



Mission sur la stratégie génomique de l'APHP

Vers un Plan Médecine Génomique APHP 2030

*Pr Xavier JEUNEMAITRE
Florence BAGUET*

Septembre 2024



SOMMAIRE >>

SOMMAIRE	2
INTRODUCTION	4
I. CONTEXTE	5
A. LES AVANCEES TECHNOLOGIQUES	5
B. LES PLANS NATIONAUX	6
<i>Le Plan France Médecine Génomique (PFMG) 2025</i>	7
<i>Le laboratoire SeqOIA</i>	8
<i>Limites du laboratoire SeqOIA et évolution incertaine du PFMG 2025</i>	9
II. LA GENETIQUE A L'APHP	12
A. STRUCTURES, RESSOURCES HUMAINES ET ACTIVITES	12
B. MESURE DES ACTIVITES – DONNEES MEDICO-ECONOMIQUES.....	13
C. DIVERSITE DES STRUCTURES ET DES PRATIQUES	14
D. SEQUENÇAGE NOUVELLE GENERATION (NGS)	15
E. ASPECTS INFORMATIQUES ET BIO-INFORMATIQUES	17
III. LES DIFFERENTES THEMATIQUES ET LEURS PROBLEMATIQUES	19
A. MALADIES RARES.....	19
B. DIAGNOSTIC PRENATAL ET « GENOME FŒTAL »	21
C. LES TUMEURS SOLIDES.....	22
D. L'ONCOHEMATOLOGIE	25
IV. LES ENJEUX DE LA MEDECINE GENOMIQUE	26
A. LES PRE-REQUIS D'UN PARCOURS GENOMIQUE.....	26
<i>L'importance d'un lien clinico-biologique fort</i>	26
<i>L'importance d'une bio-informatique de haut niveau</i>	26
<i>Une nécessaire transformation des pratiques</i>	27
<i>L'importance de tests fonctionnels</i>	27
<i>Penser en amont le post-génomique et le lien à d'autres activités « omiques »</i>	27
<i>Faciliter l'accès aux données et le lien avec la recherche</i>	27
B. LES ENJEUX RESSOURCES HUMAINES.....	28
<i>Pénurie en génétique médicale</i>	28
<i>Changement d'activité pour les techniciens de laboratoire</i>	28
<i>La progression d'une nouvelle profession : les conseillers en génétique</i>	29
C. LES ENJEUX MEDICO-ECONOMIQUES.....	29
<i>Le RIHN</i>	29
<i>Financement des activités de type « exome entier », « génome entier »</i>	30
D. LES ENJEUX TECHNOLOGIQUES SUR LE SEQUENÇAGE.....	30
<i>Evolution des acteurs du marché : des acteurs concurrentiels</i>	30
<i>Le séquençage « longs fragments » ou de troisième génération</i>	31



V. PROPOSITION D'UN PLAN MEDECINE GENOMIQUE 2030	32
A. OBJECTIFS PRINCIPAUX.....	32
<i>Le Plan France Médecine Génomique APHP 2030.....</i>	<i>33</i>
B. AXE 1 : STRUCTURATION EFFICIENTE DE LA PRODUCTION DES TESTS	34
<i>Mesure 1 : Un laboratoire génomique centralisé.....</i>	<i>34</i>
<i>Mesure 2 : Renforcer la structure bio-informatique pour le stockage et l'analyse de données, l'interopérabilité avec le dossier patient informatisé (ORBIS) et les systèmes de gestion de laboratoire (GLIMS, GENNO).....</i>	<i>36</i>
<i>Mesure 3 : Accompagner les GHU pour développer des activités spécialisées pré et post-génome.....</i>	<i>38</i>
<i>Mesure 4 : Définir une nouvelle politique de standardisation et renouvellement des équipements</i>	<i>39</i>
C. AXE 2 : MISE EN ŒUVRE OPERATIONNELLE	41
<i>Mesure 5 : Assurer l'accès au laboratoire centralisé THD</i>	<i>41</i>
<i>Mesure 6 : Définir la valorisation des actes de soins et des données génomiques APHP</i>	<i>41</i>
<i>Mesure 7 : Faciliter l'accès aux données et aux projets de recherche.....</i>	<i>42</i>
<i>Mesure 8 : Assurer la transformation RH à la médecine génomique (formation et recrutement)</i>	<i>42</i>
D. AXE 3 : MISE EN ŒUVRE DU PILOTAGE ET DU SUIVI	44
<i>Mesure 9 : une gouvernance centralisée</i>	<i>44</i>
<i>Mesure 10 : Mobiliser les acteurs par la création d'une communauté génétique de l'APHP.....</i>	<i>44</i>
<i>Mesure 11 : Mettre en place un programme de suivi médico-économique..</i>	<i>45</i>
<i>Mesure 12 : Mettre en place un programme de suivi des activités de recherche.....</i>	<i>46</i>
<i>Mesure 13 : Assurer le lien avec le PFMG, la BNDMR et Health Data Hub, les autres CHU, UniCancer, les centres de soins externes</i>	<i>46</i>
ANNEXES	47

Introduction >>

Ce rapport fait suite à la lettre de mission qui m'a été confiée en juillet 2023 par le Directeur Général de l'APHP, Mr Nicolas Revel et le président de la CME de l'APHP, Pr Rémi Salomon, intitulée « Animer la réflexion collective visant à proposer une stratégie d'organisation pour la médecine génomique à l'AP-HP ».

Depuis un an, aidé par la Direction de la Stratégie de l'APHP, avec Mme Florence Baguet, nous avons extrait et analysé des données, rencontré les professionnels principaux et les responsables DMU de chacun des GHU, discuté avec la collégiale de génétique, animé des rencontres de réflexion par grande thématique (maladies rares, cancérologie, onco-hématologie, foetopathologie et périnatalité). Le rapport traite de la génétique humaine et de son organisation mais n'aborde pas d'autres spécialités médicales biologiques, telles la microbiologie, qui font appel aux mêmes techniques de séquençage par ex. mais qui n'en partagent pas les procédures de soin et organisationnelles.

La génétique humaine est une discipline très évolutive dont les techniques biologiques et les coûts ont drastiquement évolué depuis vingt ans. De quelques maladies rares monogéniques nous sommes passés à plus de 7000 maladies de moins en moins rares touchant jusqu'à 10% de la population. Tous les types de cancers sont désormais concernés, mais également les facteurs de susceptibilité de maladies communes et la pharmacogénomique. Le génome entier qui coûtait 450 millions de dollars en 2000 est annoncé à quelques centaines d'euros en 2024.

Comme nous le verrons, discipline historiquement excellente à l'APHP, la génétique à l'APHP n'a pas encore pris le virage de la génomique et se présente aujourd'hui avec des pratiques et des structures très diverses qu'il convient de mieux structurer, standardiser et donc de transformer. Les enjeux médicaux de cette transformation portent sur un parcours génomique facilitant une prise en charge personnalisée, un changement des pratiques clinico-biologiques, la création d'un laboratoire de séquençage très haut débit de l'APHP et une transformation des activités de site des GH, un investissement très fort en informatique et bio-informatique, un investissement sur les appareillages de séquençage et leur mise à jour, des transformations métiers, enfin un pilotage médico-administratif régulier à l'aide d'indicateurs performants.

Cette transformation doit avoir lieu dans un cadre national où le soin et la recherche sont structurés par de grands programmes : les Plans Nationaux Maladies Rares, le Plan France Médecine Génomique 2025, les Plans Cancer notamment. Le Plan France Médecine Génomique 2025, dirigé par l'Inserm, a rendu possible l'accès au séquençage du génome entier dans le cadre du soin. Créé en 2018 et financé par l'Etat via la DGOS, le laboratoire SeqOIA, sous la gouvernance tripartite de l'APHP, de l'Institut Curie et de Gustave Roussy dans un Groupement de Coopération Sanitaire, est progressivement monté en charge et a montré l'intérêt de cette technologie et sa faisabilité dans le cadre du soin. Cependant, la suite du PFMG 2025 n'est pas encore connue, et les laboratoires privés se positionnent rapidement sur les activités de séquençage les plus accessibles et rentables.

I. CONTEXTE >>

A. Les avancées technologiques

Au cours des 20 dernières années, nous avons connu une explosion des connaissances en génétique médicale, liée en grande partie à la description complète du génome humain et de ses variations, permettant d'appréhender la complexité de sa structure et de ses fonctions. Cette explosion des connaissances a été rendue possible par les capacités nouvelles de séquençage, **avec des facilités exponentielles de débit et de réduction massive des coûts.**

Le Human Genome Project, achevé en 2003 après 13 ans d'effort, a coûté environ 3 milliards de dollars. Seulement six ans plus tard, le coût du séquençage d'un génome humain a été réduit à 200 000 dollars et en 2015, la barre symbolique de 1000 dollars a été franchie en 2009.

Par exemple, la société Illumina, jusqu'à présent en état de quasi-monopole sur la technique de séquençage « petits-fragments » affiche désormais un coût consommables pour le séquençage d'un génome entier de l'ordre de 200 à 300 €, et développe des solutions intégrant sur le même instrument préparation des librairies, séquençage et traitement bio-informatique des séquences.

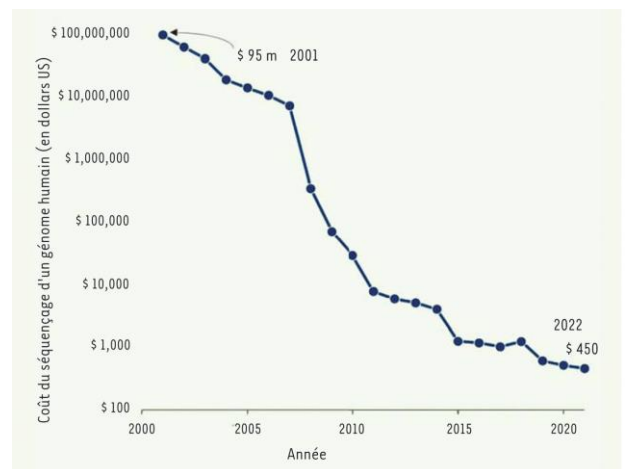


Figure : Evolution du coût de séquençage, B Jordan, Med Sci 2023

De ce fait, en quelques années, nous sommes passés de l'analyse ponctuelle « macroscopique » à la recherche de gros défauts génétiques sur l'entièreté de notre génome (caryotype, puces à ADN) ou sur des gènes isolés, à l'analyse du panel de gènes, et maintenant à la possibilité – pour le même coût – d'avoir des analyses complètes par séquençage de l'ADN (exome, génome) ou des ARNs messagers (transcriptome). Le nombre de génomes humains séquencés dans le monde entier a explosé, tant à visée diagnostique que de recherche, générant des initiatives internationales de bases de données génomiques et de ses variations, essentielles à l'interprétation des séquences obtenues chez un individu donné. Pour l'ADN constitutionnel, l'accès au séquençage des parties codantes d'un panel de gènes, puis de l'ensemble des quelques 20.000 gènes qui nous constituent (exome), puis de l'ensemble des parties codantes (2%) et non codantes de notre génome entier ont permis des avancées diagnostiques majeures : identification de nouveaux gènes pour un type de pathologie, identification de nouveaux variants codants et non-codants, médecine de précision dans le cancer, prédiction de risque familial, facilitation du diagnostic en néonatalogie, etc. Dans la majeure partie des spécialités médicales, la prise en charge doit intégrer et intégrera les données de la génétique en plus des examens complémentaires d'imagerie et de biologie.

