux rédacteurs de ce document est donnée en annexe 1.

1. Contexte général de la discipline et de ses spécialités

Toutes les spécialités de biologie médicale ont en commun :

- de réaliser des examens courants, spécialisés, très spécialisés, référents au niveau régional, national, voire international. Ces activités sont en phase avec les priorités affichées par les différents GH.
- d'avoir une activité de recherche de très haut niveau comme en témoignent les récents prix Nobel attribués à des biologistes médicaux. La Biologie a contribué fortement aux grandes avancées thérapeutiques récentes. Elle rapporte 30% des points SIGAPS de l'Institution, des brevets dans le domaine du diagnostic et de la thérapeutique et beaucoup d'entre nous sommes directeurs d'unités ou d'équipes labellisées.
 - d'avoir un DES commun (excepté pour la Physiologie) relevant à la fois des facultés de Médecine et de Pharmacie
- le fait de voir leur activité augmenter régulièrement, en rapport avec :
 - Pour les disciplines microbiologiques :
 - Augmentation croissante du nombre de patients immunodéprimés /développement de l'immunothérapie
 - Émergence de nouveaux pathogènes et augmentation des infections nosocomiales
 - Développement de la résistance bactérienne et antivirale
 - Le vieillissement de la population pour la Biologie de la Reproduction (BdR) (baisse de la fertilité), la Biochimie (dénutrition), l'Immunologie (dysimmunité) et la Génétique (cancers, m. neurodégénératives...).
 - Les traitements médicamenteux, de plus en plus personnalisés (Pharmacologie)
 - Les modifications organisationnelles avec le virage tout ambulatoire, l'augmentation du recrutement des SAU et des pathologies chroniques.
- d'être soumises à l'accréditation : la Biologie doit 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. chapitre 5).

Certaines ont en commun le fait qu'elles :

- traitent de grands volumes d'activité (Biochimie, Hématologie et bactériologie) automatisée ou non. La possibilité d'automatiser des examens très prescrits a entraîné l'émergence de platesformes automatisées (avec des gouvernances très variables d'un site à l'autre).
- traitent surtout des examens peu ou pas automatisables. Cela rend nécessaire un investissement important en PNM et équipements lourds, et donc couteux, auxquels s'ajoute un temps de formation des praticiens aux techniques mises en œuvre qui ne sont pas enseignées dans les écoles.

sont des disciplines mixtes, la mixité pouvant s'exercer au sein d'un même service (e.g. consultation d'Hémostase, de Cytogénétique, Génétique, Physiologie) ou en complément d'un service clinique (ex : BdR, Génétique, Immunologie, Pharmacologie) et/ou, au plan universitaire, dans la même section CNU.

Chaque spécialité a des spécificités. Notons en particulier que :

La **Biochimie** interagit avec un très grand nombre de spécialités médicales et chirurgicales. Elle a connu ces dernières années de profondes mutations organisationnelles avec en particulier une forte implication dans :

- les plateformes technologiques : plateformes multidisciplinaires de biologie générale et d'urgence, de biologie moléculaire (génétique constitutionnelle [maladies rares] et somatique [cancer]), de spectrométrie de masse, d'immunoanalyse et de radio-immunologie.
- les dispositifs au lit du malade (i.e. biologie délocalisée)

A côté des activés de routine, les services et départements de Biochimie réalisent plusieurs types d'activités spécialisées qui sont à la base de l'évolution vers une médecine de précision notamment moléculaire ::

- Biochimie spécialisée : métabolique, hormonale, moléculaire, tumorale, nutritionnelle etc.
- Suivi thérapeutique (en l'absence de structure de pharmacologie sur le site)

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. Les risques associés concernent une perte de la relation clinico-biologique 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 vis-à-vis de leur propre santé notamment pour assurer le suivi des maladies chroniques (ex : diabète).

La Biologie de la Reproduction (BdR) est une spécialité biologique récente. Son champ d'activité, initialement centré sur l'exploration de la fertilité masculine, sa préservation ainsi que l'organisation du don de sperme, s'est étendu à la prise en charge de l'infertilité du couple. L'évolution des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) pose des problèmes éthiques : médecine embryonnaire, explosion des diagnostics génétiques avant la conception ou sur l'embryon et levée de l'anonymat des donneurs.

Actuellement, l'AMP a pour objectif principal de remédier à l'infertilité d'un couple. Elle peut aussi être mise en œuvre pour éviter la transmission d'une maladie génétique ou virale. Enfin, le BdR doit faire face à l'augmentation régulière de l'âge du désir d'enfant chez les femmes. La révision actuelle de la loi de Bioéthique va modifier les contours de cette prise en charge et les centres d'AMP, notamment dans les hôpitaux publics, devront faire face à de nouvelles demandes.

La BdR doit répondre à de nombreuses contraintes réglementaires, qui nécessitent un investissement humain et technique important (exemples : surveillance 24/24 des incubateurs de culture embryonnaire et des cuves de stockage de gamètes, embryons et tissus germinaux cryoconservés ou dispositifs de traçabilité d'identito-vigilance).

Les différentes activités d'AMP sont soumises à autorisation d'exercice par l'Agence Régionale de

Santé (ARS) et par l'Agence de la Biomédecine (ABM).

La cytogénétique médicale a pour objet l'étude des anomalies chromosomiques. On distingue la cytogénétique constitutionnelle de la cytogénétique du cancer. Ces sous-spécialités sont pratiquées par des équipes différentes et interagissent avec des médecins de disciplines différentes. En pathologies constitutionnelles, les principales techniques utilisées correspondent à des études globales et ciblées du génome. On peut distinguer:

- le caryotype, technique d'étude globale des chromosomes nécessitant des cultures cellulaires et une analyse au microscope (étude morphologique des chromosomes). C'est la seule technique utilisée pour la recherche des anomalies chromosomiques équilibrées dans les troubles de la reproduction et en cas de suspicion d'anomalies en mosaïque (syndrome de Turner et apparentés). Le caryotype hématologique permet, d'une part, une vision globale du génome et, d'autre part, la possibilité de détecter dans la même analyse des anomalies chromosomiques de nombre (gains, pertes) et de structure (translocations, inversions, ...). Il existe des anomalies encore difficiles à voir/interpréter avec les autres techniques récentes comme le séquençage haut débit.

A titre d'exemples : i. pour le diagnostic, la présence de certaines anomalies chromosomiques affirme le diagnostic de MDS, en dehors de tout signe morphologique au myélogramme : la délétion d'une partie du bras long du chromosome 5 est aisément détectable par le caryotype ; ii. pour le pronostic, le score cytogénétique international pour les MDS repose sur le caryotype ; iii. pour le traitement, la délétion du bras court du chromosome 17 dans la LLC est recherchée obligatoirement pour orienter le choix thérapeutique.

- l'Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA), technique d'étude globale du génome permettant de détecter des variations de structures déséquilibrées (c'est-à-dire entrainant une perte ou un gain de matériel chromosomique). L'ACPA a permis un changement de paradigme grâce son pouvoir de résolution (détection d'anomalies non visibles sur le caryotype) et à la caractérisation au niveau moléculaire des anomalies identifiées.
- l'Hybridation *in situ* fluorescente ou FISH, technique d'étude ciblée du génome. La FISH reste l'examen le plus sensible à l'heure actuelle pour détecter des gains ou des pertes de matériel chromosomique. Les techniques de caryotype et de FISH restent indispensables pour comprendre le mécanisme des anomalies chromosomiques identifiées par ACPA et ainsi proposer un conseil génétique. La FISH garde une importance majeure dans la prise en charge des hémopathies malignes. Le Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique a récemment mis à jour ses recommandations concernant les examens obligatoires ou recommandés selon les pathologies, confirmant le caractère obligatoire du caryotype et/ou de la FISH pour la prise en charge de plusieurs hémopathies dont la leucémie myéloïde chronique (LMC), les leucémies aiguës myéloïdes, ou lymphoïdes, la leucémie lymphoïde chronique (LLC).
- le séquençage à haut débit, aussi appelé de nouvelle génération « NGS », utilisé notamment pour le dépistage prénatal non invasif (DPNI) de trisomie 21 à partir de l'ADN foetal circulant dans le sang maternel.

Le cytogénéticien permet d'établir un diagnostic, en période préimplantatoire (DPI), prénatale et postnatale, des anomalies chromosomiques associées aux pathologies neuro-développementales, aux malformations congénitales, aux troubles de la reproduction (infertilité, insuffisance ovarienne précoce, fausses couches à répétition), aux troubles de la différentiation sexuelle et aux anomalies de la croissance (retard de croissance essentiellement). Le cytogénéticien interagit donc essentiellement avec les services de génétique clinique, d'endocrinologie, de médecine de la reproduction, de gynécologie-obstétrique et de foetopathologie. Il joue également un rôle dans le conseil génétique en effectuant des consultations.

La fœtopathologie est une discipline clinico-biologique qui consiste à étudier les produits de conception ayant abouti à un échec : dans le cadre d'interruption spontanée de grossesse du 1er trimestre et plus tardives, interruptions spontanées (MFIU) ou médicales de grossesse et des décès périnataux avant le 28ème jour postnatal. A cela s'ajoute des examens placentaires d'enfants nés vivants. L'examen foetoplacentaire (EFP) permet un phénotypage exhaustif des anomalies fœtales, indispensable pour établir le diagnostic final ou proposer des pistes diagnostiques. Le conseil génétique se base alors sur un faisceau d'arguments parmi lesquels l'EFP tient une place majeure et reste un examen de référence dans la recherche des causes des échecs de grossesse.

Au centre des préoccupations de la **Génétique médicale**, il y a évidemment le patient mais aussi sa parentèle. Initialement, ses activités ont été développées pour les pathologies périnatales ou pédiatriques à transmission mendélienne (monogénique) dans le contexte des maladies rares. Ainsi, ce sont développés le diagnostic prénatal et le dépistage néonatal, puis le diagnostic préimplantatoire et le DPNI. Aujourd'hui, son champ d'intervention s'étend aux maladies communes de l'adulte comme les cancers, les maladies cardiovasculaires, psychiatriques et neurologiques.

Au plan épidémiologique, il y a environ 8.000 maladies rares répertoriées dont 80% d'origine génétique. Plusieurs centaines de milliers de personnes sont maintenant concernées par les tests de prédisposition aux pathologies de l'adulte (cardiovasculaires, neurologiques et cancer en particulier). Au cours des 30 dernières années, nous avons assisté à une explosion des connaissances sur le génome : identification de plusieurs milliers de gènes responsables de pathologie mendélienne, de variabilités du génome dans les pathologies communes à composante génétique complexe, le développement de l'oncogénétique constitutionnelle et somatique, la pharmacogénétique... Les techniques de génotypage haut débit permettent l'identification d'un nombre toujours plus important de mutations.

L'hématologie biologique 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 la FISH qui garde une importance majeure dans la prise en charge des hémopathies malignes (Cf. page 3).
- La biologie moléculaire qui connait des bouleversements majeurs avec l'arrivée des techniques de NGS dont les capacités de réalisation dans un cadre hospitalier ne cessent de progresser. 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 médicale (biochimie notamment). Elles doivent être cependant conçues comme des plateformes multivalentes plutôt que polyvalentes, avec spécialisation du PM et du PNM afin de maintenir une expertise indispensable dans la prise en charge de l'hématologie (Cf. chapitre 5).

L'immunologie explore les patients présentant des anomalies telles que :

- La diminution de l'immuno-surveillance (déficits immunitaires héréditaires ou acquis, infections et cancers)
- L'activation inappropriée du système immunitaire contre nos propres constituants (autoimmunité)

ou des constituants étrangers à l'organisme auxquels nous sommes habituellement tolérants (allergies).

Les maladies dysimmunitaires touchent différents tissus et organes et peuvent impliquer toutes les spécialités médicales.

L'activité des laboratoires est caractérisée par la grande diversité des analyses et des techniques utilisées. Elles sont souvent manuelles ou semi-automatisées. La diversité des paramètres à analyser (protéines, cellules, acides nucléiques) pose des problèmes pour l'automatisation et l'accréditation d'autant que de nombreuses techniques innovantes sont à l'oeuvre pour accompagner les progrès physiopathologiques et techniques (NGS, cytométrie en flux, luminescence, fluorescence, puces,...) et les avancées thérapeutiques dont le suivi par immuno-monitoring de l'efficacité ou des effets secondaires a pris une importance majeure ces dernières années.

L'immunologie est confrontée à plusieurs défis : l'augmentation de l'incidence des maladies dysimmunitaires, le passage à la chronicité des pathologies immunitaires grâce au progrès médical, la multiplication des biothérapies disponibles (immunothérapies, les thérapies cellulaires et géniques). Pour une utilisation adaptée et juste, ces thérapies innovantes, souvent coûteuses et non dénuées d'effets secondaires doivent s'appuyer sur l'identification de biomarqueurs diagnostiques et pronostiques.

La **Microbiologie**, ou Biologie des Agents Infectieux, comprend la Bactériologie, la Parasitologie-Mycologie et la Virologie, spécialités auxquelles s'ajoutent les structures d'Hygiène.

Dans sa mission de soins, la Microbiologie intervient dans le diagnostic et le suivi thérapeutique (évaluation de la sensibilité des pathogènes aux thérapeutiques) des infections.