Parallèlement à la capacité de production de séquences, il a été et il reste indispensable de développer des capacités bio-informatiques inédites pour le transfert, le stockage, le traitement et l'interprétation des données obtenues. En effet, alors que le séquençage d'un panel de quelques dizaines de gènes

génère 200 à 300 méga-octets de données, celui d'un génome humain complet (20.000 gènes codants et les 3 milliards de paires de bases du génome codant et non-codant) va générer de 200 à 300 giga-octets de données (soit 1000x plus). Les séquenceurs de dernière génération permettent la production de 24 génomes toutes les 24h, nécessitant ainsi une capacité de stockage annuelle se comptant en peta-octets. On comprend facilement que l'adaptation nécessaire à ce changement d'échelle suscite des discussions stratégiques majeures sur le type de séquençage à réaliser (exome vs génome par ex.), sur le type de logiciel à mettre en place pour interpréter et transférer les données, sur les capacités informatiques de calcul (CPU, GPU), sur le mode d'hébergement (serveurs locaux vs cloud) et le type des données devant être stockées sur le long terme (fichiers bruts ± limités, fichiers de variations obtenues), le tout dans un cadre très concurrentiel, à la fois industriel, national et international.

B. Les plans nationaux

Depuis plus de 10 ans, plusieurs plans ont été mis en place au niveau national pour une approche enrichie et structurée dans le domaine des maladies rares, du cancer, et plus récemment pour faciliter l'utilisation du séquençage du génome entier dans le cadre du soin.

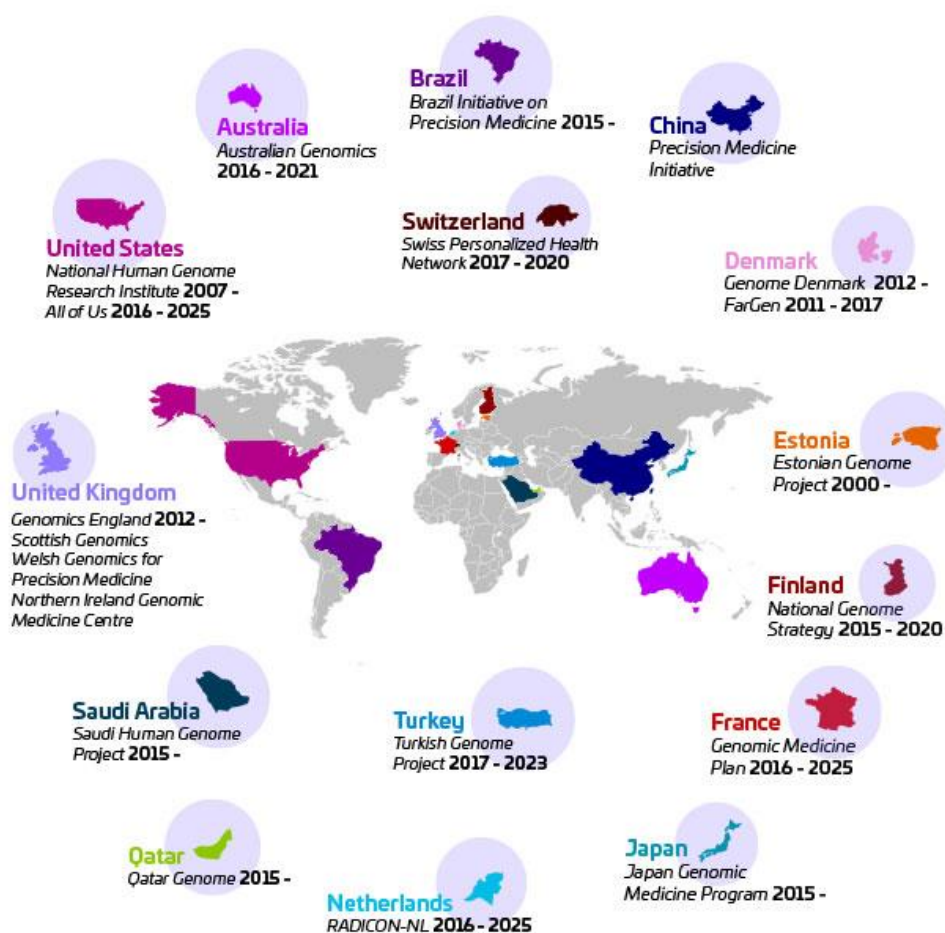
Dans le champ des maladies rares, les 3 premiers plans (PNMR 1-3) ont permis en particulier la structuration de 387 centres maladies rares (coordonnateurs et centres de compétences, au total 603 centres experts), la création de 23 filières de santé, le rattachement à des réseaux européens (ERN), la création de la Banque Nationale de Données concernant les Maladies Rares (BNDMR) et de plusieurs outils de cohortes et registres (Cohortes RaDiCo, par ex.). Le 4^{ème} Plan National (PNMR4) a émis un certain nombre de recommandations en avril 2024 (<https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/vers-un-4e-plan-national-maladies-rares-pnmr4-95019>), en particulier de renforcement des facilités diagnostiques et thérapeutiques, mais les décisions de mise en œuvre de telle ou telle de ces recommandations n'ont pas été prises à ce jour. Comme nous le verrons, l'APHP est le CHU dominant national dans ce champ des maladies rares.

Dans le domaine du cancer, les différents Plans Cancer successifs ont donné lieu à la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 portée par l'Institut national du cancer (INCA, www.e-cancer.fr), en lien avec la Direction générale de l'offre de soins (DGOS). Cette structuration complète l'organisation mise en place pour les maladies rares et repose sur 17 réseaux nationaux de référence labellisés, ayant des missions de soins, de formation et de recherche. Chacun d'eux est composé d'un centre de référence et de 10 à 20 centres de compétence régionaux ou interrégionaux, couvrant l'ensemble du territoire français, y compris les territoires d'outre-mer. Comme pour les maladies rares, l'APHP est un acteur majeur de ces structures et réseaux labellisés avec par exemple la présence de 3 sites spécialisés sur la recherche (SIRIC) ou encore 3 centres intégrés avec l'OECI avec une volonté de création d'un « comprehensive cancer network APHP » soit le plus haut niveau de labellisation Européen¹.

¹ Rapport 2024 « Les 30 objectifs et 90 actions pour renforcer la cancérologie à l'APHP à 3-5 ans », par S Uzan, F Batteux, G Galula

Le Plan France Médecine Génomique (PFMG) 2025

L'arrivée du séquençage très haut débit et la diminution des coûts ont favorisé le déploiement d'études génomiques de dimension nationale dans de nombreux pays, comme l'illustre ce recensement daté de 2019².



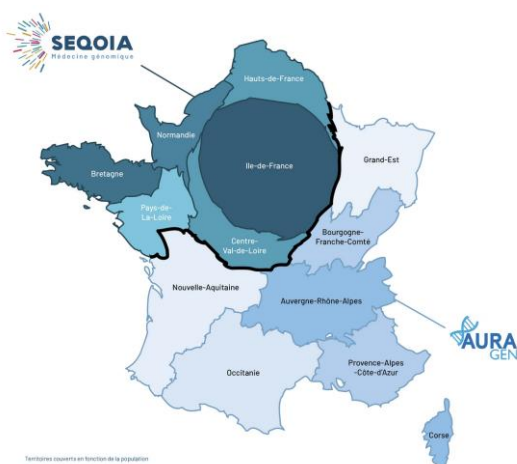
Lancé en avril 2018 le **projet '1+ Million Genomes'** a dorénavant pour objectif de mutualiser les données génomiques issues des plans et projets des **états européens signataires** à des fins de soin et de recherche sur la base des meilleurs standards en matière de sécurité et de protection des données³.

² Source : bio-itworld.com

³ source : <https://digital-strategy.ec.europa.eu/fr/policies/1-million-genomes>

En France, le **PFMG 2025** a été conçu en 2015 par la direction de l'Inserm et AVIESAN, avec l'objectif principal l'accès à la médecine génomique au niveau national dans le cadre du soin, et faciliter ainsi préparer à l'intégration de la médecine génomique dans le parcours de soins et la prise en charge des pathologies. Il s'agissait d'instaurer un parcours de soins générique avec un accès commun à certains patients affectés par les cancers et maladies rares permettant, à l'horizon 2025, la couverture par la médecine génomique de l'ensemble des patients concernées sur notre territoire. Une liste de pré-indications a été progressivement établie, permettant le séquençage d'un nombre d'équivalent-génome significatif (environ 42 000 pour l'année 2024) bien que relativement modeste en regard du nombre total de tests génétiques effectués en France (> 250 000/an).

L'essentiel du PFMG est financé par le Ministère de la Santé et de la Prévention via la DGOS et il n'y a donc pas de charge financière pour les établissements des prescripteurs (y compris du coût de l'acheminement des prélèvements), Pour les sites dits 'QEx' (qualification des échantillons tumoraux et extraction des acides nucléiques tumoraux), pour la validation biologique des examens génomiques (les établissements mettant à disposition leurs biologistes sont indemnisés à concurrence de 460euros par examen validé), pour la participation et l'organisation des RCP, pour recrutement des Chargés de Parcours Génomique (CPG), ni pour le séquençage et la gestion bioinformatique des données (outils, stockage).



Le PFMG 2025 (<https://pfmg2025.aviesan.fr/>) a sélectionné deux projets de laboratoires qui se partagent l'activité de séquençage du génome sur le territoire français, SeqOIA pour la partie Nord-Ouest de la France, et AURAGEN pour la part Est et Sud de la France. Dans le cadre d'un accord de consortium, la gouvernance de SeqOIA est assurée par un GCS tripartite (APHP, Institut Curie, Gustave Roussy), auquel sont adjoints des comités réunissant aussi les partenaires associés à SeqOIA, c'est-à-dire les 7 Universités d'Ile de France disposant d'une UFR de médecine, l'IHU Imagine.

[Le laboratoire SeqOIA](#)

SeqOIA est un laboratoire bi-site, créé ex-nihilo, composé de deux plateaux techniques: SeqOIA-GEN (site Broussais), assurant la production de séquence, et SeqOIA-IT (Site Picpus) : système informatique et traitement bioinformatique des données de séquençage. Environ 200 biologistes généticiens sont habilités à la validation des examens à distance, depuis l'APHP, l'Institut Curie, l'Institut Gustave Roussy et 16 établissements de santé répartis dans la zone SeqOIA, conventionnés avec le GCS. Le parcours d'un prélèvement dans le cadre du PFMG2025 est très codifié tant dans le cancer que les maladies rares.

L'activité du laboratoire SeqOIA⁴, financé à 100%, par des crédits d'Assurance maladie dans le cadre du PFMG, est uniquement une activité de soin. SeqOIA répond aux pré-indications du PFMG pour le génome entier en génétique constitutionnelle (68 pré-indications, 80% de son activité), en cancérologie (9 pré-indications, 19% de l'activité) et en oncogénétique (1%) pour du séquençage de génome entier. Le laboratoire ne dispose pas d'autorisation pour le diagnostic prénatal. Les examens offerts sont le génome constitutionnel (en trio dans 80% des cas) pour les maladies rares et l'oncogénétique, une combinaison associant exome tumoral, génome tumoral, transcriptome tumoral et exome/génome constitutionnel pour les cancers.

L'activité de SeqOIA est en augmentation constante depuis son démarrage en 2020 et devrait atteindre les 24 000 équivalents-génomes séquencés par an à la fin 2024. Au 1^{er} septembre 2024, 11 586 résultats d'examens ont été diffusés en génétique constitutionnelle et 3 032 en génétique somatique soit des taux de retour supérieurs à 99%. Sur les 68 pré-indications maladies rares du PFMG, le taux de diagnostic est de l'ordre de 30%. Parmi les diagnostics, environ 15% reposent sur des variants de structure et 7% sur des variants hors régions codantes, montrant bien l'intérêt de l'analyse d'un génome entier.

Le GCS SeqOIA réalise son activité sans externalisation, en faisant participer plus de 150 biologistes (dont n=20 très impliqués) à l'interprétation des résultats, issus de différents établissements et de différentes régions françaises. Progressivement, la fluidité (400-500 prescriptions /mois) et le délai médian de diffusion des résultats (de l'ordre de 3 mois au premier trimestre 2024) se sont considérablement améliorés. Il est important de noter que les prescripteurs de l'APHP sont à l'origine de 50% des prescriptions maladies rares et de 2/3 des prescriptions cancers du laboratoire SeqOIA. L'unité du laboratoire n'est pas une unité de lieu, ni pour les prescripteurs, ni pour les biologistes.

Elle repose sur

- 1) des outils de prescription (Spice) et de validation des examens (GLeaves), créés ex-nihilo, accessibles en ligne, de manière sécurisée
- 2) un système de convention entre le GCS SeqOIA et les établissements employeurs de biologistes, permettant une mise à disposition de type « jeton » (validation unitaire des examens)
- 3) un parcours d'habilitation initiale et de renouvellement d'habilitation des biologistes garantissant une formation initiale et continue, ainsi qu'une activité effective pour le compte du laboratoire SeqOIA.

Limites du laboratoire SeqOIA et évolution incertaine du PFMG 2025

1. Débit : bien qu'en constante amélioration, le flux reste modeste en comparaison du nombre de tests effectués dans l'ensemble des laboratoires de l'APHP.

- Prévisionnel annuel SeqOIA 2024 : 5 400 dossiers en maladies rares, 1600 en cancers, soit en termes de tests : environ 18 000 génomes constitutionnels, 1600 exomes tumoraux, 1600 génomes tumoraux et 1200 transcriptomes tumoraux, représentant en tout près de 24 000 équivalent-génomes, pour moitié environ, imputable à l'APHP.

- APHP : environ 70 000 tests pour les maladies rares et environ 50 000 pour les cancers.

On voit donc qu'un seul laboratoire centralisé n'a pas vocation à remplacer les activités, mais bien à s'inscrire dans une démarche de complémentarité en cas d'indication d'activités standardisées de très haut débit (exome, génome, transcriptome).

⁴ <https://laboratoire-seqoia.fr/>

2. Délai de retour des résultats au prescripteur: si les délais médians 2023-2024 sont de l'ordre de 3-4 mois en maladies rares et 6-8 semaines pour les cancers, la dispersion demeure élevée (de 15 jours à plus de 6 mois). Ce profil de délai, bien que déjà très court par rapport aux habitudes, reste perfectible pour certaines préindications dont les résultats doivent être obtenus rapidement (cancers en particulier, avec des délais escomptés n'excédant pas 15 jours à 3 semaines).

3. Relative prudence des premières années sur les prescriptions et les indications du PFMG et le nombre de tests effectués qui ne correspondent pas aux besoins d'une médecine génomique performante. Par exemple, pour les maladies rares, 70 000 consultations de nouveaux patients / an, qui pour une part non négligeable pourraient bénéficier plus souvent d'un génome entier (troubles du spectre autistique, maladies mal classées, génome foetal et malformations périnatales, etc.). Pour les cancers graves de l'adulte, le nombre cible du PFMG était de 6000 quand le nombre annuel de décès par cancer en France est de plus de 150 000 ⁵.

4. Qualité du résultat mais lourdeur du parcours génomique d'un patient et de son prélèvement. L'ensemble du parcours est jalonné de contraintes importantes, notamment à l'amont du laboratoire, avec nécessité de revoir le patient et ses apparentés, de reprélever, d'utiliser un nouveau consentement, de soumettre tous les dossiers en RCP amont, puis de valider la prescription après accord de la RCP, etc.. Ceci a entraîné plusieurs types d'effets indésirables : étapes de prescriptions incomplètes à réception des prélèvements, défaut de récupération de prélèvements, abandons de prescription. Ceci a entraîné un écart important entre le nombre de dossiers présentés en RCP-FMG et le nombre de prélèvements effectivement reçus (ratio inclus/attendu pouvant aller de 10% à 80% en fonction des pré-indications).

5. Technologie de séquençage restreinte aux « courts fragments » : les technologies de séquençage « longs fragments », bien que plus onéreuses (environ 600 € de plus par au point) et autorisant des débits d'exams moindres, arrivent désormais à maturité pour un usage en soin avec un gain de performance diagnostique de l'ordre de 10 à 15%. Ces technologies encore de la recherche mais technologie d'avenir permettant d'améliorer la sensibilité sur la détection de remaniements, en particulier ceux de petite taille intergéniques, parfois manqués par la technologie actuelle « short reads ».

6. Accès limité aux données par les prescripteurs dans le cadre de recherche épidémiologique par groupe de patients, en raison de la politique actuelle d'accès aux données et de publication du PFMG⁶

7. Absence de lien avec des entrepôts de données de soins, les données cliniques recueillies étant celles de la classification

8. Évolution incertaine du PFMG 2025

Conçu pour durer jusque fin 2025 avec des financements MIGAC DGOS pour le fonctionnement des laboratoires, la suite et le mode d'organisation de ce PFMG n'est pas encore connue. Les acteurs publics et privés sont dans l'attente pour se positionner en fonction des orientations prises, qu'il s'agisse de la création de nouveaux laboratoires pour le séquençage génomique ou encore du passage à la nomenclature de ces activités de biologie.

⁵ L'activité de génétique du cancer sur le laboratoire SeqOIA a fait l'objet d'une saisine de son Conseil Scientifique et Ethique (CSE) en décembre 2023. Un rapport rédigé par la Pr Dominique Stoppa-Lyonnet devrait être bientôt disponible.

⁶ Et ce malgré la mobilisation des Directeurs Généraux des trois établissements du GCS SeqOIA auprès du PFMG et de la DGOS pour faire évoluer cette politique de publication

Plusieurs axes du PFMG 2025 n'ont pas encore donné lieu à des travaux conclusifs, notamment l'évaluation médico-économique. La plateforme de recherche et développement prévue initialement dans le plan, le CREFIX, n'a pas apporté le support méthodologique prévu pour accompagner les laboratoires, obligeant ces derniers à développer leurs propres expertises de séquençage et de bio-informatique. Enfin, le collecteur analyseur de données (CAD) prévu à l'origine du Plan n'est pas encore opérationnel et ne permet pas d'exploiter les données séquencées à SeqOIA et AURAGEN dans des projets de recherche. Enfin, le rôle du CAD dans le soin en matière de réanalyse des analyses non concluantes est encore à préciser, dans la mesure où il n'est pas un laboratoire de biologie médicale.

Le manque de visibilité sur la suite du PFMG, qui a permis d'implémenter la médecine génomique et le séquençage génomique dans le parcours de soin, induit une absence de trajectoire sur le financement futur du séquençage et sur l'organisation des laboratoires de séquençage génomique à l'avenir. Il n'a pas été annoncé de nouveaux laboratoires ni d'évolution du système de tarification pour passer d'une dotation financière annuelle à un système à l'acte par exemple, ni même de prolongation du Plan après 2025.

II. LA GENETIQUE A L'APHP >>

Discipline historiquement excellente à l'APHP, la génétique humaine se traduit aujourd'hui par des pratiques et des structures très diverses. L'APHP dispose de 275 laboratoires de biologie médicale de référence (LBMR, relabellisés en juin 2024) et de 204 centres de référence maladies rares coordonnateurs et constitutifs (relabellisés fin 2023). L'AP-HP réalise environ 8% des actes de biologie hors nomenclature (sur les listes financées par la DGOS) pour le compte d'autres établissements (et donc 82% pour les patients de l'AP-HP). Ce sont des actes qui sont bien valorisés et en équivalents B l'activité externe représentait 18% de l'activité totale de l'AP-HP en 2022. Les actes de génétique somatique sont faits en plus grande proportion pour des organismes extérieurs que les actes de génétique constitutionnelle. Toutefois, en terme de valorisation (en eqB et donc en valorisation financière) c'est la génétique constitutionnelle qui représente le plus d'activité externe.