La Microbiologie présente plusieurs particularités :

- Elle nécessite une expertise sur des germes très divers aussi bien au niveau de leur biologie, leur répartition géographique, que de leur prise en charge.
- Elle met en œuvre une très grande diversité des approches/techniques diagnostiques pour couvrir l'ensemble des germes incriminés associant des techniques conventionnelles (microscope, culture), la spectrométrie de masse, le sérodiagnostic et les approches moléculaires (PCR et séquençage)
- Elle nécessite, en rapport avec le caractère particulièrement dangereux de certaines infections, des niveaux élevés de confinement (L3) et du personnel technique formé et volontaire pour exercer ces activités.
- Elle joue un rôle important de conseils pour des infections pour lesquelles les cliniciens sont souvent peu formés.
- Elle intervient également dans les processus de prévention des infections liées aux soins_chez les patients immunodéprimés.

L'expertise proposée en Parasitologie-Mycologie concerne un large éventail de pathologies allant des infections opportunistes chez les_patients immunodéprimés aux infections communautaires (ectoparasitoses, gale, dermatophyties ...) touchant principalement des populations en situation précaire, en passant par les infections tropicales des migrants et des voyageurs (paludisme, bilharziose).

La Microbiologie de l'AP-HP répond au positionnement des centres experts des hôpitaux de l'institution dans les pathologies « lourdes » (prise en charge des cancers, greffes d'organe, biothérapies, nouvelles émergences virales...). Elle intervient également auprès des hôpitaux généraux périphériques (GHT) et des acteurs privés de Biologie Médicale à titre d'expertise. La Microbiologie participe également à la permanence des soins au travers des urgences diagnostiques.

La pharmacologie est impliquée dans le bon usage du médicament et la prévention de la iatrogénie médicamenteuse. Les pharmacologues aident à l'adaptation des posologies par le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) et la pharmacogénétique, et par modélisation pour les populations particulières.

Les Pharmacologues sont responsables de plateformes de recherche (CIC, CRB, URC) et de spectrométrie de masse, outil pour le dosage des médicaments et/ou toxiques. Ils coordonnent les activités de pharmacologie, Toxicologie et Pharmacogénétique pour chaque GH tout en maintenant l'activité de proximité en relation avec les services de soin (participation aux avis médicaux via la présence aux RCP). Ils sont également responsables des Centre Régionaux de PharmacoVigilance, des URC et souvent des CIC.

La Toxicologie médicolégale est reconnue par les tribunaux et génératrice de recettes subsidiaires.

La Physiologie réalise des explorations fonctionnelles (EF) qui sont des examens médicaux pour évaluer une fonction, spécifique d'organe (e.g. mesure d'un volume pulmonaire) ou intégrée (e.g. épreuve d'exercice impliquant les adaptations respiratoire, cardiovasculaire, neurophysiologique etc.). Ces explorations nécessitent le recours à des mesures biologiques (pression partielle en oxygène dans le sang artériel, pH des urines etc.) et physiques (volumes et débit pulmonaires, activité électrique du cerveau etc.). Elles sont réalisées à l'état basal (mesure statique) complétées de mesures réalisées après stimulations (tests dynamiques). Le cœur de métier associe donc, d'une part, les savoirs et savoir-faire en métrologie et, d'autre part, les capacités de synthèse et d'intégration transdisciplinaire dépassant les frontières des spécialités d'organe.

Ces EF sont réalisées par des médecins spécialistes d'organes (pneumologue, neurologue, endocrinologue, néphrologue,...). La collégiale de Physiologie-Explorations Fonctionnelles distingue les activités selon leur niveau de spécialisation, en activités de socle 1 (nécessaires dans tous les hôpitaux), activités de socle 2 (niveau de recours à l'échelle d'un GH par exemple) et activité expert (recours supra-GH, régional et national).

Cependant, alors qu'il est classique de séparer les activités des plateaux médico-techniques de celles des cliniciens, cette dichotomie n'a pas lieu d'être en ce qui concerne la physiologie : la prise en charge des patients demande une complémentarité entre l'EF réalisée et l'expertise clinique du praticien. Ce point est amplement illustré par le suivi assuré par les médecins des EF de cohortes en propre, allant de la consultation initiale jusqu'au suivi « vie entière » pour certaines pathologies, et par l'implantation d'hôpitaux de jour (HJ) multidisciplinaires et de centres maladies rares dans des services d'EF.

2. Évolution épidémiologique des pathologies de la spécialité

Pour les spécialités microbiologiques :

- Augmentation croissante du nombre de patients immunodéprimés (VIH, transplantations, immunotherapies/biotherapies, viellissement de la population).
- Emergences virales et bactériennes, activités REB (bioterrorisme etc).
- Prise en charge de la résistance et mutirésistance aux antibiotiques et aux antiviraux. Cette activité pourrait être amplifiée en lien avec l'émergence de pathogènes résistants aux antifongiques, l'impact sur la prise en charge thérapeutique des mycoses opportunistes dues à ces microorganismes multi-résistants (Aspergillus fumigatus, Candida auris).
- L'augmentation des pathologies d'importation liées à l'accentuation des flux migratoires, notamment en provenance d'Afrique Sub-Saharienne (développement de la Médecine du voyage et Pathologies infectieuses liées aux flux migratoires).

Pour plusieurs spécialités biologiques, les changements de mode de vie et le vieillissement de la population sont au premier plan. Ils ont augmenté la prévalence des maladies chroniques (e.g. athérosclérose, obésité, diabète, maladies neurodégénératives...) nécessitant une exploration biochimique spécifique. En physiologie, l'augmentation de la durée de vie des patients ayant une pathologie chronique (facteurs de risque cardiovasculaires avec complications d'organes - suivi vasculaire, échographie Doppler, VO2 max, etc. ; suivi de la toxicité neurologique des traitements oncologiques etc.).

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...).

En **Biologie de la Reproduction**, on note, depuis plusieurs décennies, une détérioration des indicateurs de la fertilité masculine. En parallèle, une croissance du nombre de patientes présentant une diminution de la réserve ovarienne idiopathique est observée, ainsi qu'un recul de l'âge du désir d'enfants avec les problèmes de fertilité liés à l'âge qui en découlent.

En outre, la BdR sera confrontée à plusieurs évolutions, dont beaucoup sont soumises aux modifications attendues de la loi de bioéthique :

- Ouverture de nouveaux droits d'accès à l'AMP avec extension du don de spermatozoïdes aux femmes célibataires et aux couples de femmes etc.
- Ouverture de la préservation de la fertilité à toutes les femmes, indépendamment d'une pathologie ou d'un risque lié à un traitement potentiellement gonadotoxique, avec modification possible des autorisations de l'activité d'autoconservation des gamètes et tissus germinaux.
- Ouverture du diagnostic génétique pré-implantatoire à la recherche d'anomalies chromosomiques (DPI-A) incompatibles avec la viabilité de la grossesse.

En Cytogénétique constitutionnelle et en Génétique

L'introduction des techniques de séquençage haut débit dans les plateformes de Génétique locales ou nationales (SeqOIA) impose un rapprochement de la génétique moléculaire et de la cytogénétique. Les techniques de séquençage haut débit de génome permettront en une seule analyse d'avoir accès à la fois aux variations ponctuelles (analysées à ce jour par les biologistes moléculaires) et aux anomalies chromosomiques de structure (analysées par les cytogénéticiens). Les laboratoires de cytogénétique et de génétique moléculaire d'aujourd'hui préfigurent donc les laboratoires de génomique médicale (ou de « génétique biologique ») qui bénéficieront de l'approche génomique globale de la première et l'approche focalisée sur les gènes de la seconde. A cela s'ajoute une refonte structurale profonde au sein des DMU de Biologie de chacun des GH en respectant une coordination supra-GH pour l'organisation d'une génomique médicale efficace au sein de l'AP-HP en adéquation avec les filières maladies rares et les plans nationaux.

Dans ce contexte, de nouveaux métiers deviennent indispensables à l'exercice de la génétique médicale :

- Les conseillers en génétique sont devenus des acteurs incontournables de la consultation en génétique.
- Les Bio-informaticiens spécialisés en génomique qui ont pour mission le transfert, le traitement et le stockage des données de séquençage haut débit.
- Les ingénieurs hospitaliers en génétique qui ont une activité soit d'organisation des plateformes soit de biologistes en charge de diagnostic génétique.
- Les techniciens de laboratoire dont la formation est longue (au moins 1 an) et les effectifs en formation faibles.

On constate déjà un accroissement du temps biologiste consacré à l'interprétation des résultats (ACPA et, dans l'avenir, séquençage haut débit de génome) ainsi qu'aux réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) spécifiques de pathologies (troubles du neurodéveloppement, maladies mitochondriales, maladies osseuses, malformations congénitales ...) afin de pouvoir établir un rapport phénotype - génotype le plus précis possible. Une organisation par thématique au sein de nos services est nécessaire afin que le biologiste ait les compétences nécessaires pour interpréter ces nouvelles données complexes de génomique.

Le champ d'intervention de la génétique médicale s'est grandement élargi ces dernières années en abordant le déterminisme génétique des maladies communes. L'exemple est celui des cancers pour lesquels on assiste à 2 mouvements : le premier est la nécessité de la caractérisation génétique de la

tumeur (oncogénétique somatique ou génétique tumorale) pour la prise en charge thérapeutique du patient (théranostique) et la découverte de mutations de prédisposition aux cancers (oncogénétique constitutionnelle). Ce mouvement s'accompagne d'innovations technologiques régulières. En particulier avec le séquençage nouvelle génération (NGS) dont les performances augmentent chaque année : capture de plusieurs dizaines de gènes pour des groupes de pathologies (« panels de gènes »), analyse complète des séquences codantes des 20.000 gènes codant des protéines de notre génome, l'analyse complète de l'ensemble du génome donnant accès à l'ensemble des variations ponctuelles ou de structure ou de nombre (plusieurs millions) portées par chaque individu.

Ces évolutions technologiques touchent d'autres secteurs d'activité que la génétique *stricto sensu* comme l'histologie-embryologie-cytogénétique, la fœtopathologie, la biologie de la reproduction et, en fait, toutes les spécialités de la biologie.

En Fœtopathologie

La fœtopathologie est confrontée à diverses pathologies à la fois d'origine génétique, infectieuse, maternelle, placentaire et environnementale. Avec l'évolution technologique très soutenue de la génétique (panel NGS, exomes, whole genome, RNaseq, séquençage haut débit), le diagnostic de syndromes génétiques va croitre dans les prochaines années mais également le diagnostic de pathologies qui sont encore aujourd'hui considérées comme des conséquences de facteurs « environnementaux » tel que le diabète ou l'alcool et pour lesquelles des facteurs génétiques de prédisposition pourraient être identifiés.

Par ailleurs, l'amélioration ou le développement de nouvelles méthodes de dosages biochimiques pourrait permettre de dépister des maladies « environnementales » qui jusqu'à présent ne l'étaient pas, comme ce fut le cas pour l'exposition aux pesticides.

En **Hématologie Biologique**, **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 (e.g. LMC). Les pathologies érythrocytaires constitutionnelles ou acquises sont également en augmentation constante et nécessitent une expertise dans leur prise en charge qui est le plus souvent présente uniquement dans nos hôpitaux.

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 générant une activité spécialisée de conseils croissante.

Le développement de nouvelles thérapeutiques très ciblées en hématologie maligne en général (dans le traitement des pathologies hémorragiques : inhibiteurs des "checkpoints" immunitaires), dans l'hémophilie ou les pathologies thrombotiques (PTT) nécessite la mise en place de nouveaux outils très performants permettant d'évaluer l'efficacité de ces thérapeutiques. L'essor des nouvelles thérapeutiques est un enjeu majeur de santé publique et un challenge pour l'Hématologie biologique dans ce contexte de médecine personnalisée.

L'Immunologie concerne aussi bien des maladies très fréquentes (maladies auto-immunes, allergie) que des maladies rares (déficits immunitaires primitifs). Leur incidence n'a cessé de progresser dans les 30 dernières années.

De plus, le développement de traitements qui manipulent le système immunitaire (transplantations de moelle ou d'organe, nouveaux vaccins, biothérapie de maladies inflammatoires ou tumorales, développement des biosimilaires, essor des thérapies cellulaires et géniques) sont des enjeux majeurs de santé publique.

En Parasitologie-Mycologie, l'évolution épidémiologique concerne avant tout :

- L'augmentation et la diversification des patients à risque d'infections opportunistes fongiques ou

parasitaires. Celle-ci est liée à l'activité des centres d'hématologie clinique, de cancérologie, de réanimation, de greffes d'organe solide, de médecine interne et à la plus large utilisation des traitements immunosuppresseurs/modulateurs/biothérapies. Durant la dernière décennie, des augmentations d'incidence ont été observées pour les candidémies, les aspergilloses invasives, les pneumocystoses etc. dans certains groupes de patients (diabète, insuffisance rénale, transplantations d'organes)

- L'émergence de certaines infections (virales, parasitaires ou bactériennes) transmises par des arthropodes vecteurs dont la zone d'endémie est élargie par des modifications climatiques.

En **Pharmacologie**, on dispose de nouveaux traitements particulièrement efficaces notamment dans le domaine du cancer (ITK par exemple) pour lesquels l'efficacité et la toxicité sont étroitement liés à leur suivi thérapeutique pharmacologique. En Toxicologie, l'augmentation importante des addictions et l'implication croissante des nouvelles drogues de synthèse dans les overdoses fait exploser les demandes d'analyses toxicologiques.

L'exposition toujours croissante des populations aux médicaments expose aux effets indésirables et concerne donc au premier plan la pharmacovigilance. Enfin, le nombre de patients pour maladies chroniques est croissant et l'adhérence aux traitements indispensables est basse. Ce qui se traduit par une perte de chance, et à contrario, la complexité des schémas thérapeutiques expose aux aléas iatrogéniques. La mesure de l'adhérence, l'adéquation des traitements aux pathologies traitées et la simplification des schémas thérapeutiques est un enjeu majeur de la pharmacologie.

Les services d'EF ont deux types de recrutement :

- 1) en tant que « plateau technique » lié à l'évolution épidémiologique des pathologies des spécialités d'organe : les services d'EF accompagnent les modifications organisationnelles (virage du tout ambulatoire, augmentation du recrutement des SAU).
- 2) un recrutement propre lié à certaines activités spécifiques de ces services d'EF. Par exemple :
- Les EFR sont demandées pour le diagnostic, le suivi de maladies respiratoires (asthme, BPCO), de maladies de système, de maladies neurologiques centrales ou périphériques (e.g. SEP/SLA, myopathies), dans le cadre de bilans préopératoires ou en réanimation, de l'évaluation des effets secondaires d'un traitement à toxicité pulmonaire. L'asthme a augmenté ces dernières années de façon drastique ainsi que le nombre de patients suivis au long cours après un cancer.
- L'ElectroEncéphaloGraphie (EEG) reste irremplaçable pour l'exploration des épilepsies, des comas, de la mort cérébrale, de toxicité cérébrale de drogues et de médicaments, etc. Cette demande en forte croissance devrait encore augmenter grâce à des dispositifs innovants (WIFI facilitant l'ambulatoire) et une analyse IA des signaux (diagnostic pré symptomatique des démences,...).
- Les pathologies de la veille/sommeil (dont syndromes d'apnées du sommeil) sont prises en charge essentiellement par les services de physiologie EF de l'AP-HP avec une utilisation croissante de la ventilation nocturne.
- L'électroneuromyographie (ENMG) est le seul examen permettant de diagnostiquer, évaluer la sévérité, le pronostic et fournir l'orientation étiologique aux maladies du système nerveux périphérique, rencontrées dans toutes les spécialités médicales.
- Les explorations métaboliques, vasculaires et nutritionnelles (mesure de composition corporelle en impédancemétrie et en DEXA, mesure de la dépense énergétique par calorimétrie sont confrontées à une augmentation de la demande en raison de la prévalence croissante de l'obésité, de la dénutrition, et de l'augmentation spectaculaire des actes de chirurgie bariatrique qui nécessitent une surveillance nutritionnelle.
- Les EF Métaboliques et Rénales sont en constante progression. Elles ont pour objet le diagnostic dans le cadre de pathologies souvent complexes (sécrétion des PTH, glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, et de l'ADH) ce qui nécessite une collaboration étroite avec d'autres spécialités biologiques (e.g. Biochimie). Dans certaines situations (âges et poids extrêmes, dénutrition, exploration d'un potentiel donneur vivant de rein), il est recommandé de mesurer par une méthode de référence, disponible uniquement dans les services EF Métaboliques et Rénales, le débit de

filtration glomérulaire afin d'adapter au mieux le traitement. La maladie lithiasique est également en constante progression et l'exploration approfondie du métabolisme minéral, en précisant le mécanisme de la lithiase, permet un traitement adapté.

3. Contexte en matière de démographie médicale

Pour toutes les spécialités biologiques, le bilan démographique est négatif et préoccupant avec un nombre important de départ en retraite d'ici 2025 des praticiens statutaires, en particulier de ceux en responsabilité (Chef de Sce, Responsables d'UF), compensé de façon très partielle par des recrutements de jeunes biologistes.

Les raisons de ce problème démographique sont multiples :

- perte d'engagement, augmentation de l'écart entre exigence de diplôme (i.e. Thèse de Sciences et post doc) et d'investissement et l'équilibre vie personnelle/vie professionnelle demandé par les nouvelles générations. Les internes répugnent 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. De plus, une perte d'intérêt pour la biologie hospitalière ou hospitalo-universitaire est observée (recrutements très difficiles sur les postes d'assistants spécialistes et d'AHU/CCA).
- nouvelles missions consommatrices de temps (e.g. Processus d'accréditation) qui sont jugées peu valorisantes

Une adéquation entre les projets spécifiques des GH (réorganisations, création de plateformes, etc.) et la prise en compte des besoins de la discipline (restaurer l'attractivité des carrières) doit impérativement être recherchée.

- Certaines de nos spécialités sont attractives mais manquent de visibilité (e.g. Pharmacologie, Cytogénétique, Foetopathologie, Physiologie) sur les parcours hospitaliers et carrière universitaires.
- Formation de très bons candidats qui préfèrent partir dans l'industrie, dans le privé ou d'autres CHU car manque de postes d'AHU en IdF. Dans certaines spécialités (Génétique, Immunologie), l'internat constitue un goulot d'étranglement avec une difficulté de recrutement de jeunes collègues en post internat (poste AHU ou AH) sans certitude de poste pérenne à long terme en IDF. Par exemple, le nombre d'internes inscrits dans le DES de biologie médicale (parcours « génétique »). est en moyenne de 4/an en région parisienne. Ces effectifs sont insuffisants non seulement pour remplacer les départs à la retraite mais aussi pour accompagner le développement de la spécialité dans les 10 prochaines années. Une des conditions nécessaires pour que notre discipline gagne en attractivité est l'adéquation des postes d'AS et d'AHU avec le nombre d'internes à la fin de leur internat.
- Pertes de savoir-faire : dans un nombre croissant de cas, certains laboratoires et services possédant un savoir-faire et une réputation nationale et internationale disparaissent par manque de continuité et défaut de transmission des savoirs.
- Globalement, les besoins en biologistes médicaux vont augmenter ou, au moins, rester stables. Par exemple en Cytogénétique constitutionnelle et en Génétique, en raison de l'accès au séquençage global du génome par la plateforme SEQUOIA, le nombre de généticiens biologistes ayant des connaissances en cytogénétique sera en nombre insuffisant pour prendre en compte l'augmentation prévue de l'activité en lien avec SeqOIA, le transfert des activités d'ACPA vers des activités de NGS, le maintien des activités de cytogénétiques conventionnelles non remplaçables par le NGS pour l'instant (troubles de la reproduction, diagnostic prénatal et préimplantatoire).
- Postes non remplacés au départ à la retraite (e.g. Praticiens Attachés en physiologie), alors que certaines EF ne peuvent être réalisées qu'en CHU (actes longs et/ou complexes).

Impacts des problèmes de démographie médicale :

1 - sur les organisations hospitalières

La diminution du nombre de Biologistes médicaux pourrait être une opportunité pour envisager des regroupements de service dans de plus grands ensembles mais les efforts de restructuration pour

couvrir harmonieusement les besoins sans redondance ont déjà eu lieu pour la plupart. Réduire le nombre de services risque au contraire de nuire aux activités de soins qui vont perdre en diversité, en compétences, en complémentarité et en réactivité sur le plan clinico-biologique.

2 - sur la recherche

Les problèmes de démographie médicale auront évidemment un impact majeur sur la recherche avec un risque de disparition des équipes pilotées par des biologistes HU et donc le risque de voir le CHU se détacher des unités de recherche alors qu'aujourd'hui une des forces de notre discipline repose sur la complémentarité soins/recherche. Un impact massif est prévisible sur le champs de la recherche translationnelle qui est pourtant présentée comme étant une priorité au niveau de nos ministères de tutelle et de l'APHP. Un impact indirect important serait la baisse de terrains de stages.

3 - sur l'enseignement

La demande en enseignement universitaire et post-universitaire n'a jamais été aussi forte. Maintenir les capacités de formation est indispensable si l'on souhaite former les futurs biologistes aux métiers qui sont les leurs.

Une action de l'Intercollégiale devrait être lancée pour recenser les besoins et planifier les recrutements de PH et HU pour la période 2021-2025, en concertation avec les CNUs, les Doyens, les directeurs de DMU et les responsables médicaux des services de biologie afin de parfaire l'adéquation entre les projets spécifiques des GH (réorganisations, création de plateformes, etc.) et la prise en compte des besoins de la discipline (restaurer l'attractivité).

Toutes les spécialités biologiques sont en tension depuis plusieurs années : le déficit en candidats, la réduction des vacations, l'absence de création de poste de PH décidée par l'APHP depuis quelques années, et la difficulté d'obtenir des postes hospitalo-universitaires, mettent en péril la pérennité même de certaines activités, voire de l'organisation générale de l'hôpital concerné, et cela, dans le contexte actuel de la progression du virage ambulatoire, de l'augmentation des patients en SAU, de l'augmentation des pathologies chroniques.

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

La réponse doit être modulée selon la nature de l'examen et le contexte de sa prescription :

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

Dans certains cas (e.g. urgences pharmaco-toxicologiques), il n'y a pas de concurrence tant notre expertise est importante dans tous les GH.

Examens spécialisés

Nos laboratoires entrent en compétition avec les laboratoires privés (CERBA, Biomnis ...) pour des analyses moyennement spécialisées mais ceux-ci se retournent vers des laboratoires de l'AP-HP en cas de nécessité d'expertise plus poussée ou impliquant des matériels coûteux (ex : dosage de l'azote urinaire pour lequel le CERBA envoie ses dosages à l'APHP).

Les analyses permettant le diagnostic des maladies rares malignes et bénignes de l'hématologie ne sont pas effectuées dans le secteur libéral. Elles nécessitent des contraintes pré-analytiques, 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. Certains domaines étaient exclusivement hospitaliers (HLA, maladies auto-immunes rares et déficits immunitaires héréditaires par exemple) en raison de leur complexité.

Mais, certains laboratoires privés (CERBA, Biomnis) ont investi ce segment d'activité. Ils ont recruté des biologistes de haut niveau formés à l'APHP et drainent des analyses venant d'autres laboratoires privés. La diversité des analyses qu'ils réalisent s'étend rapidement et touchent des analyses très spécialisées voire non remboursées par l'assurance maladie. Les LAM privés n'ont pas les missions de formation et de recherche des laboratoires de notre CHU, ne participent généralement pas à la permanence des soins et aux concertations clinico-biologiques et peuvent donc ainsi afficher des rendements (optimisation du temps et des moyens) meilleurs que les nôtres.

Les établissements privés participant au service public hospitalier (PSPH) et les centres de lutte contre le cancer (CLCC) externalisent certains examens vers les laboratoires privés et il existe donc à ce niveau des possibilités pour l'APHP de récupérer ces analyses lors d'appels d'offre (ex activité totale de biologie du Centre Curie R Huguenin de St Cloud récupéré par le GH HUPIFO). Notre prix du B étant bas, cette opération se révélerait très bénéfique pour l'institution.

Examens de référence/recours

S'agissant du traitement par nos structures d'examens transmis par d'autres, nous sommes excellents en termes d'expertise et de conseil, grâce notamment aux Centres Nationaux de Référence (CNR) portés par les services de Microbiologie de l'AP-HP ou les centres maladies rares (e.g au sein des services de Physiologie). Nous disposons d'un potentiel remarquable de laboratoires de référence dans de nombreuses pathologies (e.g. maladies métaboliques, cancers) et sous spécialités (pharmacocinétique, pharmacogénomique, toxicologie médico-légale, nutrition etc.) comme en témoigne le nombre important d'analyses déposées par nos services dans le cadre du RIHN et de demandes de LBMR.

Il existe une complémentarité intéressante amont-aval avec les structures réalisant des tests génétiques : une stratégie mixte phénotypage-génotypage, dite de médecine moléculaire, 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 clinico-biologiques 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 biologie de référence, nécessité d'investir dans du matériel de haute technologie, investissements dans les domaines de la logistique, de l'informatique et de la facturation.

Interface de recherche translationnelle (clinique-biologique-EPST)

Du fait de son expertise dans tous les domaines de la biologie, l'APHP a un avantage concurrentiel vis-à-vis des autres CHU, ainsi que du secteur privé. L'AP-HP pourrait toutefois très rapidement perdre cet avantage du fait du manque d'investissement dans le recrutement de personnels et d'appareils.

Depuis l'expertise de nos praticiens, en lien avec les structures de recherches, à la constitution de collections biologiques de cohortes de patients en lien avec les entrepôts de données clinico-biologiques et thérapeutiques, nos laboratoires participent activement au développement de nouveaux paramètres biologiques pour le diagnostic, le pronostic ou le suivi des patients. Ce n'est pas le cas des LBM privés.

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 de biologistes.

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

Nous avons de gros efforts à faire tant en pré- que post-analytique car notre gestion des patients ambulatoires n'est pas optimale : pour atteindre ces objectifs, 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 également requis dans ce projet. Le Centre de prélèvement de l'hôpital universitaire de Barcelone pourrait être un exemple à suivre.

L'absence de systèmes de transmission des résultats aux médecins de ville et aux patients sont des freins très importants au développement de cette activité (déploiement de logiciels dédiés type Cyberlab).

Une politique de réinternalisation de ces examens serait très efficace en biologie générale car elle permettrait une meilleure prise en charge des patients suivis au long cours en consultation (comparabilité des résultats au cours du temps, dématérialisation et consolidation des comptes rendus dans Orbis, intégration des données dans les entrepôts de données, possibilité de constituer des collections biologiques longitudinales), tout en assurant une performance médico-économique intéressante (optimisation des ressources des plateformes multidisciplinaires, recettes hors T2A).

En Biologie de la Reproduction, cinq centres clinico biologiques d'AMP sont à l'APHP. Ils concentrent la quasi-totalité des autorisations spécifiques: recrutement de donneurs de sperme, diagnostic génétique pré implantatoire, AMP avec risque viral, préservation de la fertilité, don d'ovocytes et accueil d'embryons. Mais tous les bassins de population sont loin d'être desservis correctement. Depuis 2015, de nouveaux centres d'AMP se sont ouverts en grande banlieue de façon à pallier l'inégalité de répartition sur le territoire francilien. Ces centres démontrent une adaptabilité plus importante que les nôtres, avec possibilité d'avoir plus de rendez-vous et d'effectuer le bilan d'infertilité plus rapidement. Ainsi, le délai d'attente pour une demande de premier rendez-vous varie de 2 à plus de 6 mois.