A. Structures, ressources humaines et activités

Une analyse complexe

Bien qu'en constante amélioration, le nombre de patients testés reste modeste (n=4 000 par an), en comparaison du nombre de tests effectués dans l'ensemble des laboratoires de l'APHP, de l'ordre de 70 000.

Compte tenu des efforts de mutualisation des ressources au sein des services de génétique cliniques et biologiques des GHU, il n'est pas aisé de cibler de façon évidente le nombre de personnes qui travaillent sur les activités de génomique humaine à tous les niveaux du parcours de prise en charge. Nous avons sollicité les DMU pour distinguer les effectifs travaillant pour des activités de génétique clinique dans les centres maladies rares, hors centres maladies rares et en génétique biologique, mais nous n'avons pas pu consolider les résultats compte tenu de l'absence d'une comptabilité analytique aussi affinée.

Les difficultés sont similaires pour avoir une vision consolidée de l'activité biologique de génétique humaine : les systèmes d'information des différents laboratoires sont différents, soit parce qu'ils n'utilisent pas encore le logiciel GENNO, soit parce qu'ils utilisent des référentiels différents dans GENNO, soit parce qu'un problème d'interopérabilité empêche la remontée des actes dans les requêteurs centralisés de l'APHP et notamment PILOT.

Les activités de génétique médicale et biologique existent dans chacun des GHU avec une prééminence pour trois d'entre eux : Sorbonne, Nord et Centre. Il existe des services de référence sur l'ensemble des Groupes Hospitalo-Universitaires, dans les secteurs cliniques d'une part avec 204 centres de références maladies rares, 275 laboratoires de biologie médicale de référence (LBMR).

Les infrastructures variables d'un GHU à l'autre, sont héritées des spécificités des sites hospitaliers, le plus souvent en cours de restructuration. Les responsables des structures nous indiquent des locaux parfois trop étroits et peu fonctionnels, une automatisation variable du pré-analytique, des séquenceurs le plus souvent partagés avec autres services dans le cadre d'une plateforme de biologie, une limitation des moyens financiers dans les renouvellements des appareillages techniques, une limitation des interfaces informatiques avec une utilisation de l'outil d'interprétation MOABI pour une

partie le plus souvent modeste des activités, une montée en charge progressive de l'activité génome entier vis SeqOIA.

Les chiffres synthétiques ci-dessous sont une approximation pour rendre compte des personnes et des activités concernées au sein de l'APHP.

Récapitulatif : Structures, RH, Activités / site

	structure médicale	nb de sites	Hôpitaux	PM HU	PM H	ingé & bioinfo	Tech Labo	Conseil Genet	CRMR	nb actes en 2022 (pilot)	dont nb actes RIHN (pilot)	CR déclarés à l'ABM 2021	INCA 2022 : tests (oncomol path)
Sorbonne	services au sein de départements	3	Pitié, Saint Antoine, Trousseau	16	20	12	84	4	64	129 927	115 706	19 652	17 803
Nord	fédération & services	3	Bichat, Saint Louis, Robert Debré	22,3	21,3	9,5	101,2	3,5	41	107 025	100 144	16 439	31 577
Centre	fédération	3	Necker, Cochin et HEGP	27	19	12,4	85	7	58	118 988	105 249	20 596	19 856
Saclay	services	3	Ambroise Paré, Bécélère, Bicêtre	2,5	5	3	21	3	26	96 696	91 432	7 188	13 800
Mondor	services au sein de départements	1	Mondor	7,5	4,5	1	24		9	58 073	57 858	5 030	19 454
HUPSSD	services	1	Avicenne	2,75	1,5	0,3	10	1,5	4	21 375	19 503	420	5 348
TOTAL		14		78	71	26	241	20	202	532 084	489 892	69 325	107 838

B. Mesure des activités – données médico-économiques

De façon surprenante, la vision consolidée des activités de génétique de l'AP n'est pas facile à obtenir, témoin d'une **absence de pilotage central de ces activités**. La seule déclaration harmonisée réalisée actuellement est celle du rapport annuel de chaque laboratoire auprès de l'Agence de Biomédecine (ABM). Cette déclaration réglementaire des activités biologiques de génétique humaine repose ces données déclaratives, préparées par chaque laboratoire sous couvert de son responsable. Chaque laboratoire envoie séparément sa déclaration à l'ABM, sans que l'APHP ne puisse centraliser ces déclarations ni exploiter ces données. Dans le cadre de cette mission, nous sommes parvenus à obtenir auprès de l'ABM les activités déclarées pour les années 2021 et 2022, mais seules les données de l'année 2021 ont pu être entièrement exploitées car 2022 était une année de transition dans ce dispositif de déclaration qui a conduit à une remontée hétérogène entre laboratoires entre l'ancienne et la nouvelle version (voir tableaux en annexe). Il existe un nombre important d'analyses biologiques réalisées (539 déclarées à l'ABM en 2021), mais toutes ne sont pas faites avec du séquençage à haut débit. Une même activité peut être déclarée par deux sites distincts avec un nom de test différent, et une même activité peut être réalisée par deux sites distincts avec des techniques différentes. Il n'y a actuellement aucune harmonisation des méthodes entre laboratoires.

Malgré ces imprécisions, une estimation a pu être faite pour les années récentes (2022, 2023). Les activités cliniques liées aux maladies rares financées par une MIC de l'ordre de 61 M€. La totalité des activités prescrites de génétique humaine est de l'ordre de 260 M€ annuellement dont environ 20% pour l'extérieur de l'APHP, pour ce qui concerne les actes RIHN de génétique humaine (+9% par rapport

à 2023). Compte-tenu du caractère fermé de l'enveloppe du RIHN, la dotation MERRI de l'APHP en 2023 était de 123 M€, représentant 24,3% de la dotation nationale (505 M€).

Actes hors nomenclature (actes RIHN + « liste complémentaire »)

L'AP-HP réalise environ 8% des actes de biologie hors nomenclature pour le compte d'autres établissements (et donc 82% pour les patients de l'AP-HP), sur les listes financées par la DGOS. Ce sont des actes qui sont bien valorisés et en équivalents B l'activité externe représentait 18% de l'activité totale de l'AP-HP en 2022⁷.

2022 Proportion en nombre d'actes	Externe	Interne	Total général	Externe	Interne
Actes de génétique sélectionnés	82 479	466 021	548 500	15%	85%
Génétique constitutionnelle	65 595	410 444	476 039	14%	86%
Génétique somatique	16 884	55 577	72 461	23%	77%

Les actes de génétique somatique sont faits en plus grande proportion pour des organismes extérieurs que les actes de génétique constitutionnelle. Toutefois en termes de valorisation (en équivalents B et donc en valorisation financière) c'est la génétique constitutionnelle qui représente le plus d'activité externe.

2022 Proportion en €	Externe	Interne	Total général	Externe	Interne
Actes de génétique sélectionnés	44 970 682 €	153 586 726 €	198 557 408 €	23%	77%
Génétique constitutionnelle	36 060 239 €	116 452 776 €	152 513 015 €	24%	76%
Génétique somatique	8 910 443 €	37 133 951 €	46 044 393 €	19%	81%

Ces actes sont facturés au sein d'une enveloppe nationale fermée. La problématique du modèle médico-économique est développé plus loin dans ce rapport.

C. Diversité des structures et des pratiques

Malgré ces activités dynamiques tant sur le plan clinique que biologique, il existe à l'APHP un retard à la mise en œuvre de la médecine génomique, liée à :

- 1) un déficit de praticiens en génétique médicale ;
- 2) une dispersion relative des laboratoires ;
- 3) une hétérogénéité des pratiques pour la prise en charge d'une même pathologie ;
- 4) un retard important dans l'évolution des appareils de séquençage ;
- 5) des problèmes différents en fonction des activités thématiques

On constate actuellement une grande diversité dans le nombre de tests différents réalisés dans chaque groupe hospitalier, mais aussi dans les thématiques médicales dans les expertises biologiques et médicales.

Les pratiques peuvent être ainsi très différentes, pour répondre parfois à une même question médicale (diagnostic d'une pathologie rare par ex.) : séquençage de type Sanger, séquençage NGS, petits et grands panels, voire exome entier. Il existe bien des stratégies diagnostiques recommandées par les

⁷ Source : PMSI APHP. Tri des actes de séquençage haut débit avec la grille RIHN

filières maladies rares, mais l'évolution des techniques rend souvent caduques les recommandations. Cette situation conduit à une forte hétérogénéité des rendements diagnostiques : pour une même question posée, le délai de réponse, et la réponse elle-même, donc le diagnostic rendu au patient peut différer selon le laboratoire à qui le test a été prescrit. Cette situation pose question sur l'équité d'accès aux tests génomiques au sein de l'APHP en raison de la capacité inégale à délivrer un diagnostic entre les différents établissements.

L'analyse des rapports d'activité 2021 transmis à l'Agence de la Biomédecine montre ainsi une grande variété de tests génétiques réalisés selon les sites et les GHU. On distingue plus de 539 tests distincts.

GHU	Nombre de tests différents déclarés à l'ABM en 2021
Centre	207
HUPSSD	3
Mondor	17
Nord	103
Saclay	73
Sorbonne	134
?	2
Total général	539

GHU	Nombre de tests différents déclarés à l'ABM en 2021
Ambroise Paré	9
Avicenne	3
Béclère	16
Bicêtre	48
Bichat	32
Cochin	37
HEGP	32
Lariboisière	4
Mondor	17
Necker	138
Pitié-Salpêtrière	96
Robert Debré	42
Saint Antoine	6
Saint Louis	25
Trousseau	32
?	2
Total général	539

D. Séquençage Nouvelle Génération (NGS)

Un retard préjudiciable dans la mise à jour des appareils de séquençage

Chaque GHU de l'APHP est organisé en plateforme de site hospitalier et/ou de GHU sur laquelle est implantée des appareils nécessaires au séquençage de l'ADN. Pour la plupart des sites, ces appareils sont utilisés pour différentes spécialités (génétique, biochimie, hématologie, microbiologie).