Concernant la prise en charge de l'infertilité du couple, en 2015, l'AP-HP a effectué seulement 24 % de l'ensemble des tentatives de la région IDF. Mais l'APHP assure de façon exclusive (en raison d'une restriction des autorisations correspondantes délivrées par l'ARS) certaines activités souvent très chronophages comme le don de spermatozoïdes et d'ovocytes, et l'accueil d'embryons dans les CECOS.

En Cytogénétique constitutionnelle, Génétique médicale et Biologie moléculaire (e.g. Biochimie),

l'APHP a réalisé 40% de l'activité nationale de diagnostic génétique des maladies rares en 2017, certains laboratoires privés se sont structurés pour répondre à la demande d'examens d'étude globale du génome. La répartition des activités entre les laboratoires publics et privés est actuellement fortement influencée par la cotation des actes (les actes d'ACPA n'étant pas cotés en B).

Récemment, l'institution, consciente de ce potentiel, a soutenu la spécialité en investissant sur 2 plateformes technologiques :

- La plateforme nationale de très haut débit SeqOIA (GCS de droit privé entre l'APHP, l'Institut Curie et l'institut Gustave Roussy). Elle prend en charge les prélèvements de la moitié nord-ouest du territoire national. Elle permet le séquençage en masse de « génomes entiers » avec 2 composantes principales : SeqOIA-GEN de production de données et SeqIO-IT de traitement des données génomiques.
- La plateforme de bioinformatique MOABI est dédiée à la mise en place d'outils informatiques d'interprétation des données génétiques en lien avec les laboratoires de génétique hospitaliers. Ainsi, les imposantes files actives de patients pris en charge par les services et les centres de référence maladies rares (CRMR) associées à la puissance de production de données des laboratoires hospitaliers et de la plateforme SeqOIA laissent prévoir le rôle majeur de l'AP-HP en

génétique médicale. L'AP-HP pourrait toutefois très rapidement perdre cet avantage du fait du manque d'investissement dans le recrutement de personnels hautement spécialisés supplémentaires, alors que la demande de prise en charge augmente considérablement d'année en année. En l'absence de mesures nouvelles, nous allons donc continuer à vivre une véritable « saignée » de personnel qualifié avec le départ en province des jeunes experts que nous avons formés. Le recrutement de techniciens spécialisés est aussi nécessaire pour rester compétitif en augmentant l'offre des prestations et en améliorant les délais de rendu des résultats.

En **Fœtopathologie**, la discipline est tellement spécialisée que la formation des internes et des futurs praticiens est très chronophage et qu'en pratique elle est essentiellement réalisée dans des hôpitaux universitaires. A l'APHP, cette activité est réalisée dans des unités fonctionnelles disposant de moyens propres tant en personnels médical et non médical que de plateau technique. Cette activité de fœtopathologie a été restructurée en 2017 sur 5 centres (Clamart, Necker-Cochin, Robert Debré, Jean-Verdier et Trousseau) ; elle correspond à environ ¼ de l'activité nationale.

En Physiologie, il existe un champ énorme de développement compte-tenu du peu de concurrence de certains secteurs : EEG, ENMG , VO2 MAX, EFR avec DLCO, polysomnographies ... et qui sont en CHU systématiquement couplées à l'expertise du clinicien et qui en font la richesse. Cependant, la pérennité d'activités socles indispensables telles que l'EEG par exemple est mise en péril du fait d'un déficit important de neurophysiologistes. Le développement de la télémédecine entre CHU ou entre CHG et CHU pourrait permettre de maintenir cette activité dans les centres avec techniciens formés mais sans médecin interprétateur temps plein et cela d'autant plus que l'APHP fait appel à des prestataires privés pour combler ce déficit ce qui génère une perte sèche d'activité et de revenus pour l'APHP.

5. Modalités d'amélioration de l'attractivité

• Pour le PM et le PNM

- Anticiper les évolutions, et dans certains cas les restructurations, de façon concertée avec les personnels, en lien avec les équipes des DMU, les Doyens, les EPST.
- Assurer une transparence vis-à-vis des équipes sur les objectifs, les moyens et les calendriers des projets de regroupement dans le GH concerné.

Malgré le regroupement logique des techniques de haut débit sur des plateaux communs de type Laboratoire de Réponse Rapide (LRR) fonctionnant 24h/24 et 7j/7, il est important de garder entière la notion de spécialité : afin de conserver le haut niveau de compétence des personnels PM et PNM des services de Biologie, il est crucial que ceux-ci restent spécialisés et ne soient pas contraints à une « polyvalence » transdisciplinaire, source de perte de compétence et d'efficience, avec parfois des retards diagnostiques.

- Respecter les compétences des personnels médicaux et techniques, 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. chapitre 3).
- Assurer un effectif suffisant de personnel à chaque niveau afin d'éviter les glissements de tâches et les surcharges de travail.
- Permettre le remplacement rapide des congés maternité ou maladies de longue durée qui induisent une charge de travail supplémentaire pour les équipes.
- Mettre en conformité et réfection des locaux pour les sites le nécessitant.
- Favoriser la formation par la recherche des biologistes et des paramédicaux.
- L'accréditation des laboratoires, telle qu'elle a été conçue, constitue une charge excessive pour les services de Biologie en raison de sa complexité, du nombre de paramètres à accréditer, de

la lourdeur du maintien des compétences et du fait qu'elle est réalisée à moyens régressants. Il est impératif de disposer de postes dédiés à la qualité/accréditation et/ou de temps d'ingénieur qualiticien pour chaque service compte tenu du temps consacré par chaque praticien à la qualité.

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. Cette obligation nous met en grande difficulté en raison de l'absence de contrôle de qualité pour les analyses hyper-spécialisées et 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.

Implication dans la Biologie « 2.0 ». L'avenir de la biologie passe par l'intégration de données multiples, le développement d'outils d'aide à l'analyse des données et à la mise en œuvre d'algorithme d'interprétation. L'absence de formations spécifiques pour les biologistes, les techniciens et les ingénieurs qui n'y sont pas préparés se traduit, au minimum, par une défiance vis-à-vis de ces outils, voire par un sentiment de dévalorisation. Même si certains d'entre nous développent déjà ces concepts, nous nous devons de promouvoir ces approches qui nous permettraient d'attirer de jeunes talents.

Pour les PM

- En articulation avec les Universités, une politique de carrière avec des projections à moyen terme et le financement de périodes de « temporisation active » (postes d'accueil « AP – autres structures », année recherche, année médaille...) doit être poursuivie et développée afin de permettre une meilleure gestion des recrutements.
- Favoriser l'activité de recherche en reversant un pourcentage des MIGACs aux services pour mener à bien des projets de recherche et développement. Ce point est d'autant plus important que la discipline est en constante évolution, en particulier du fait de la fréquence des innovations technologiques et de l'acquisition régulière de nouvelles connaissances issues d'une recherche fondamentale et translationnelle très active.
- Remettre à l'ordre du jour le soutien des activités nouvelles.
- 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).
- Meilleure reconnaissance des prestations conseils. Nécessité de quantifier le temps passé à cette activité.
- Ouverture de postes d'AHU et d'Assistants spécialistes dans toutes les disciplines afin de permettre l'identification des jeunes les plus dynamiques et favoriser leur recrutement ultérieur pour renouveler les générations.

Pour les Internes

- Donner une visibilité sur la stratégie médicale et économique de notre institution permettrait de rassurer les jeunes sur l'engagement de l'APHP en dessinant un avenir pour la discipline et les carrières. Ceci doit également permettre des parcours de recrutement qui soient plus courts et moins aléatoires
- Le manque de visibilité de certaines spécialités (e.g. cytogénétique) est un frein majeur pour attirer des jeunes internes. L'attractivité sera renforcée si les transformations envisagées dans les paragraphes précédents sont clairement affichées ainsi que par la création de services de

Biologie Génétique.

- 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.
- Développer les enseignements pour les spécialités qui le sont peu ou pas (e.g. Parasitologie-Mycologie).
- Former le plus tot possible les internes à la recherche pour ceux qui se destinent à des carrières HU et réfléchir à de nouveaux types de financements pour les M2, thèses et post doc.
- La fidélisation des internes motivés passe par le maintien dans la discipline des postes d'AHU en Faculté de Médecine et la création de postes en Pharmacie (qui en a très peu en raison de son entrée récente dans le CHU)

• Pour les PH et les PA:

- Rémunération plus attractive : il faudrait revoir la grille de salaire pour attirer les nouveaux diplômés et éviter le départ de ceux qui sont déjà à l'AP-HP. Bien qu'il ait été amélioré, le statut de PA reste peu attractif.
- Des vacations ont été reprises par les directions ces dernières années. Il est donc indispensable de favoriser les postes pérennes de PH temps plein ou temps partiel au risque de voir arrêter certaines activités faute de PM statutaire.

Pour les HU :

- o Ils doivent pouvoir consacrer plus de temps à la recherche et l'enseignement ce qui nécessite de créer des postes de PH. Il faut donc diminuer la charge administrative.
- o Rémunération plus attractive pour les plus jeunes.

Pour le PNM :

- o Organiser les remplacements pour éviter les sous-effectifs
- o Faciliter les formations, en particulier spécialisées.
- Résoudre les difficultés du maintien des habilitations sur les plateformes spécialisées car niveau très spécialisé (e.g. spectromètrie de masse)
- o Faire reconnaître les acquis et les responsabilités prises sur le terrain.
- Offrir des possibilités de profils de carrière attractifs avec mise en place de pratiques avancées (comme pour les IDE).
- Possibilité d'évolution de carrière comme Assistant Ingénieur et Ingénieur, de la même façon qu'à l'Inserm, au CNRS et les Universités. Une promotion plus ouverte vers le grade d'ingénieur devrait être également un moyen de fidéliser les personnels les plus investis.
- Création de postes d'ingénieurs bio-informaticiens, big data etc... (pérennes et non dépendant des contrats de recherche).
- Le PNM, dans le respect de sa diversité, devrait être davantage associé à la recherche clinique translationnelle et au développement de l'innovation. Ceci ne pourra se faire qu'au travers de la création de « nouveaux » métiers qui doivent être reconnus par les ministères concernés.
- o Prendre des mesures pour réduire les temps de trajets par des aides au logement adaptées.

Vis-à-vis des patients et les correspondants de ville

Les défauts de logistique (circuits des prélèvements), de système informatique (absence de communication entre les serveurs de résultats des différents GH) et de facturation impactent négativement sur notre attractivité, notamment sur des analyses prescrites aux consultant(e)s. Des axes d'amélioration peuvent être envisagés :

 Développement des centres de prélèvements avec mise en œuvre d'une logistique de circuit des prélèvements, une accessibilité sécurisée externe aux serveurs de résultats et des modalités de facturation adaptées. Créer des centres de prélèvements dans les hôpitaux est un

- élément majeur d'accessibilité des patients externes aux laboratoires hospitaliers et aux correspondants de ville à leur expertise. Il convient d'adapter les horaires d'ouverture à ceux des consultations médicales, c'est à dire accessible tôt et tard dans la journée. Rendez-vous compatibles avec l'activité professionnelle des consultants (exemple : possibilité de faire étendre la plage horaire de consultations et de prises de rendez-vous au-delà de 17h00).
- Mise en place d'outils de télédiagnostic pour l'identification d'agents pathogènes (moisissures, dermatophytes, levures rares, leishmanies), de vecteurs (moustiques, phlébotomes, tiques) ou pour une réponse à des diagnostics spécialisés. Les aspects de sécurisation de l'information et d'informatique sous-tendus devront être analysés.
- Renforcer les interactions avec les associations de patients (modèle de l'infection à VIH/SIDA...)
- Poursuivre et développer les actions mises en place autour de la prévention, du dépistage et de l'éducation thérapeutique.
- Améliorer les systèmes d'information auprès des prescripteurs et des préleveurs concernant les conditions de réalisation des examens réalisés par les laboratoires de l'AP-HP: généralisation et harmonisation des catalogues d'examens dématérialisés (Viskali) et évolution vers un catalogue unique de l'AP-HP; sites internet et intranet pour augmenter notre visibilité et faire la promotion de notre offre. Déployer un système d'information des laboratoires permettant la communication entre tous les laboratoires de l'APHP afin de permettre aux patients d'obtenir leurs résultats d'analyse par voie numérique et sécurisée (mail, Smartphone,...) à l'instar des laboratoires privés. Favoriser et faciliter les contacts personnalisés.
- Développer et améliorer les modalités de transmission des comptes rendus de résultats au format électronique auprès des patients des consultations, des prescripteurs internes et externes : développement de Cyberlab, de MS-Santé, d'Orbis demandes et résultats.
- Comptes-rendus des EF/HDJ immédiatement disponibles à la sortie du patient et déploiement du portail ville-hôpital.
- Meilleure intégration des services d'EF dans Orbis (demandes d'examen, transmission des résultats, création d'un serveur commun qui existe pour l'imagerie mais pas pour les EF).
- Prise en compte des progrès apportés par l'Intelligence Artificielle dans les explorations avec mise en avant de l'expertise des médecins physiologistes.
- Une modification de la validation actuelle des compétences des PM est nécessaire pour l'obtention des agréments et des autorisations nécessaires pour la réalisation des activités de NGS.
- 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 coordonnées multisites pour un accès des cliniciens aux spécialistes biologistes maintenus sur les sites satellites. Du point de vue de l'activité de recherche et des relations clinico-biologiques, la restructuration de la Biologie du CHU de Lyon est un échec total.
- Ouvrir nos staffs à nos collègues du secteur privé et des hôpitaux périphériques. Organiser des FMC avec eux.
- Renforcer les liens avec les hôpitaux périphériques (et leur proposer des partenariats avec l'APHP plutôt qu'avec le secteur privé).
- Délais d'attente compatibles avec la prise en charge envisagée (En Biologie de la Reproduction), avec actuellement de longs délais et un risque de fuite de la patientèle vers les centres privés.

6. Marge de progression du virage ambulatoire

Le virage ambulatoire a un impact majeur sur l'organisation de l'Hôpital qui passe d'une logique de « stock » à une logique de « flux », et donc sur l'organisation de la biologie. Dans ce contexte, la tentation est forte pour le patient (et pour le médecin qui le suit) de faire réaliser les examens biologiques à l'extérieur avant l'hospitalisation (ex: BdR). Cette organisation représente un risque pour la biologie en général mais également pour la recherche biomédicale si l'accès aux échantillons biologiques et aux explorations fonctionnelles diminue.

Ce risque est toutefois limité par :

- le caractère souvent complexe des analyses demandées, non réalisables en dehors d'un CHU.
- l'importance du lien clinico-biologique dans la réalisation et l'interprétation des tests. La création d'HDJ doit se faire en étroite association avec les plateaux médico-techniques en évitant le risque de voir réapparaître des « Laboratoires de service ». Les plateaux techniques qui constituent les services d'EF sont un élément majeur de la réussite du virage ambulatoire car ils disposent *in situ* des explorations nécessaires à l'investigation des patients et de l'expertise clinique particulière des praticiens (exploration des épilepsies résistantes, exploration du sommeil, centre de neuropathies périphériques, prise en charge de l'HTA compliquée, exploration et prise en charge des lithiases rénales, etc...).

Pour répondre à ce défi, il faut :

- Créer des centres de prélèvements ouverts sur l'hôpital et la ville avec des horaires élargis (cf. Chap. 5).
- Développer la télémédecine et la télé-expertise : aide à la prise en charge et diminution de laiatrogénie.
- Mettre en place un circuit spécifique des examens de biologie courante permettant un rendu rapide des résultats dans la journée pour ne pas différer la sortie des patients ambulatoires, accompagnés de systèmes de transmission des résultats aux médecins de ville et aux patients (Cyberlab).

Nota Bene:

- l'automatisation (et donc les plateformes à haut débit) permet de traiter plus de dosages par unité de temps mais cela n'est pas synonyme de rapidité
- Cela correspond à une charge de travail supplémentaire pour nous mais qui n'est pas valorisée.

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

- Dans toutes les spécialités, développement de la Médecine personnalisée, avec Intégration aux données génomiques, métabolomiques et métagénomiques et la construction d'algorithmes et modélisation de la réponse en fonction des populations ; ceci permettra une meilleure stratification des patients.
- Progrès analytiques : biochimie tumorale et moléculaire contribuant à une médecine personnalisée, apports de la spectrométrie de masse et de sa robotisation pour affiner et accélérer les diagnostics et les suivis, miniaturisation et simplification des examens pour les soins critiques ; possibilité de suivi à distance des paramètres biologiques avec la « biologie connectée ».
- Développement de techniques innovantes de dosage permettant les micro-prélèvements (ou buvard) permettant le suivi des immunosuppresseurs ou autres, et favorisant le suivi thérapeutique.
- Développement de nouveaux marqueurs de diagnostic précoce des hémopathies, de tests compagnons permettant la mise en place de la médecine personnalisée (Cf. chapitre 8). 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.
- Découverte de nouveaux marqueurs permettant de prédire l'efficacité et la tolérance des immunothérapies par anticorps (cancer, maladies inflammatoires, transplantation et greffe).
- Immuno et virologie monitoring des thérapies cellulaires innovantes (CAR-T cells) et dans le cadre du suivi de l'efficacité et de la tolérance de la thérapie génique.
- Développement de la métagénomique (approches ciblées ou génome entier) : elle pourrait s'imposer comme une technique de référence pour certains types de prélèvements ou certains syndromes (méningites).
- Généralisation des micropuces protéomiques, glycomiques et à acides nucléiques
- On assiste à un déploiement progressif des approches diagnostiques par détection d'acides nucléiques pour le diagnostic de l'infection et la détection de la résistance aux antifongiques. La mutualisation de matériels, notamment avec les autres disciplines de la Microbiologie, devrait favoriser l'automatisation de ces techniques
- Détermination des marqueurs pronostiques de sévérité et d'évolution pour les maladies autoimmunes et de nouveaux marqueurs diagnostiques, de sévérité et d'évolution de maladies infectieuses graves.
- Augmentation des spécialités (e.g. Immunologie) concernées par la biologie délocalisée au lit du malade.
- Développement des technologies de diagnostic rapide (Tests multiplex, TROD, Point of Care...).
- Automatisation, en particulier pour les spécialités qui ne le sont pas ou peu (BdR).
- Identification de nouveaux gènes impliqués dans l'infertilité.
- Diagnostic génétique pré-implantatoire des anomalies chromosomiques.
- Intelligence artificielle qui trouvera sa place dans nos stratégies diagnostiques et notamment pour la reconnaissance d'images (parasites, spectres de masse, western blot ...).
 - Il est important de noter que ces technologies, loin d'être des approches « clés en main », nécessitent un très haut degré d'expertise pour leur interprétation.
 - 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.
- Transfert d'images (imagerie des lames).
- Progrès bioinformatiques : aide à l'interprétation des données (intelligence artificielle) et à l'épidémiologie (datamining). L'utilisation des e-cohortes (BaMaRa), des Big data et du Data mining permettra à la fois un meilleur suivi des patients atteints de maladies chroniques et la réalisation de suivis de cohortes qui permettra de mieux définir les déterminants de certaines maladies.
- La généralisation des e-prescriptions permettant de recueillir des données cliniques structurées indispensables pour l'interprétation des variants et pour la recherche translationnelle (variabilité des phénotypes, réponses au traitement...).
- L'accès à l'entrepôt de données partagées doit être facilité.
- La diminution des coûts de séquençage par NGS et les améliorations techniques rendent aujourd'hui inéluctable la transition de l'ACPA vers le NGS dans plusieurs indications (en prénatal en présence de signe d'appel échographique majeur, en post-natal pour les anomalies du développement, les syndromes malformatifs et la déficience intellectuelle).
- L'évolution rapide des technologies et des appareils de séquençage rendra nécessaire des investissements dans de nouvelles technologies spécialisées comme (e.g. les séquenceurs de lecture longue (« long read »), les appareils de détection des remaniements génomiques, des appareils permettant l'automatisation de certaines étapes des procédures techniques pour la cytogénétique conventionnelle, appareils permettant des analyses sur cellule unique).
- Mais attention : l'investissement en équipements est insuffisant et l'obsolescence du matériel augmente.

En **Génétique**, certaines pratiques vont radicalement changer grâce aux nouvelles technologies. On peut citer :

- Diagnostic préconceptionnel (DPC) : Le Comité Consultatif National d'Ethique propose que le DPC soit étendu à toutes les personnes en âge de procréer qui en feraient la demande. Il ciblerait une liste restreinte de mutations, responsables de pathologies graves.
- DPN non invasif (DPNI): l'ADN fœtal récupéré ou au moins analysé à partir d'une prise de sang maternel, sur le modèle du dépistage de la trisomie 21.
- DPN sur signe d'appel échographique : la détection d'une anomalie morphologique fœtale inaugure souvent une période d'incertitude diagnostique et pronostique. Le défi est d'être en capacité, dans le temps de la grossesse, d'identifier celui dont une ou des mutations est (sont) à l'origine de l'anomalie fœtale, permettant d'établir un pronostic et constituant ainsi une aide à la prise de décision vis-à-vis de la poursuite ou de l'interruption de grossesse.
- Dépistage postnatal des pathologies traitables (e.g. maladie de Fabry, Amylose associée aux mutations du gène de la transthyrétine...).
- le déploiement des RCP moléculaires d'amont et d'aval du séquençage très haut débit pratiqué sur la plateforme SeqOIA.
- l'hébergement des centre organisateurs des filières maladies rares et des centres de référence maladies rares (CRMR) doivent être encouragés par l'institution car ils sont des éléments clefs de la prise en charge des maladies génétiques avec une expertise clinique inégalée qui complète celle des biologistes.
- Pharmacogénétique : analyse faite sur ADN extrait de salive ou prélèvements non invasifs (aide à l'adaptation de posologie ou test compagnon pour des médicaments ayant une nécessité de faire un génotypage avant de débuter le traitement).

En Physiologie, les innovations diagnostiques sont liées aux performances accrues des outils utilisés (appareil d'échographie Doppler et sondes, imagerie 3D: exemple pléthysmographie optoélectronique, analyse cinématique du mouvement), développement d'outils d'exploration non invasifs et non volitionnels pour assurer un suivi au long cours et l'effet des biothérapies (exemple du diaphragme: analyse 3D du mouvement thoraco-abdominal, échographie du diaphragme etc.), développement d'objets connectés pour l'analyse et le suivi de signaux au domicile permettant la déambulation et donc les conditions de la vie réelle (électrodes EEG, pression artérielle, suivi des patients insuffisants respiratoires ventilo-dépendants etc.), logiciels pour l'analyse des mouvements anormaux, d'algorithmes décisionnels ou pronostiques à partir d'un signal biologique...

8. Innovations thérapeutiques à venir dans les 5 à 10 ans

Les innovations concernant la discipline se feront largement dans le contexte de la médecine personnalisée (e.g. pharmacogénétique, traitements antithrombotiques avec l'identification de malades à risque (biomarqueurs).

En Microbiologie

- Développement de nouveaux antiviraux et antibiotiques
- Développement de nouveaux vaccins préventifs contre des maladies infectieuses, de vaccins thérapeutiques en oncohématologie, pour les maladies immuno-inflammatoires et antiparasitaires (paludisme, toxoplasmose) mais également antifongiques (cryptococcose, candidose).
- Nouvelles classes d'antifongiques (essais de phase III en cours) pour combattre l'émergence de la résistance.
- Peptides anti-microbiens (activité combinée anti-bactérienne-antifongique) qui pourraient répondre à la problématique des infections polymicrobiennes.
- Immunothérapie des infections graves (Anti ICP, CARTcells...)

Vecteurs oncolytiques en Oncologie, Phagothérapie

En **Biochimie**, le 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). De nombreuses thérapies ciblées (ou médecine personnalisées) sont commercialisées et leur AMM est conditionnée par la présence de mutations spécifiques dans les tumeurs nécessitant ce que l'on appelle des « tests compagnons ». Après un succès d'une thérapie ciblée dans une localisation donnée, les AMM s'étendent à de multiples localisations, augmentant de façon exponentielle le nombre de patients nécessitant les analyses moléculaires. La prise en charge d'un patient atteint de cancer est conditionnée par le génome de sa tumeur et/ou par les résultats d'oncogénétique constitutionnelle. Ces données permettent d'utiliser au mieux tout l'arsenal thérapeutique disponible.

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, IncRNA), 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 choix du traitement et au suivi thérapeutique à destination des médecins, diététiciens et patients.

Biologie de la Reproduction

- Amélioration des conditions de culture des gamètes et des embryons
- Greffe de tissu testiculaire ou de cellules souches spermatogoniales
- Thérapie génique appliquée à l'embryon préimplantatoire
- Folliculogenèse in vitro (ovaire artificiel) et spermatogénèse in vitro
- Automatisation de l'observation microscopique des embryons
- Intelligence artificielle appliquée au choix de l'embryon à transférer dans l'utérus
- Automatisation de la congélation des ovocytes ou embryons.

Cytogénétique constitutionnelle

La collecte organisée des données patients et l'étude de l'association et des corrélations entre la présence de variations génomiques rares ou fréquents et les réponses thérapeutiques pourraient être l'objet de travaux de recherche dans le cadre du « Health Data Hub ».

Génétique

Au-delà des quelques applications de la thérapie génique qui vont se développer (e.g. maladies dysimmunitaires), il y a l'enjeu des essais cliniques, soit pharmacologiques, soit avec de petites molécules (ASO) pour lesquels l'APHP devrait prendre une place importante en particulier à travers ses CRMR. Ces essais vont déboucher sur de nouveaux traitements qui justifieront d'élargir les analyses génétiques pour faire bénéficier tous les porteurs des mutations concernées. De plus, la question des traitements à un stade présymptomatique (traitement préventif) dans les maladies dominantes se posera. Par exemple, en cardiogénétique, du fait de l'émergence des corrélations génotype/phénotype, la prise en charge et notamment la programmation de la chirurgie préventive ou la décision d'implanter un défibrillateur repose sur l'identification et la nature de la mutation causale. Dans ce contexte, il est indispensable de réduire les délais de rendu de résultats. L'importance du rôle pris par la génétique dans le suivi thérapeutique croît aujourd'hui de façon exponentielle dans le domaine de l'oncogénétique constitutionnelle : l'identification de variants pathogènes chez les sujets asymptomatiques permet de prévenir la maladie par un meilleur suivi et/ou une prise en charge chirurgicale.

Hématologie

Suite au développement des biothérapies et des immunothérapies, 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.

Immunologie

- Augmentation du catalogue des (immuno)-biothérapies ciblées et des biosimilaires pour le traitement des cancers et des maladies autoimmunes, allergiques et des transplantation/greffe qu'il faudra accompagner d'un suivi clinique et biologique précis pour évaluer leur efficacité et leur tolérance, certains des effets secondaires de ces thérapies innovantes relevant eux-mêmes de biothérapies immunologiques.
- Développement et généralisation des techniques de thérapie cellulaire
- Les besoins dans le domaine de la médecine régénérative et du vieillissement sont à développer en rapport avec les besoins croissants de la population.