Le séquençage de type Sanger est celui utilisé historiquement (début des années 90), développé sur des appareils de la marque Thermo Fisher. Il possède des avantages de versatilité (séquençage, analyse de longueur de fragments, etc.) mais un débit bien moindre que le NGS et un prix de revient de séquençage à la base d'ADN bien plus élevé. L'APHP possède 14 appareils de la société Thermo Fisher. Le séquençage Sanger est utilisé principalement pour la vérification de variants (séquençage de portions limitées de gènes de l'ordre de 500bp), et d'autres activités portant sur l'analyse de longueur de fragments de l'ADN (microsatellites par ex.)

Le séquençage dit de nouvelle génération (NGS) est apparu plus tardivement, au début des années 2000. Le parc de séquenceurs NGS de l'APHP est dominé par les appareils de la société Illumina (n=48 appareils, voir tableau ci-dessous). Dans l'ensemble, la gamme des appareils de l'APHP sont des modèles anciens, certains même vétustes puisqu'une majorité des 48 appareils a plus de 7 ans. Cette ancienneté des appareils le plus souvent de moyen débit (MiSeq), justifiée initialement par leur seule existence et leur coût d'investissement plus réduit, devient maintenant contre-productive avec un coût de consommables (prix de la séquence par Gb) bcp plus élevé que pour des appareils de haut débit (NextSeq) ou de très haut débit (NovaSeq). A noter l'existence d'appareils Thermo Fisher NGS (n=3 Genexus, n=6 Ion Chef +S5), le plus souvent dédiés à des activités ciblées, en particulier en cancérologie.

Classement des appareils existants de la gamme Illumina par performance et coût

Appareil	MiSeq	NextSeq 500 ou 550	NextSeq 2000	NovaSeq 6000	NovaSeq X Plus
Nombre à l'APHP	30	14	4	1 Mondor (virologie)	0
Prix d'achat	79 000€	200 000€	220 000€	900 000€	900 000€
Prix de la séquence /Gb	77€	29€	15€	4,5€	2€
Capacité/run	15Gb	120Gb	360Gb	6Tb	16Tb
Prix annuel de la maintenance en HT en 2024	10 000€	25 000€	36 000€	130 000€	190 000€

L'APHP dispose sur le site d'Henri Mondor d'un appareil NovaSeq 6000, acheté grâce à des crédits d'investissements de soins et recherche (virologie COVID), sur lequel l'activité de génétique humaine est encore faible. Le GHU Mondor a pour objectif d'augmenter l'utilisation de cet appareil pour cette activité.

Le laboratoire SeqOIA dispose de 4 NovaSeq 6000, financés par le PFMG. Sa dotation s'est enrichie en 2023 de deux appareils NovaSeqX, aux capacités de séquençage par run très élevées (16Tb), permettant par exemple le séquençage d'un génome complet en 24h. Du fait de leurs spécificités, ces appareils ne peuvent être installés que dans une plateforme institutionnelle ayant un environnement machine et informatique et un débit d'échantillons compatibles avec un très grand volume d'analyses. Leur mise en service d'ici la fin de l'année 2024 posera la question de la possibilité d'utilisation de 1 ou 2 des anciens NovaSeq 6000, dont l'amortissement sera terminé à cette date.

Concernant la maintenance, on constate que les dépenses APHP ne concordent pas avec les appareils existants, en raison des ruptures de contrats de maintenance, qui donnent parfois lieu à des check-ups onéreux de remise en état en cas de panne sur un appareil non couvert.

Une politique efficace sur le plan médico-économique sera la transformation progressive du parc vers des appareils moins nombreux de haut débit et/ou de très haut débit, permettant des stratégies de séquençage plus standardisées (RNAseq, exome), plus efficaces par le volume d'information génétique obtenue, et moins chères tant le plan du coût de séquençage que par l'investissement humain technique associée.

E. Aspects informatiques et bio-informatiques

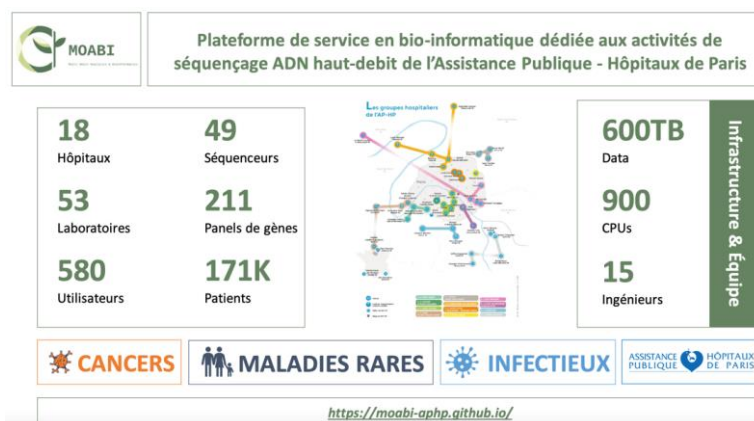
Le développement spectaculaire des technologies de séquençage des génomes a permis une acquisition de données plus rapide, plus facile et à des coûts beaucoup plus bas. Ceci se traduit par la génération de fichiers informatiques de volume croissant nécessitant une adaptation informatique tant au niveau des capacités de traitement des fichiers (CPU, GPU) que du transfert (capacités réseau) et du stockage de données (tera octets, peta-octets sur serveurs on premise ou clouds). L'interprétation individuelle de chaque patient devient une interprétation comparée, basée sur l'accès à des bases de données en accès libre. Ceci permet non seulement une précision jusqu'à présent inconnue dans les variations ponctuelles, structurelles ou fonctionnelles multiples d'un génome, d'un transcriptome mais de façon plus générale par des découvertes et des progrès hors de portée il y a quelques années, dans toutes les disciplines (biologie, médecine, agronomie, biodiversité, etc.).

L'APHP utilise pour stocker les données et pour ses capacités de calcul issues du séquençage les moyens de son data center dans le cadre de la prestation avec IBM. Le laboratoire SeqOIA également, via une convention avec l'APHP qui lui refacture au coût réel cette utilisation.

L'ensemble de ces infrastructures doit être pensée dans une perspective de possibilité de transfert de données, ou d'accès à ces données pour l'ensemble des sites hospitaliers. Enfin, les outils bio-informatiques d'interprétation se sont développés, qu'ils s'agissent d'acteurs industriels ou académiques.

L'APHP a créé en 2016 une équipe centralisée de bio-informatique, appelée MOABI, pour couvrir les besoins en analyse bio-informatique des équipes de génétique humaine mais aussi de virologie. MOABI est composée de 13 ingénieurs (10 CDI + 3 CDD) co-localisés au sein de la DSN, dans le département I&D. La plateforme sert actuellement 53 services différents réalisant du séquençage ADN haut-débit (560 utilisateurs au total) et a permis d'assurer la prise en charge de 161,000 patients depuis sa création en 2016 (48,700 pour la seule année 2023).⁸

Actuellement, cette équipe gère un peu plus de 200 pipelines différents en production, donc 110 sont actifs. Elle doit s'adapter à une hétérogénéité d'équipes, de demandes exprimées, de matériels de séquençage et d'organisation de laboratoires. Chaque pipeline est donc un développement sur mesure exprimé par une équipe.



Pour cette raison, les coûts de développement de solutions d'analyses sont élevés, pour un impact limité car chaque pipeline n'est utilisé que par un nombre restreint d'utilisateurs, dans le cadre d'une activité restreinte. En raison de l'absence de pratiques standardisées de prescription et de séquençage, il n'a pas été possible actuellement de développer la e-prescription pour les analyses génomiques à l'APHP.

⁸ Voir rapport *Bio-informatique et Médecine Génomique 3.0*, par Alban Lermine 2024

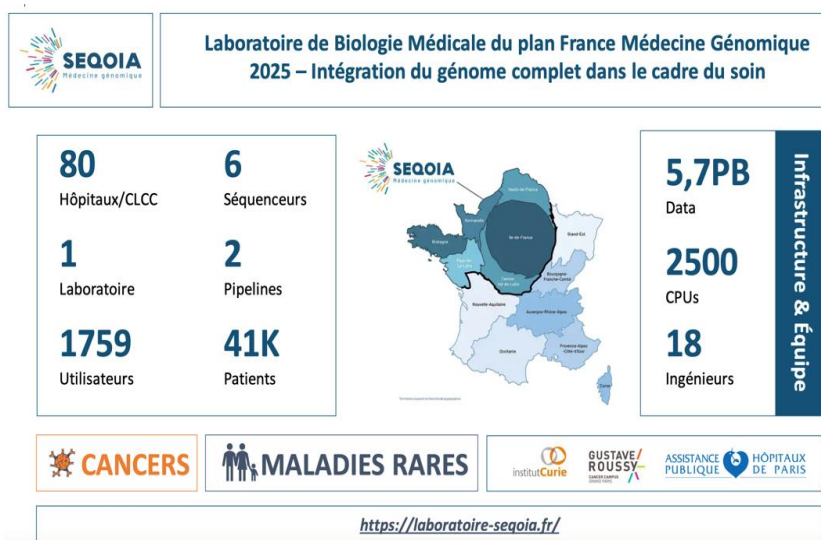
Plusieurs sociétés proposent aujourd'hui leurs services en bio-informatique en SaaS (avec hébergeur externe) aux laboratoires de l'AP-HP (Sophia Genetics, SeqONE, GenoDIAG, Alissa Interpret). Leur dénombrement exhaustif et le coût afférent reste particulièrement complexe à maîtriser du fait qu'il n'existe aucun marché « officiel » sur ce sujet et ces coûts bio-informatiques (de l'ordre de 110 K€ / an) sont sous-estimés car régulièrement intégrés aux coûts de réactifs de séquençage. La force principale de ce modèle est la relative autonomie proposée aux utilisateurs et la qualité moyenne des solutions.

On peut par contre dénombrer plusieurs défauts à l'usage de ces solutions :

- 1) le coût non maîtrisé et relativement élevé,
- 2) le non-respect du RGPD et du référentiel HDS pour certaines solutions,
- 3) la problématique de la pérennité des sociétés engagées (sur les 4 solutions principalement utilisées à l'AP-HP, 2 seront en cessation d'activité en 2024),
- 4) la problématique de l'agrément du test fourni et de l'accréditation du laboratoire, avec une pratique à l'encontre du code de la santé publique n'autorisant pas l'externalisation de tout ou partie de la phase analytique d'un examen de biologie médicale (incluant la bio-informatique) à une structure non laboratoire de biologie médicale.