Pharmacologie Biologique

- Mise en place de méthodes de suivi des dosages des nouveaux médicaments (anticorps monoclonaux thérapeutiques, auto anticorps, inhibiteurs de tyrosine kinase, anti-PD-L1 ...). L'identification de nouvelles cibles thérapeutiques (par exemple, identification grâce aux nouvelles techniques de dosages biologiques sus-citées de bloqueurs ou activateurs de voies du métabolisme).
- Améliorer le suivi des patients greffés par évaluation régulière du risque de rejet et de toxicité.
- Identification de nouveaux biomarqueurs d'efficacité ou de toxicité médicamenteuse, en particulier dans le domaine du cancer.

En **Physiologie**, le développement d'outils thérapeutiques : par exemple, la stimulation magnétique transcrânienne répétitive qui vise à modifier une fonction neurologique par des séances répétées pendant 1 à 2 semaines (douleur, mouvements anormaux dépression, céphalées...), la pratique d'activités physiques adaptées après un HDJ dyspnée, un HDJ de préventologie cardio-vasculaire ou encore d'obésité.

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

En sus des éléments déjà cités dans les chapitres 7 et 8, insistons sur :

- La Personnalisation croissante des traitements impliquant une participation à la médecine de prévention des risques. Développement de la médecine personnalisée intégrant des polymorphismes (stimulation ovarienne, thérapeutiques ciblées, antithrombotiques, etc), la transplantation des microbiotes.
- 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.
- Simplification, allègement et raccourcissement des circuits de prise en charge des examens 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
- Les spécialités de Biologie seront nécessairement encore plus coordonnées entre elles (avec la création de grands départements, par exemple centrés sur les spécialités microbiologiques) mais aussi avec les cliniciens, en particulier dans le cas des disciplines mixtes.
- Nous devrons renouveler le parc de séquenceurs acquis au cours des 10 dernières années sur les budgets fléchés des plans « Maladies Rares » et « Cancer ». Ce renouvellement doit être maintenant pris en charge par l'institution.
- L'évolution technologique incessante concernant les équipements pose la question du modèle d'acquisition (achat vs location avec option d'achat vs mise à disposition). De plus, il sera

rapidement indispensable d'investir dans de nouvelles technologies spécialisées comme les séquenceurs de lecture longue, le « single cell » et les appareils de détection des remaniements génomiques qui correspondent à des activités hospitalières complémentaires de celles gérées par les plateformes à très haut débit.

- Prise en compte des OMICS et microbiote : Stratification en fonction des interactions potentielles entre composé endogène et médicaments.
- L'utilisation de l'intelligence artificielle pour une modélisation de la prise en charge des couples infertiles : calcul de chances de grossesse.
- DPI-A non invasif par analyse de l'ADN des cellules présentes dans le milieu de culture embryonnaire.
- Elargissement des variations génomiques accessibles au dépistage non invasif : on peut anticiper un élargissement des anomalies chromosomiques détectables en anténatal. Ceci devrait changer les indications de diagnostic prénatal et par conséquent le nombre d'ACPA réalisé en prénatal.

Cytogénétique constitutionnelle

- La mise en route de SeqOIA impactera l'organisation du temps médical et les activités dans les laboratoires en raison de l'implication des cytogénéticiens de l'AP-HP dans l'interprétation et la validation des données de séquençage haut débit de génome. Le temps consacré à l'analyse des données et aux RCP sera considérablement augmenté. Par ailleurs, les pré-indications sélectionnées par l'HAS qui seront l'objet d'analyse sur la plateforme SeqOIA entrainera une implication des cytogénéticiens dans des thématiques qui ne leur sont pas habituelles (comme les maladies mitochondriales).
- Transfert des activités d'ACPA vers des activités de NGS qui doit être menée, thématique par thématique, en coordination avec les filières concernées, les biologistes moléculaires et autres experts de la thématique, de façon à déterminer les arbres décisionnels pour une prescription adaptée.

Fœtopathologie

La prise en charge des pathologies fœtales reste un réel problème dans les DOM-TOM ou le manque d'acteurs de la médecine fœtale et de fœtopathologistes est criant. Un partenariat avec ces départements et régions a été mis en place à l'APHP et devrait promouvoir dans les années à venir la télé-expertise pour faciliter les prises de décisions lors des staffs du CPDPN ou de confrontation imagerie-fœtopathologie. De plus, la télé-pathologie, à l'aide de scanners de lames, devrait également se développer et faciliter le partage des connaissances et les possibilités de diagnostic à distance. Enfin, l'utilisation de l'IRM à haut champ magnétique (3T) et la reconstruction 3D des organes (autopsie virtuelle) sera vraisemblablement une alternative dans les cas de refus d'autopsie.

En **Génétique et Biologie moléculaire (e.g. Biochimie)**, l'innovation de la prise en charge biologique repose sur les 3 composantes suivantes :

- 1-La plateforme nationale SeqOIA Pour les maladies rares, l'analyse de génomes (WGS) de trios (le patient et ses parents) a été priorisée dans le cadre de la montée en charge de la plateforme. En oncologie (tumeurs solides et onco-hématologiques), les analyses concerneront le génome (WGS), l'exome (WES) et l'analyse des ARNs (RNASeq). En débit stabilisé (en 2025), SeqIOA pourra effectuer 18 000 équivalents « génomes ». L'activité de SeqOIA permettra ainsi d'élucider des cas pour lesquels aucune mutation n'aura été identifiée par les autres techniques NGS (panels ou exomes).
- 2-La mise en place de systèmes experts de traitement et d'interprétation des données génomiques-La plateforme MOABI / SeqOIA-IT aura un rôle central dans ces missions. En effet, un grand nombre d'individus auront leur ADN séquencé. Certaines des données générées, à la fois phénotypiques et génotypiques, sont pour certaines pathologies accessibles publiquement de façon anonyme dans de grandes bases de données internationales. Toutefois leur utilisation

devient de plus en plus complexe en raison de la masse exponentielle d'informations disponibles, d'où l'importance du développement d'algorithmes de plus en plus sophistiqués et de méthodes de type deep learning.

3-Les études fonctionnelles- Actuellement, du fait de nos limites dans la connaissance du génome, un grand nombre de variants génétiques identifiés chez les patients ne peuvent pas être classés en variants pathogènes ou variants bénins, laissant les patients et leur famille dans l'incertitude. Parmi ces études qui permettront de mieux interpréter les variants, on peut citer les techniques d'étude de l'ARN (RNA seq), des protéines (WB, IF, CMF), la construction de minigènes, de la méthylation de l'ADN (méthylome), de l'ADN en 3D.

En Immunologie, le développement des immunothérapies disponibles (traitement des maladies auto-immunes, des déficits immunitaires et des cancers) justifient d'une prise en charge coordonnée de la part des immunologistes cliniciens et biologistes. Les patients traités nécessitent un suivi de l'efficacité, des effets indésirables, et de la résistance de ces nouveaux traitements. Cette collaboration fructueuse permet aux cliniciens prescripteurs d'adapter les traitements (prédire leur efficacité) de façon personnalisée et économiquement raisonnable.

La révolution numérique (e-cohortes, des Big data et du Data mining) aura bien sûr un impact dans les prises en charge clinico-biologiques. Elle permettra à la fois de mieux comprendre les déterminants de ces différentes maladies et de proposer aux patients des suivis et des traitements adaptés.

10. Recherche clinique, translationnelle et fondamentale

Tous les services de Biologie ont une activité de recherche clinique (nombreux PHRC), translationnelle et/ou fondamentale dans les axes stratégiques de leur GH, en lien avec les Facultés de Médecine et de Pharmacie et tous les opérateurs de la recherche : Inserm, IRD, ANRS, INCa, Industrie Pharmaceutique, Industrie du diagnostic. La biologie apporte 30% des points SIGAPS de l'Institution.

Tous les personnels HU de la discipline sont intégrés dans des équipes de recherche labellisées (INSERM, CNRS, IRD, Universités) souvent incluses dans des Centres de Recherche (UMR) et certains d'entre eux sont directeurs d'unité ou d'équipe. Les travaux de recherche de ces structures comportent le plus souvent des aspects translationnels, en lien avec des problématiques épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques hospitalières.

Ces biologistes constituent une force pour développer l'innovation en matière de recherche fondamentale, translationnelle et clinique à même de promouvoir, d'attirer et de conduire des essais nationaux et internationaux dans de nombreux domaines de la médecine. Il est capital de préserver du temps médical pour la recherche notamment pour les hospitalo-universitaires afin qu'ils puissent participer au développement de la médecine de demain.

La discipline est aujourd'hui indispensable à la mise en œuvre de larges études cliniques pour lesquelles le diagnostic le plus précis possible participe aux critères d'inclusion dans l'étude (exemple screening microbiologique des donneurs dans le cadre de la transplantation de microbiote fécal, diagnostic des infections fongiques, ...).

Les thématiques de recherche et les liens avec les EPSP et les Universités des différentes spécialités de la discipline sont décrites dans l'**Annexe 2**.

Il faut améliorer la communication avec les investigateurs, en relation avec les CRB, pour une meilleure valorisation des tâches réalisées par les laboratoires de biologie médicale et avoir une politique de réinternalisation des examens spécialisés/référents au sein de l'AP-HP.

Il faut effectuer un travail sur l'évaluation précise des surcoûts hospitaliers liés à la recherche clinique avec prise en compte des tâches pré et post-analytiques réalisées aujourd'hui sans valorisation correspondante pour les équipes: Les services de Biologie 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.

Il faudrait mettre en place des programmes type PHRC centrés sur la biologie (développement de nouveaux biomarqueurs diagnostiques et pronostiques et de nouvelles cibles thérapeutiques) 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.

La recherche en génétique de l'AP-HP doit se renforcer sur le plan de la génomique, de la biologie systémique intégrative, de la génétique et de la pharmacologie épidémiologiques, et de l'intelligence artificielle en relation avec la politique institutionnelle sur les « big-data ». L'intégration des données de génomique chromosomique aux données phénotypiques, collectées et conservées dans les dossiers patients informatisés doit se faire grâce des outils statistiques, informatiques adaptés et de méthodes d'apprentissage automatique voire d'intelligence artificielle (Health Data Hub).

Cette collection des données à la fois cliniques et génétiques par nos structures permet une recherche translationnelle de grande qualité dans le cadre de RHU, DHU, PHRC, PRCT, et SiRIC. Bientôt, nous pourrons valoriser les données issues des panels NGS ciblés, des exomes et des génomes entiers, qui seront traitées et stockées sur SeqOIA-IT en créant une ressource majeure de données patients pour des équipes de recherche en génétique épidémiologique et intégrative en lien avec l'INSERM, les Universités et/ou le secteur privé.

11. Aspects universitaires de la discipline

Par définition, les HU ont des missions d'enseignement et de recherche. Les activités de recherche de la discipline sont présentées ci-dessus au Chap. 10. Pour ce qui concerne l'enseignement, toutes les spécialités sont rattachées à des sections et à des sous-sections en Médecine (42.2, 43.02, 44, 45.01, 45.02, 48-03, 54.05 etc.) et en Pharmacie (82è section). Les spécialités mixtes sont le plus souvent dans la même section CNU que leur pendant clinique. De nombreux biologistes HU de l'AP-HP siègent dans leurs sections CNU respectives.

1- En formation commune de base :

La plupart des spécialités biologiques est impliquée dans la PACES, puis dans la suite du 1^{er} cycle et en 2^{ème} cycle des études de Médecine et de Pharmacie.

Notons que les HU de nos services enseignent également en Faculté des Sciences.

Certaines spécialités (e.g. pharmacologie) ont une forte implication dans les études paramédicales (Sages-femmes, IFSI), en Pharmacie et en Médecine dans les Sciences du médicament. Certaines spécialités (e.g. Physiologie) interviennent de façon très large dans d'autres facultés. (odontologie, maïeutique, kinésithérapie, soins infirmiers, podologie) dans les domaines de la Biologie. L'augmentation du nombre d'étudiants en santé, le développement des enseignements partagés avec les autres professions de santé médicales et paramédicales (qui vont de plus en plus s'«universitariser ») augmentera considérablement la charge de notre mission pédagogique.

2- La formation des internes :

Le DES de Biologie Médicale (DES BM) a la particularité d'être commun aux Médecins et aux Pharmaciens pour la très grande majorité des spécialités biologiques.

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. Au niveau de l'enseignement, les structures de Biochimie de l'AP-HP contribuent fortement à la formation des internes du DES BM mais aussi à la spécialisation d'internes hors filière, et assurent également l'accueil des externes en Pharmacie.

Lorsque la spécialité est mixte, il existe aussi un DES clinique (ex : DES de génétique médicale, DES

de la spécialité d'organe en physiologie). Les biologistes participent, es compétence, aux enseignements de ces « DES cliniques ». Dans le DES de génétique médicale, les internes suivent des stages de clinique et de génétique biologique (génétique moléculaire et cytogénétique).

La connaissance spécifique du cytogénéticien sur la physiologie et l'architecture du génome ainsi que sur les particularités liées à la détection des anomalies chromosomiques en anténatal devront être conservées et enseignées aux jeunes internes «généticiens biologistes». Par ailleurs, un renforcement des interactions de ces nouveaux généticiens biologistes avec les bio-informaticiens et les biostatisticiens pour l'interprétation des données de masse provenant des centres de séquençage sera nécessaire.

Dans la nouvelle maquette, des FST (Formation Spécialisée Transversale) ont été mises en place, et remplacent les différents DESC (Diplôme d'Etude Spécialisée Complémentaire). Citons les FST de Génétique et Médecine Moléculaire Bioclinique, celle de Nutrition, la FST andrologie sexologie gynécologie médicale biologie de la reproduction, la FST de Pharmacologie médicale-thérapeutique, la FST « Sommeil » pour la Physiologie, la FST de Fœtopathologie.

La mise en place de la FST hématologie bioclinique a pour but de former des internes en hématologie clinique à la biologie et inversement.

Au sein de la spécialité Immunologie et en collégialité avec des spécialités comme la néphrologie et la pneumologie, la création d'une FST sur l'immunopathologie est à l'étude. Il existe également une FST sur les maladies allergiques ouverte aux cliniciens et qui devrait s'étendre aux biologistes.

En Génétique, la FST accueillera des internes des 2 DES. Dans ce cadre, il est prévu que les internes du DES de génétique médicale puisse acquérir les compétences pour demander un agrément pour le diagnostic moléculaire ou cytogénétique et que les internes du DES de biologie médicale se forment à la consultation en génétique. En Microbiologie, les services accueillent également des internes d'autres DES comme par exemple le DES de Maladies infectieuses dont la maquette impose au minimum un semestre dans un service de Microbiologie.

Les FST permettront une meilleure formation des cliniciens et des biologistes, permettant une passerelle entre clinique et biologie.

3- Formation à la recherche

Tous les services se biologie sont adossés à des structures labellisées INSERM/CNRS/Université/IRD où sont accueillis de nombreux étudiants (médecins, pharmaciens, scientifiques) qui y réalisent leur Master et leur Thèse d'Université. Des cliniciens y sont rattachés et y font leur recherche. Enfin, de nombreux Biologistes dirigent des centres de recherche, des équipes labélisées, des centres maladies rares ou des laboratoires d'excellence ou de référence.

La formation à la recherche est essentielle pour assurer l'attractivité de la discipline comme en atteste l'accueil de nombreux post-doctorants, en particuliers étrangers et permettre le recrutement des spécialistes hospitaliers.

4- La formation continue

De nombreux biologistes proposent des DU et DIU sur différents versants fondamentaux et cliniques et qui s'adressent à un large public. Certains de ces diplômes ont vocation à s'internationaliser. Par ailleurs, la dimension familiale des maladies génétiques nécessite une formation et un lien fort avec les psychologues et des approches transdisciplinaires (DIU Sorbonne Université-Université Paris).

Enfin, les biologistes participent et organisent de nombreux EPU, DPC, colloques ou congrès nationaux et internationaux. Ils participent à la rédaction de publications pédagogiques de langue française ou anglaise ainsi qu'à plusieurs référentiels de type HAS, HASP, ...

5- Les formations aux nouveaux métiers

Les métiers de conseiller en génétique, de bio-informaticien en génomique et d'ingénieur hospitalier nécessitent la mise en place de formations très spécialisées (y compris de Masters) qui sont

aujourd'hui peu nombreuses ou mal individualisées.

12. Activités de valorisation

Toutes les spécialités de Biologie sont très impliquées dans le dépôt de brevets, la création de startup en *drug discovery*, en diagnostic et en nutrition. Mais il y a peu de retombées financières pour nos services.

Ces innovations sont réalisées en partenariat avec les industriels ou générées par les biologistes euxmêmes dans le cadre de projets de recherche couplés aux sciences de l'ingénieur ou de physique/mathématique appliquées.

Il est indispensable d'accompagner ces initiatives (appel d'offres aux projets, aide à la création de start-ups, personnel dédié,...).

13. Modalités d'évaluation de la pertinence de soins dans la discipline

La « juste prescription » (JP) ou « prescription justifiée » est une mission centrale et un enjeu majeur, médical et économique, en biologie médicale. Les biologistes 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.

En effet, un ajustement des prescriptions est nécessaire pour s'assurer du respect des bonnes pratiques et des recommandations des sociétés savantes et de l'HAS.

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). La responsabilisation des prescripteurs (implication des prescripteurs dans le coût des examens qu'ils prescrivent) est nécessaire pour assurer la JP. Ce coût pourrait leur être facturé au bénéfice des laboratoires (au moins la part qu'ils perçoivent du titre de la T2A).

Par ailleurs, la JP nécessite la mise en place d'outils adaptés et validés (Orbis-Demandes avec module adéquat de contrôle de redondance personnalisable). En pratique, dans le cadre d'examens très spécialisés (e.g. de génétique), l'indication est revue systématiquement par le biologiste qui prend en charge le prélèvement. Des fiches de « juste prescription » ont été éditées par certaines spécialités et au sein de certains GH et pourraient être diffusées à l'ensemble des services de l'APHP et insérées sur des applications dédiées des mobiles des internes.

Les biologistes jouent également un rôle dans la juste prescription des médicaments :

- De nombreuses immunothérapies sont coûteuses et entrainent des effets secondaires parfois importants et eux-mêmes générateurs de surcoût.
- Le coût des anti-infectieux chez les patients immunodéprimés est élevé. Ils font pour certains l'objet d'une dispensation contrôlée pour laquelle une justification médicale est demandée et dont l'évolution est disponible.
- Implication dans les comités de la juste prescription du médicament (forte interaction entre le laboratoire de dosage du médicament, la pharmacogénétique et le pharmacien qui délivre les chimiothérapies ou des médicaments couteux (anticorps).

Des modalités d'évaluation sont plus spécifiques à certaines spécialités. Par exemple, en BdR, le délai de prise en charge des couples pour infertilité ou des couples en DPI, l'adéquation du volume de l'activité avec le calibrage des centres d'AMP (indicateur ARS, visite d'inspection ARS).

Citons aussi la participation aux Réunions de Concertations pluridisciplinaires (RCP et RCP moléculaires) et aux réseaux nationaux ou européens (Suivi Thérapeutique Pharmacologique, et Pharmacogénétique etc.).

SYNTHESE: analyse SWOT

Forces

- La Biologie est une discipline transversale et universelle touchant tous les aspects de la Médecine, de la recherche fondamentale par ses aspects métaboliques et structuraux jusqu'à la biologie des soins critiques au plus proche des équipes soignantes. Elle est riche de nombreuses thématiques et de techniques extrêmement variées. 70% des diagnostics reposent sur la Biologie. Les biologistes ont su s'inscrire dans les axes prioritaires des hôpitaux avec des développements technologiques permettant de répondre à des problématiques issues de l'utilisation de médicaments innovants mais aussi dans une démarche de l'intégration du virage ambulatoire dans ses pratiques.
- C'est une discipline en plein essor, fortement impliquée dans l'innovation et le progrès médical (i.e. mise au point de nouvelles méthodes analytiques, notamment en rapport avec les « omiques ». Elle est médicale et pharmaceutique.
- Haut niveau scientifique, universitaire et technique, en complémentarité avec les disciplines cliniques, notamment dans les disciplines mixtes avec une Intégration et complémentarité clinico-biologique, y compris au niveau des consultations cliniques (e.g. Hémostase). Cette expertise est une chance pour l'APHP car elle n'a pas d'équivalent, ni en médecine de ville ni dans la plupart des établissements privés et offre la perspective de créer des réseaux solides entre les services de l'APHP.
- La Biologie est bien organisée avec une complémentarité des sites. Elle a su s'adapter aux mutations de tout ordre (économique, technologique, organisationnel, épidémiologique, sociologique).
- La Biologie médicale de l'AP-HP a une forte visibilité nationale et internationale.

Faiblesses

- La démographie médicale est très préoccupante, et les RH PM et PNM sont en forte tension. La création de postes d'AHU et d'Assistants Spécialistes est indispensable. Une réflexion sur la démographie et la formation des équipes techniques est également nécessaire ainsi qu'un renforcement en personnel non médical pour les nouveaux métiers (bio-informaticiens, biostatisticiens, data manager...).
 - De très nombreux départs à la retraite du PM sont prévus dans un futur proche et le renouvellement générationnel n'est pas assuré ; cela peut conduire à une démédicalisation de la discipline et à la disparition de savoir-faire.
- Difficulté de respecter les missions HU et H. Il est capital de préserver du temps médical pour la recherche en particulier pour les hospitalo-universitaires. Trop de tâches (administratives, accréditations) nous éloignent de la recherche. Nos scores SIGAPS s'en ressentent.

Opportunités

- Nous sommes prêts à réfléchir à de nouvelles organisations dans le cadre des APHP.x, qui généreraient des économies d'échelle (restructurations bien avancées pour certaines spécialités), comme nous l'avons toujours fait. Ces transformations organisationnelles sont une chance si elles ne conduisent pas à une suppression des postes sous couvert de « mutualisation » alors même que le PM et PNM sont déjà insuffisants sur chaque site. Mais si nous voulons mettre fin à certaines organisations dispendieuses qui ne sont pas notre fait, il faudra que chacun prenne ses responsabilités.
- La lueur d'espoir est la mise en place de la « nouvelle AP-HP » 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.

Certaines spécialités connaissent des mutations spécifiques liées à des révolutions technologiques, auxquelles s'ajoute une refonte structurale profonde (cytogénétique et Génétique). Une

coordination supra-GH au sein de l'AP-HP sera nécessaire pour permettre le développement d'une génomique médicale efficace, attractive et reconnue qui sera un socle solide pour la médecine de demain. Certains services de génétique moléculaire et de cytogénétique envisagent une fusion en service de Biologie Génétique. Ces rapprochements permettront une synergie des compétences autour de thématiques (troubles du neurodéveloppement, maladies mitochondriales, maladies osseuses, malformations congénitales ...).

Les Collégiales de Biologie de la Reproduction-Cytogénétique-Fœtopathologie-Histologie spécialisée et de Génétique devront établir un état des lieux précis sur le nombre de généticiens biologistes en formation et anticiper le nombre de biologistes nécessaire. L'objectif est de pouvoir interpréter les données produites par les plateformes hospitalières et par SeqOIA, tout en assurant les activités diagnostiques de cytogénétique conventionnelle.

- Les nouvelles technologies, robotisation, développement des *big data* (séquençage de génomes, microbiote...) sont des opportunités de développement.
- Plusieurs spécialités sont dotées de MIG importantes que l'on peut encore accroître si les moyens suivent.

Menaces

- Structurelles : les réorganisations de l'AP-HP et la création de DMU rendent difficile le positionnement de disciplines transversales, notamment lorsqu'il existe un équilibre entre les composantes biologiques, cliniques et réglementaires.
- Economique: absence d'investissement d'où la vétusté des installations et des appareillages dans certains sites. Absence de certains moyens techniques ultramodernes et pourtant indispensables. 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. Le coût des réactifs et des équipements augmente régulièrement. Tout cela alors que notre volume d'activité augmente sans cesse.
- 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 prévue à ce jour pour 100% des examens et à laquelle nous devons consacrer des moyens considérables pour tenir les délais et les objectifs. L'impact sur l'innovation et la prise en charge de maladies rares et/ou négligées pose question. Et cette accréditation devra être maintenue au-delà de la phase initiale (2020).
- Nous subissons d'autres exigences réglementaires :
 - Directive européenne (2022) régulant l'activité de diagnostic in vitro et les difficultés rencontrées dans la tâche d'accréditation obligeant le recours quasi systématique à des "trousses" commerciales (ready-to-use), ce qui aura certainement un impact économique non négligeable.
- Evolutions de la loi de bioéthique qui risquent d'aggraver encore le délai d'attente pour les couples infertiles.

La mise en place de plates-formes robotisées de haut débit est considérée 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. Dans tous les cas, la nécessité d'une validation critique, par un Biologiste hautement spécialisé, permettant au clinicien d'adapter au mieux sa stratégie thérapeutique reste

indispensable.

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 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 nonremplacement des praticiens ou de l'absence de renouvellement des contrats de PHC et de Praticiens attachés du jour ou lendemain. 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 connait pas (et ne veut surtout pas connaître) notre métier et son importance pour le bon fonctionnement de nos hôpitaux. 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. Il y a un risque réel de devoir abandonner certaines activités qui participent pourtant à l'attractivité et/ou au bon fonctionnement de nos hôpitaux (e.g. en Biochimie, en Physiologie). Enfin, 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, en particulier liée à l'accréditation obligatoire, le sentiment de moins bien faire son travail et les situations de harcèlement hiérarchique et/ou administratif, 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.

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 coûtons.