Pour les préindications de génome entier du PFMG, le laboratoire SeqOIA a choisi d'internaliser sa bio-informatique et de développer ses propres outils, qu'il met gratuitement à la disposition de toute équipe qui a la possibilité de maintenir l'outil de façon autonome. Le laboratoire AURAGEN a choisi de contractualiser avec une société spécialisée pour développer son logiciel d'interprétation, répondant ainsi à l'une des conditions de l'appel à projet 2017 du PFMG pour les laboratoires qui était d'avoir un partenariat avec une société industrielle.

A l'inverse, la bio-informatique du laboratoire SeqOIA est organisée avec des « autoroutes » de production bio-informatique : il n'y a que 2 pipelines de production, pour un nombre très élevé d'utilisateurs. Cela permet à l'équipe bio-informatique de SeqOIA de se concentrer sur le développement d'outils spécifiques pour la e-prescription, d'intégrer les demandes d'évolution du logiciel d'analyse GLeaves, le suivi des indicateurs ou encore le développement du « data lake », le lac de données qui concentre toutes les données médico-génomiques utiles des patients séquencés par SeqOIA.



La standardisation et la rationalisation de l'offre de soins en médecine génomique à l'échelle de l'AP-HP constitue une formidable opportunité de mieux employer les ressources actuellement en place, en permettant de maximiser l'automatisation des processus dit de routine tout en dégageant de la bande passante pour la gestion des évolutions dans des délais courts.

III. LES DIFFERENTES THEMATIQUES ET LEURS PROBLEMATIQUES >>

A. Maladies rares

La génétique médicale pédiatrique représente le socle historique de la génétique médicale, progressivement élargie aux différentes spécialités médicales des pathologies de l'adulte, ainsi qu'à la pathologie cancéreuse. La prise en charge des maladies rares est fortement utilisatrice de compétences de génétique, tant cliniques que biologique.

Les centres maladies rares ont été labellisés en 2023. Nous avons considéré que les centres constitutifs et coordonnateurs étaient ceux qui avaient la plus forte activité de génétique clinique, afin d'observer l'existence d'un CRMR avec l'activité de génétique biologique.

On constate qu'un nombre significatif de CRMR sont situés dans des établissements qui ne disposent pas de laboratoire de génétique biologique sur le même lieu. A l'inverse, les établissements ayant une activité de génétique biologique ont également un nombre important de CRMR sur le même site, ce qui illustre la force du lien clinico-biologique.

Ces activités spécialisées sont fortement soutenues par les Plans nationaux maladies rares successifs, avec une dotation financière substantielle pour l'institution qui s'élève à 61 M€ pour 2023. Le PNMR4 se veut un plan ambitieux pour offrir un diagnostic (rapide) à chaque patient et faciliter l'accès aux traitements, aux essais cliniques. Un certain nombre de mesures ont été proposées en avril 2024 à l'issue de ces travaux préparatoires, mais aucune décision budgétaire sur tel ou tel axe de travail n'a été prise à ce jour (sept 2024).

GHU	hôpital		
Centre	58	Cochin	8
		HEGP	9
		Hôtel Dieu	1
		Necker	40
Mondor	9	Mondor	9
HUPSSD	4	Avicenne	3
		Jean Verdier	1
Nord	41	Beaujon	4
		Bichat	4
		Bretonneau	1
		Lariboisière	6
		Louis Mourier	1
		Robert Debré	17
		Saint Louis	8
Sorbonne	64	Trousseau	17
		Pitié-Salpêtrière	33
		Rotschild	1
		Saint Antoine	6
		Tenon	7
Saclay	26	Ambroise Paré	1
		Antoine Béchère	2
		Bicêtre	19
		Paul Brousse	1
Hendaye	2	Raymond Poincaré	3
		Hôpital marin de Hendaye	2
			204

Centres de référence maladies rares constitutifs et coordonnateurs labellisés en 2023

	Dotation MIGAC
Centres de référence pour la prise en charge des maladies rares	49 924 004
Les plateformes maladies rares - Plateformes d'expertise	1 448 200
Base de données maladies rares	5 208 500
Appui expertise maladies rares	4 820 972
Total crédits maladies rares	61 401 676

En parallèle, le ministère de la santé a accrédité en 2022 un certain nombre de laboratoires de biologie spécialisés, dit « de référence » (LBMR), sans dotation spécifique. Une seconde vague d'accréditation a été notifiée en 2024. Ces LBMR ne couvrent pas seulement le champ de la génétique humaine ni des maladies rares, mais les actes spécialisés qu'ils réalisent peuvent en faire partie. Il y a actuellement 130 LBMR accrédités dont 25 en génétique constitutionnelle (cf annexe). Ceci n'a pas d'incidence actuelle d'obligation ou d'accréditation de lieu ni de remboursement.

Problématiques relevées au cours de la mission

Les activités cliniques sont faites essentiellement à travers les CRMR et les services de génétique eux-mêmes. A l'heure des réglementations encadrant la prescription des tests génétiques, se pose le problème du faible nombre de praticiens avec DES de Génétique Médicale et de leur démographie (voir plus loin). Hors la relation clinico-biologique sera essentielle dans l'articulation entre juste prescription des tests génétiques, interprétation de plus en plus complexe des tests et analyse multidisciplinaire des conséquences sur la prise en charge médicale - dans le cadre de RCP par exemple. Dans ce cadre, la profession des conseillers en génétique sera probablement essentielle.

Les activités biologiques sont toutes faites dans les laboratoires labellisés COFRAC et LBMR, Les praticiens biologistes H et HU sont le plus souvent pharmaciens, issus du DES de Biologie, avec une attrition importante des médecins biologistes. Le personnel technique est spécialisé, avec un sentiment d'appartenance fort à la spécificité de la génétique et un potentiel évolutif certain. Dans un bon nombre de cas, le secrétariat est en petit nombre, avec activités multiples d'interactions (prescripteurs internes et externes, services biologie, patients). Le paramétrage du logiciel GENNO, spécifique aux activités de génétique biologique, a nécessité un temps important de paramétrage, spécifique à chaque site, a été déployé sur l'ensemble des sites au cours des 10 dernières années, excepté l'hôpital St-Louis (installation prévue sur l'année 2025). Il n'existe pas de lien avec le dossier patient informatisé sur ORBIS, essentiellement pour des raisons de confidentialité qui devraient pourtant être levées (problématique du mode informatisé du rendu du test informatisé au prescripteur interne).

Transfert vers l'exome ou le génome entier

Compte-tenu des évolutions des capacités de séquençage et des automates de façon générale, l'évolution des tests et des techniques est au cœur des préoccupations des services. Le passage à des multiples panels de gènes « sur mesure » à des activités plus standardisées et plus efficaces (par ex. exome) sur le plan médico-économique est pour le moment limité, bien qu'à terme inéluctable. Il est aussi difficilement applicable à un certain nombre d'indications (analyses ciblées et spécifiques ; par ex. mucoviscidose, maladies mitochondriales, à triplets, X-Fra etc.) ; pour le moment à certaines activités nécessitant un rendu rapide et spécifique (DPN, DPI) ; à certaines activités ciblées sur séquençage Sanger (par ex. tests de confirmation ou tests sur apparentés) et aux activités hors séquençage (par ex. seq répétées, micro délétion Y, ACPA).

il existe un **attrait pour les tests génome entier**, mais avec un certain nombre de pré-requis : 1) un accès facilité pour la prescription (e-prescription, e-consentement), moins contraint dans son process et ses indications que le PFMG ; 2) une interprétation bio-informatique fluide, réactive et personnalisée (SAV), justifiant aussi de correspondants bio-informatiques de site ; 3) un délai rapide de la disponibilité du résultat pour son interprétation par le biologiste de site ; 4) un accès possible aux données génomiques ET phénotypiques pour utilisation en soin et recherche.

La **transformation des activités de site** devrait s'orienter de plus en plus vers le développement de tests fonctionnels sur site, à la recherche d'arguments pour la pathogénicité de la fonctionnalité des variants, en particulier ceux dits de « signification inconnue, VSI » : RNAseq ciblé sur tissus en lien avec la pathologie, tests minigènes pour des variants introniques, tests cellulaires, tests sur tissus ou sur animaux modèles (zebrafish par ex.).

Cette transformation nécessitera une réflexion sur ses **impacts humains et financiers** : réduction du nombre de techniciens pour des tâches standardisées, transformation de postes vers ingénieurs avec nécessité de formations (bioinformatique, biosciences, biologie moléculaire et cellulaire) ; modèle médico-économique sous-jacent : remboursement de ces activités, soit strictement dans le cadre du soin ou à la frontière avec la recherche (RIHN vs nomenclature), et de la concurrence avec les laboratoires privés.

B. Diagnostic prénatal et « Génome Foetal »

Créés en 1999, il existe 49 CPDPN en France (<http://www.cpdpn.fr/>), dont 6 équipes multidisciplinaires à l'APHP (Béclère, Cochin, Mondor, Necker, Robert-Debré, Trousseau-Pitié). Ils participent au dispositif d'encadrement des activités de diagnostic prénatal (DPN) et de diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro (diagnostic préimplantatoire ou DPI).

L'identification d'anomalies échographiques en cours d'une grossesse est un véritable défi pour les équipes des CPDPN, le couple et l'enfant à naître et de façon plus générale en santé publique. Ces anomalies concernent environ 2% des grossesses (soit de l'ordre de 10.000/an en France), avec une sensibilité et spécificité de détection fonction en particulier de sa répétition au 1^{er} et 2^o semestre. En fonction de leur nature, nombre et sévérité, (sensibilité et spécificité de l'échographie), des investigations complémentaires peuvent-être proposées aux couples afin de personnaliser la prise en charge. Un diagnostic étiologique peut aider à déterminer le pronostic de l'enfant à naître et à orienter les décisions relatives à l'issue de grossesse, et/ou orienter la prise en charge périnatale (mère, fœtus et nouveau-né). Il permet également d'ajuster le conseil génétique (y compris pour les apparentés) et la prise en charge des grossesses suivantes.⁹

Les analyses génétiques actuelles reposent essentiellement sur la recherche de remaniements chromosomiques : Caryotype et ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN, SNP ou CGH array) plus sensible (environ 5% de diagnostics supplémentaires). Environ n=13 000 /an CGH ACPA sont effectuées en France, avec une activité en forte progression (environ n= 4000 /an sur l'APHP). Il s'agit d'une activité importante pour les laboratoires privés Biomnis Cerba : Caryotype, ACPA, Exome en RIHN. Le rendement diagnostique positif est de l'ordre de 30% mais il est doit être souligné l'importance d'un résultat négatif. Ainsi des anomalies génomiques sont détectées (aneuploïdies incluses) dans 40% des grossesses avec pathologies fœtales. Cela laisse 60% des grossesses avec pathologie fœtales encore sans diagnostic.