Annexe 1 – Principaux rédacteurs de ce document

Cette synthèse a été réalisée par Luc Cynober (Président de l'Intercollégiale de Biologie) et validée par les Présidents de Collégiales à partir des fiches fournies par ceux-ci et rédigées par :

Bactériologie Virologie Hygiène

- Pr V Calvez (Président de collégiale)
- Pr D Descamps, Pr AG Marcelin, Pr J Le Goff, Pr C Delaugerre, Pr A Aubry, Pr N Véziris, Pr L Armand, Pr J Robert, Pr C Poyart

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

- 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
- Pr. Luc Cynober, Président de la Collégiale « Pharmacie », Chef du service de Biochimie Générale et Spécialisée, hôpital Cochin, HUPC, APHP.5
- 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 Thérond, Vice-Président de la Collégiale, Chef du Service de Biochimie de l'Hôpital Bicêtre, HUPS
- Pr. Marie-Anne Loriot, 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
- Dr. Michel Vaubourdolle, Chef du Dépt. de Biochimie, HUEP, APHP.6

Biologie de la Reproduction

- Pr N. Achour-Frydman, UF de Biologie de la Reproduction CECOS, Antoine Béclère
- Pr R. Lévy, Service de Biologie de la Reproduction CECOS, Tenon
- Dr V. Barraud-Lange, Dr E. Dulioust, Pr C. Patrat, Pr JP Wolf, Service d'Histologie Embryologie Biologie de la Reproduction Cecos, Cochin
- Dr F. Eustache, Service de Biologie de la Reproduction CECOS, Hôpital Jean Verdier

Cytogénétique constitutionnelle (sous partie de la collégiale de Biologie de la Reproduction-Cytogénétique-Foetopathologie- Histologie spécialisée)

Dr Valérie Malan, Pr Andrée Delahaye, Pr Serge Romana

Cytogénétique Hématologique

- Pr Florence Nguyen-Khac, Dr Chrystèle Bilhou-Nabéra, Dr Elise Chapiro, Dr Virginie Eclache

Fœtopathologie

- Fabien GUIMIOT, Tania ATTIE-BITACH

Génétique

Amselem Serge; BONNEFONT Jean-Paul; BOILEAU Catherine; BRICE Alexis; CAVE Hélène; CHARRON Philippe; Cormier-Daire Valérie; COULET Florence; DELAHAYE Andrée; DE MAZANCOURT Philippe; DUPONT Jean-Michel; DURR Alexandra; FUNALOT Benoit; GERMAIN Dominique; jeunemaitre Xavier; KEREN Boris; LE GUERN Eric; LYONNET Stanislas; MANTEL Anne; RICHARD Pascale; tournier-lasserve Elisabeth; ROMANA Pierrick-Serge; STEFFANN Julie; SIFFROI Jean-Pierre; VERLOES Alain; VIDAUD Michel

Hématologie Biologique

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

Pr Pascale Gaussem, hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Pr Frédéric Davi, Hôpital Pitié-Salpétrière, 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 Orianne Wagner-Ballon, Vice-Présidente de la Collégiale, hôpital Henri Mondor, Créteil

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

Immunologie

Coordonnateurs: Frédéric Batteux, Immunologie biologique, Cochin, Claire Fieschi, Immunologie Clinique, Saint-Louis

Principaux rédacteurs

Pierre Aucouturier et Catherine Johanet, Immunologie biologique, Saint Antoine

Sophie Caillat-Zucman, Immunologie biologique, Saint Louis

Guislaine Carcelain, Immunologie biologique, Robert Debré

Sylvie Chollet-Martin, Immunologie biologique, Bichat, membre de la section 82 du CNU (Pharmacie)

Guy Gorochov, Immunologie biologique, Pitié-Salpétrière

Olivier Lambotte, Immunologie clinique, Bicêtre

Jean Daniel Lelièvre, Immunologie clinique, Henri Mondor

Reinato Montero, Immunologie biologique, Bichat

Capucine Picard, Immunologie biologique, Necker

Jean Louis Taupin, Immunologie biologique, Saint Louis

Laurence Weiss, Immunologie clinique, HEGP

François Lemoine, Président de la sous-section 47-03 (Immunologie clinique et biologique) du CNU

Parasitologie-Mycologie

F. Ariey, F. Botterel, S. Bretagne, E. Dannaoui, C. Hennequin, S. Houzé, A. Izri, R. Piarroux

Pharmacologie

Dr Noel ZAHR, PH, Pharmacologie Pitié Salpétriere

Pr Celine VERSTUYFT, PU-PH Pharmacologie Pharamcogénétique, Inserm U1178, Université Paris Saclay

Dr Valérie FURLAN, PH, Pharmacologie Toxicologie, HUPS- HUPIFO

Pr JC Alvarez, PU-PH Pharmacologie Toxicologie, HUPS- HUPIFO, Université Paris Saclay

Pr B Ghaleh PU-PH Pharmacologie, H Mondor, INSERM U 955

Dr A Hulin, PH Pharmacologie, H Mondor,

Pr Samia MOURAH, PU-PH Pharmacologie & Génomique du Cancer, Inserm U976, Université de Paris.

Pr Evelyne JACQZ-AIGRAIN, PU-PH Pharmacologie CIC RDB Université de Paris.

Dr Hélène SAUVAGEON-MARTRE, PharmD PH Pharmacologie Inserm U976, Université de Paris.

Dr Gilles PEYTAVIN, PharmD PhD, PH Pharmacologie IAME-DeSCID, Université de Paris.

Dr Laurence LABAT, PharmD PhD, MCU-PH Toxicologie Paris V

Dr Laurent MASSIAS, PharmD PhD, PH IAME-EVRest, Université de Paris.

Dr Lauriane GOLDWIRT, PharmD PhD, PH Pharmacologie Inserm U976, Université de Paris.

Dr Fanélie JOUENNE, PharmD PhD, Pharmacologie & Génomique du Cancer, Inserm U976, Université de Paris,. et en partenariat avec les pharmacologues cliniciens du DMU PRISME APHP.7 (recherche et produits de santé).

Pr. Pierre BOUTOUYRIE, APHP.CUP

PHYSIOLOGIE

Dr Catherine BANCAL (PH, Hôpital Bichat, APHP.7)

Dr Frank BIENAIME (MCUPH, Hôpital Necker, APHP.5)

Dr Marie COURBEBAISSE (MCUPH, Hôpital HEGP, APHP.5)

Pr Christophe DELCLAUX (PUPH, chef de service, Hôpital Robert-Debré, APHP.7)

Dr Gilles HUBERFELD (MCUPH, Hôpital la Pitié Salpêtrière, APHP.6)

Pr Nathalie KUBIS (PUPH, chef de service, présidente de la collégiale de Physiologie, Hôpital Lariboisière, APHP.7)

Pr Frédéric LOFASO (PUPH, chef de service, Hôpital Necker, APHP.5)

Annexe 2 - Thématiques de Recherche et liens avec les Unités de recherche (EPST, Université) des services de Biologie de l'AP-HP

Bactério-Virologie-Hygiene

Thèmes principaux :

- Resistance aux antiviraux et aux antibactériens
- Epidemiologies des infections
- Virulence des pathogenes
- Infections et immunodépression
- Virobiote et Bacteriobiote
- Drug discovery de nouveau agents anti infectieux

BIOCHIMIE

- 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.
 UMR S1193 (Villejuif).
- **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.
 INSERM U1193.
- **Bicêtre**: Maladies héréditaires du métabolisme et de la reproduction. UMR S1174 (P11), S1195 (P11), CNRS UPR 2301 (P11), EA 7357 (P11).
- **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.
 - EA 4466, P5.
- 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.
 - UMR S1144 INSERM (P5/P7), UMR S1132 (P5).
- 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; maladies héréditaires du métabolisme.
 UMR S1267, S1139, S1140 P5.
- P. Brousse: Biomarqueurs génétiques des tumeurs solides, compréhension des mécanismes de tolérance cellulaire et cancérogenèse dans les tumeurs digestives, pulmonaires et gynécologiques. UMR S1193 (P11).
- Pitié-Salpêtrière, Sces de Biochimie: Marqueurs des maladies neurométaboliques et neurodégénaratives, marqueurs cardiométaboliques et nutritionnels, marqueurs non invasifs de la stéatose et de la fibrose hépatiques, biomarqueurs en oncologie (marqueurs tumoraux et biopsies liquides).

- INSERM U1267, CNRS UMR 8258 (P5), UMRS 974 INSERM AIM (P6), UMRS 1166 INSERM (P6), U1016 INSERM UMR 8104 CNRS (P5), INSERM UMR S1138 (P6).
- **Pitié-Salpêtrière, Sce de Coprologie fonctionnelle** : bilans d'absorption, biomarqueurs fécaux de l'homéostasie intestinale.

UMR S1139.

- **R. Debré** : Caractérisations phénotypiques biochimiques et génotypique des maladies héréditaires du métabolisme et les maladies endocriniennes.
 - EA 7357 et UMR 8000 CNRS (P11) et INSERM U1141 (P7).
- St. Antoine: Physiopathologie hépatique, biochimie du globule rouge, biochimie hormonale, marqueurs de la dénutrition.
 EA 4466 (P5).
- **Tenon**: Biomarqueurs métaboliques et inflammatoires, biomarqueurs de la pré-éclampsie, biochimie séminale.

Biologie de la Reproduction

- Identification des cellules souches spermatogoniales
- Amélioration des résultats en AMP par supplémentation des milieux de culture (ex. : fertiline)
- Identification de nouveaux gènes impliqués dans un déficit majeur de la spermatogénèse
- Transfert de pronoyaux pour éviter la transmission de maladies mitochondriales
- Effet des radiations sur l'ovaire murin
- Création d'une cryobanque destinée à la conservation des embryons donnés à la recherche
- Rattachement à des unités de recherche labélisées :
 - Equipe Génomique, Epigénétique et Physiopathologie de la Reproduction, Institut Cochin, INSERM U1016
 - Laboratoire de développement des gonades, UMR 967, CEA Fontenay aux Roses
 - Equipe reproduction et liposdystrophies, Lipodystrophies, adaptations métaboliques et hormonales, et vieillissement, Centre de Recherche de Saint Antoine CDRSA
 - A l'image d'autres disciplines, affaiblissement de la part de la France dans cette discipline, en termes de publications et de présence dans les congrès.
- Identification et traitement des facteurs environnementaux nuisibles comme les perturbateurs endocriniens
- Impact des éléments du mode de vie sur la fertilité et la qualité des gamètes
- Vers de nouveaux biomarqueurs, épigénétiques des gamètes

Génétique

- un IHU spécifique (IMAGINE) avec plus de 20 équipes travaillant dans le domaine de la génétique
- un IHU (ICM) dédié aux maladies neurologiques à forte valence génétique et couplé au Département de génétique et au Centre de génétique moléculaire et cellulaire de la Pitié-Salpétrière
- un IHU (ICAN) dédié aux maladies cardiovasculaires et métaboliques couplé au Département de génétique et au Centre de génétique moléculaire et cellulaire de la Pitié-Salpétrière
- 30 Equipes INSERM_APHP de recherche rattachées à l'ITMO Génétique, Génomique et Bioinformatique (GGB)
- une labellisation SiRIC (Site de Recherche Intégrée sur le Cancer) (SiRIC CURAMUS et SiRIC CARPEM) articulée autour de trois programmes prioritaires intégrant le soin, la recherche et les humanités médicales : sur la médecine personnalisée en cancérologie les tumeurs cérébrales, les néoplasies rares en immunohématologie, et les tumeurs avec instabilité des microsatellites.

Hématologie Biologique

- 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.

Immunologie

- Immunothérapies des cancers
- Biothérapies des maladies immuno-inflammatoires
- Développement clinique de nouveaux vaccins ou de vaccins existants dans de nouvelles indications
 - ou suivant de nouveau protocoles.
- Thérapie génique
- Transplantation et greffe
- Immuno-infectiologie
- Allergologie
- Diagnostic et Médecine personnalisés pour les maladies auto-immunes, allergique et les cancers Les immunologistes sont présents dans des IHU (Imagine), des DHU (I2B à la Pitié, FIRE à Bichat, Risques et grossesse et Authors à Cochin ou VIC à Mondor). Ils participent à 6 labex et sont présents dans tous les grands centres de recherches (CIMI à la Pitié, Institut Cochin, Imagine et INEM à Necker, Centre des Cordeliers, Institut de recherche St Louis, PARCC à l'HEGP, VRI à Mondor, CRI à Bichat, CRSA à St Antoine ainsi que des équipes labellisées dans les deux facultés de pharmacie.

Parasitologie-Mycologie

- Le développement des tests diagnostiques basés sur la détection de génome
- Etude multicentrique prospective d'outils (sérologie, PCR syndromique ou non, biomarqueurs ...) pour le diagnostic et l'évaluation pronostique
- L'application plus large de la spectrométrie de masse MALDI-TOF à l'identification des pathogènes, y compris des vecteurs, à la détection de la résistance aux drogues
- Etude des biofilms fongiques

Participation à plusieurs études européennes permettant la mise en commun de données épidémiologique au cours desquelles l'AP-HP est souvent l'un des principaux centres recruteurs

- L'application de la métagénomique ciblée et/ou shot gun à l'épidémiologie, au diagnostic et à la détection de la résistance
- L'étude des microbiotes (digestif, broncho-pulmonaire...) et notamment leur composante fongique en lien avec différentes pathologies « systémiques » (allergie, inflammation ...)
- L'adaptation des approches d'intelligence artificielle (apprentissage profond, data mining) aux problématiques de la discipline

Pharmacologie Toxicologie

- Toxicologie médicolégale (RPC)
- Drogues conventionnelles, NPS et médicaments psychotropes (RPC)
- Analyses capillaires (drogues conventionnelles, NPS, médicaments psychotropes et autres) (RPC)
- Pharmacogénétique (KB)
- Modèles statistiques exploitant les données du STP (PSL)

Physiologie

- Du fait de la transdisciplinarité au sein d'un même service et entre les différents services de Physiologie, la recherche s'appuie sur les disciplines d'organes de leurs médecins HU et est pré-

 $\frac{\text{V1}\ 12/07/2019}\ 16/07/19}\ 17/07/19}\ 18/07/19}\ 19/07/19}\ \text{V2}\ 30/07/19}\ 31/07/19}\ 01/08/19}\ 20/08/19}\ 06/08/19}\ 07/08/08/19}\ 12/08/19}\ 13\ 19\ 20\ 21/08/19}\ 13\ 19\ 20\ 21/08/19}\ 13/09/19}\ 19/09/19$

clinique, translationnelle et clinique. Elle favorise également les interactions avec les sciences « dures » (mathématiques et physique) et le développement d'objets connectés, d'algorithmes décisionnels dans la prise en charge de patient, à partir des signaux biologiques.