Plusieurs études ont démontré l'utilité clinique de l'exome prénatal appliquée au diagnostic prénatal avec une augmentation de la sensibilité (de l'ordre de 10-20%) de détection des anomalies génétiques.

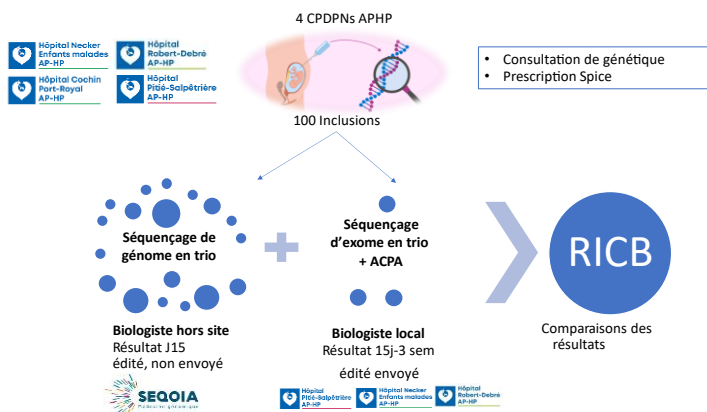
³ Un séquençage d'exome prénatal est donc de plus en plus souvent mais nécessite en pratique clinique courante 1) un délai d'exécution rapide (de l'ordre de 2 semaines ; 2) la possibilité d'une

⁹ Voir proposition de CRC de séquençage du génome foetal, Attié-Bittach et coll., 2024

collaboration entre biologistes experts pour l'interprétation de dossiers difficiles ; 3) la mise en place de procédures pour la détection de données incidentes et de signification incertaine encore plus délicates dans le contexte d'une grossesse en cours ; 4) de ce fait, une approche multidisciplinaire mêlant obstétriciens, radiologues, généticiens cliniciens, biologistes, pédiatres et pathologistes périnataux.

L'ensemble de ces conditions peuvent être réalisées à l'APHP. Actuellement en France, le séquençage d'exome prénatal a fait l'objet de plusieurs études de recherche clinique (ExACC, AnDDI-Prénatome, PHRC Prenatex...) et a été mis en place dans quelques laboratoires hospitalo-universitaires dont trois laboratoires à l'AP-HP. En raison du réel besoin, plusieurs centres sous-traitent en partie ou totalité ces explorations vers des structures privées comme les laboratoires Biomnis et Cerba.

Par sa sensibilité (environ 6-8% de diagnostics supplémentaires vs le séquençage d'exome), sa standardisation. Le séquençage du génome entier est l'option optimale. Il est déjà mis en place dans plusieurs pays. Cependant, il n'y a actuellement pas de préindication prénatale de génome entier dans un circuit de soins en France et dans le PFMG.



Mettre un place un diagnostic prénatal par séquençage de génome en trio (cas-index et parents) pourrait être rapidement réalisée au sein de l'APHP et constitue le projet d'étude de faisabilité porté par la Pr Attié-Bittach (voir figure ci-contre et note de bas de page3). Un autre projet national est en cours, porté par le CHU de Dijon, en partenariat avec un partenaire privé (Biomnis).

C. Les tumeurs solides

En termes de structures, il existe 7 services ou UH d'Oncogénétique à l'APHP s'occupant des tumeurs solides. A l'inverse des maladies rares, il s'agit essentiellement de laboratoires d'oncogénétique biologique. Il existe cependant une Unité d'Oncogénétique Clinique indépendante des laboratoires sur le site de l'Hôpital St-Louis et une UF d'oncogénétique clinique au sein du Service de Génomique des cancers à l'HEGP (Pr P Laurent-Puig).

Ces services cliniques et biologiques sont intégrés dans des réseaux locaux, régionaux et nationaux. Afin d'aider la recherche translationnelle en cancérologie, l'INCa a labellisé 8 sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC), dont 3 à l'APHP - CARPEM (GH-Centre), CURAMUS (Sorbonne Université), InSiTu St-Louis - complétant l'offre en Ile de France - EpiCURE (IGR) et CURIE. De même, trois sites sont accrédités Comprehensive Cancer Center Européens « OECl » avec une volonté de création d'un « comprehensive cancer network APHP ». Ceci témoigne d'une expertise multidisciplinaire et d'une expertise forte tant dans le soin que la recherche.

Les activités sont indiquées dans le tableau ci-contre. Elles sont de l'ordre 50 000 tests / an pour environ 20 000 patients. La majeure partie des activités (> 90%) s'effectue sur panels, allant de petits panels dédiés à des panels plus larges.

		Tumeurs solides	
		patients	tests
Nord	St Louis	3 827	4 080
	Bichat	4 230	8 177
HUPSSD	Avicenne	700	1 055
Centre	HEGP -Cochin	5 001	6 081
Sorbonne	Pitié	2 948	4 130
Saclay	Amb Paré	1 141	1 141
	P Brousse	2 305	8 759
Mondor	Mondor	1 879	19 454
	Total	22 031	52 877

Source : déclaration APHP du réseau [Oncomolpath](#) à l'INCA en 2022

Les indications initiales de test de génétique constitutionnelle sont beaucoup moins fréquentes (de l'ordre de 10% des cas) que dans les maladies rares, réservées aux cancers avec pathologie syndromique et/ou histoire familiale évocatrice. Dans la majeure partie des cas, les analyses sont effectuées sur des panel de gènes pouvant dépendre du type de tumeur. Dans la pratique actuelle, il y a peu d'indication en 1^o intention de l'analyse génome entier (panel négatif, famille très évocatrice, cancer isolé mais « extrême » par l'âge de survenue ou sa sévérité). Des recommandations nationales et internationales sont régulièrement mises à jour.

Sur le plan de la pratique des soins, plusieurs points sont à souligner :

- 1) l'importance des conseillers en génétique en lien avec les oncologues et les médecins de spécialité d'organes et l'importance des RCP multidisciplinaires pour l'indication de certains tests et leur interprétation
- 2) les prescriptions de génétique somatique, à partir des tumeurs, le plus souvent en première ligne et avec des délais très courts (<1 mois), à la recherche de variants sur des gènes et voies ciblées, pouvant influencer sur la prise en charge des patients (objectif théranostique).
- 3) les liens forts avec les services d'anatomo-pathologie, en raison de l'analyse génétique ou génomique débutant le plus souvent par la tumeur, ou bien avec les services de biochimie (HEGP par ex.) qui peuvent avoir développé eux-mêmes une expertise en génétique somatique.
- 4) la problématique de disposer de tumeurs congelées et non pas de blocs conservés en FFPE pour le séquençage qui était une vraie limitation à l'accès aux plateformes de séquençage, semble avoir été maintenant en partie résolue.
- 5) des séquenceurs situés dans des plateformes de séquençage, partagés avec autres services
- 6) la diversité des approches de panels de gènes - contenu et taille des panels- et la concurrence entre industriels pour fournir des solutions « clés en main », en particulier pour les tests théranostiques (Thermo Fischer par ex.)
- 7) le développement de tests fonctionnels sur les sites des GH avec la recherche de fonctionnalité des variants, signatures moléculaires complexes, méthylome de tumeurs (sarcomes, tumeurs cérébrales)
- 8) la limitation des moyens financiers dans les renouvellements des appareillages et dans les investissements informatiques
- 9) la concurrence des laboratoires privés, en particulier pour des actes très récemment mis à la nomenclature (tests théranostiques compagnon pour les cancers du poumon, digestifs (côlon-rectum) et de la peau)

Une analyse des premières années d'activité « Génome entier » au niveau du laboratoire SeqOIA dans le cadre du PFMG est en cours ¹⁰. Neuf préindications ont été présentées par des sociétés savantes et retenues par la HAS ; elles résument l'ensemble des situations de cancers graves, pour certains dès le diagnostic, pour d'autres lors de l'évolution de la maladie. Près de 3500 patients ont été inclus, avec une attrition >20% du nombre de dossiers complets arrivant sur la plateforme, montrant les contraintes de la prescription. Surtout il existe un ratio variable mais parfois très faible (10 à 90%) entre le nombre de patients attendus et le nombre de patients inclus, soulignant la lourdeur de la procédure et l'intérêt d'un rapprochement entre prescripteur et biologiste. Enfin les délais d'obtention des résultats sont eux-mêmes très variables (6 à 34 semaines).

De façon générale, en regard du nombre de nouveaux patients vus chaque année à l'APHP (environ n= 60.000), le nombre d'échantillons transférés sur SeqOIA est très limité. Peu de cas correspondent aux pré-indications de génome entier, et les procédures sont assez contraintes. Les professionnels soulignent l'intérêt des analyses tumorale et constitutionnelle combinées mais aussi la possible complexité des analyses bio-informatiques.

Les stratégies d'analyse génétique tumorale pourraient bénéficier d'une « **stratégie généraliste** » comportant RNAseq + exome, déjà demandés dans les essais cliniques les plus récents. L'association à un génome entier de faible profondeur pourrait permettre d'identifier plus facilement les variants constitutionnels. Cette stratégie pourrait se révéler efficace tant dans le soin que la recherche.

L'analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNtc): un type d'analyse en plein essor.

La caractérisation de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) est un outil révolutionnaire, associé ou substitut du tissu, analysable à tous les stades de la maladie pour compléter le diagnostic, évaluer le pronostic et suivre l'efficacité des traitements tant systémiques que plus récemment chirurgicaux à l'instar des marqueurs tumoraux. Aujourd'hui, son impact s'élargit en lien avec l'arrivée de nouvelles stratégies d'analyse, plus sensibles et nécessitant de grands volumes de séquençage. La recherche clinique dans ce domaine a connu un essor impressionnant ces dernières années. Une consultation du site www.clinicaltrials.gov montre plus de 1 262 études en cours ou terminées avec le mot-clé ADNtc, dont 833 essais interventionnels impliquant la caractérisation de l'ADNtc.

L'ADNtc va trouver sa place en soin grâce à sa capacité à permettre une détection précoce et un suivi personnalisé des traitements chez des patients ayant des cancers localisés comme marqueur de la maladie en per-opératoire. Ses applications devraient rapidement porter sur des milliers de patients à l'APHP avec les indications principales suivantes : (i) la sélection du traitement, (ii) la détermination du pronostic, (iii) la surveillance du traitement et la détection de la rechute, et (iv) la détection précoce du cancer chez les individus asymptomatiques.

Afin de capitaliser sur cette innovation, Pierre Laurent-Puig et Hélène Blons vont déposer en octobre 2024 un projet dans le cadre de l'AAP Carnot Plateforme Technologique supra-GH de l'APHP. Basée sur un partenariat industriel et sur la validation de technologies de NGS et PCR digitale, dans le respect des normes d'accréditation, cette plateforme, pourrait répondre à des besoins cliniques variés dans des délais compatibles avec le soin et développera de nouveaux tests dans le cadre de partenariats industriels et académiques renforçant ainsi la qualité des soins en oncologie.¹¹ Ce projet pourrait s'intégrer parfaitement avec le projet de plateforme de séquençage THD de l'APHP décrit plus avant.

¹⁰ L'activité de génétique du cancer sur le laboratoire SeqOIA a fait l'objet d'une saisine de son Conseil Scientifique et Ethique (CSE) en décembre 2023. Un rapport rédigé par la Pr Dominique Stoppa-Lyonnet devrait être bientôt disponible

¹¹ Projet Carnot 2024, Plateforme ADN tumoral circulant, Prof H Blons, GHU Centre

D. L'Oncohématologie

Les activités sont structurées auprès de 6 services principaux à l'APHP situés sur les sites : St-Louis, Cochin, Necker, Sorbonne U (Trousseau), Kremlin-Bicêtre, Robert-Debré. Le site Saint-Louis est le site d'activité et de référence principal tant au niveau de l'APHP qu'au niveau national, avec une valence recherche importante illustrée par la présence de l'Institut de Recherche St-Louis et l'IHU THEMA-2, centré sur les leucémies aiguës et les états pré-leucémiques. Les prédispositions génétiques pour les cas index pédiatriques sont prises en charge à l'hôpital Robert Debré.

Les cancers hématologiques (hémopathies malignes) et principalement les leucémies aiguës ainsi que les maladies pré-leucémiques sont des maladies graves chez l'adulte, et sont à l'origine d'environ 10.000 décès par an en France. Jusqu'à récemment, les prédispositions génétiques aux

hémopathies myéloïdes étaient largement sous-diagnostiquées, bien que certaines formes familiales étaient connues. Les prédispositions génétiques correspondent à environ 10% des patients atteints d'hémopathies myéloïdes, de nouveaux gènes étant mis en évidence chaque année.

Le dépistage et la prise en charge de ces prédispositions génétiques sont importants pour 1) la prise en charge du patient (entités spécifiques au sein des leucémies avec traitement adapté), 2) le contexte de greffe allogénique et la recherche d'une prédisposition génétique chez un donneur apparenté, 3) le conseil génétique familial et la surveillance adaptée des sujets à risque.

Les tests de prédisposition doivent être effectués sur biopsie de peau, le sang circulant représentant essentiellement les populations cellulaire tumorales.

Environ 30.000 patients font l'objet de 55.000 tests, en majeure partie de caractérisation tumorale (95% des tests). Plus de 90% correspondent à des activités ciblées sur panels de gènes : NGS + Immuno phénotypage, souvent dans le cadre de protocoles nationaux. Les délais de rendu des résultats sont importants, en raison de la temporalité des rechutes (délai actuel 6 semaines). Ces tests sont effectués avec des activités hématologiques complémentaires (profil moléculaire des tumeurs, cytométrie en flux) ou des activités spécifiques (sequençage de gènes ciblés, CNV).

Une pré-indication PFMG pour une analyse génome entier a été mise en place en 2023 pour toutes les leucémies aiguës (LAL, LAM) en rechute du territoire national, correspondant à environ 400 échantillons /an dans le cadre d'un projet Pilote national.

		Oncohématologie	
		patients	tests
Nord	St Louis	7 815	16 320
	R Debré	500	3 000
HUPSSD	Avicenne	1 055	4 293
Centre	Necker	3 500*	9 319
	Cochin	4 456	4 456
Sorbonne	Pitié	3 455	4 732
	St Antoine	3 233	8 941
	Trousseau	150	1 880
Saclay	P Brousse	2 400	3 900
Mondor	Mondor	2 219	
Total		28 783	54 841

Source : déclaration APHP du réseau Oncomolpath à l'INCA en 2022 (*extrapolation en l'absence de données)

IV. LES ENJEUX DE LA MEDECINE GENOMIQUE >>

A. Les pré-requis d'un parcours génomique

Il est essentiel de considérer que pour une très grande partie des patients et des pathologies, le test génétique va rentrer de plus en plus dans les pratiques quotidiennes au même titre que l'imagerie par ex., entraînant ainsi une transformation profonde de nos pratiques vers une médecine personnalisée en partie génomique.

Ceci est aujourd'hui le cas des maladies rares, du cancer, demain des maladies multifactorielles plus communes. L'accès au génome entier permet et permettra ainsi une meilleure prise en charge curative mais aussi préventive (accès aux variants sur gènes « actionnables », aux variants d'histocompatibilité (ex greffe rénale), pharmacogénétique prédictive d'effets secondaires voire d'efficacité thérapeutique, variants de susceptibilité aux maladies complexes / tardives (cancers, maladies cardiovasculaires).

Face à ses possibilités nouvelles et inédites, un certain nombre de recommandations générales sont issues des discussions avec les échanges avec les professionnels :

L'importance d'un lien clinico-biologique fort

Quelles que soient les possibilités techniques d'exploration du génome, il ne peut pas y avoir de résultat génétique interprétable sans un phénotype clinique précis. Ceci est d'autant plus vrai que l'exploration génome entier permet de retrouver des milliers de variants génétiques de causalité incertaine qu'il faut pouvoir interpréter au regard de la clinique. C'est dire l'importance d'une interface clinico-biologique performante : réunions de site, réunions de concertation pluri-disciplinaires, généticiens et conseillers en génétique et de la juste prescription tant sur le plan diagnostique que éthique (rôle d'un test positif / négatif dans la prise en charge personnalisée).

L'importance d'une bio-informatique de haut niveau

Face à l'ampleur des données générées par le séquençage à haut débit, la génomique est une discipline qui ne peut s'envisager sans une bio-informatique performante. Ce sont ces outils qui permettent aux spécialistes d'explorer leurs hypothèses diagnostiques et de faire de la recherche. C'est sur une bio-informatique de haut niveau que les biologistes s'appuient et sur laquelle repose la performance des délais de restitution des comptes-rendus. Au-delà du logiciel des seuls outils d'interprétation, l'environnement de la génomique doit comporter des outils de e-prescription, des interfaces avec des bases de données de variants (nationales et internationales), une capacité à intégrer de l'intelligence artificielle si celle-ci est pertinente pour les biologistes et les cliniciens. Les outils de bio-informatique doivent être pensés en fonction des objectifs de soins d'une part, et de recherche d'autre part.

A l'APHP, nous avons la chance d'un développement propre des outils bio-informatiques en génomique ouverts et évolutifs développés dans le cadre des plateformes MOABI et SeqOIA. De façon intéressante, les outils développés, en particulier le logiciel GLeaves, mis à disposition de toute équipe qui en fait la demande, est demandé par des CHU extérieurs, mais aussi à l'international. Cette logique d'ouverture a permis d'intégrer des améliorations proposées par des acteurs extérieurs, et d'améliorer l'outil collectif.

Il est essentiel de penser en amont des outils bio-informatiques d'analyse NGS qui soient en lien avec la e-prescription (ex. SPICE au niveau de SeqOIA), des e-consentements, des bases de données telles que la BNDMR et des bases de données INCA, UNICANCER, et les bases de données INSERM et France-Cohortes. D'autres liens sont essentiels à réfléchir, avec les Centre Ressources Biologiques (plan CRB 2030)

Une nécessaire transformation des pratiques

Pour le personnel médical, le développement des tests génétiques et génomiques suppose l'évolution vers une activité centrée sur l'interprétation, ainsi que le développement de tests fonctionnels et la recherche translationnelle.

Les cadres et managers seront mobilisés sur la coordination des structures, l'évolution des métiers et les mesures de l'activité afin d'anticiper leurs évolutions. Les ingénieurs auront des missions centrées sur le suivi et l'applications des développements technologiques.

L'importance de tests fonctionnels

Les techniciens de biologie médicale auront moins de temps de manipulation technique, mais davantage de temps dédié à l'appropriation des automates, à la pré-interprétation informatique et également au passage des tests fonctionnels faisant suite aux résultats de génome ou d'exome.

Penser en amont le post-génome et le lien à d'autres activités « omiques »

Cela concerne le transcriptome, le méthylome, l'épigénome ou encore la protéomique. Ce lien peut se faire au niveau de la plateforme THD, mais pour une grande part au niveau des laboratoires des CHU, profitant de la proximité de l'écosystème des spécialités biologiques (biochimie, anatomopathologie, hématologie, immunologie, etc.)

Faciliter l'accès aux données et le lien avec la recherche

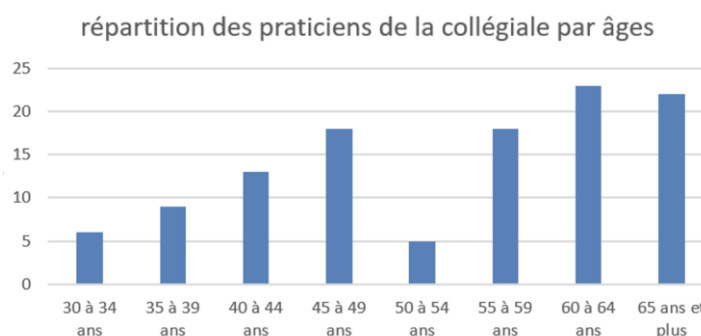
Il s'agit d'un point essentiel 1) sur le plan diagnostique car l'analyse d'un génome individuel ne se fait qu'en comparaison de génomes « témoins » et de génomes de « patients similaires », soulignant le caractère essentiel des bases de données et des logiciels d'interprétation ; 2) sur le plan de la recherche avec en particulier des analyses réitérées (ou perpétuelles) fonction des mises à jour des bases de données et des connaissances et des analyses partant des anomalies génétiques à la recherche de phénotypes sous-évalués communs.

B. Les enjeux ressources humaines

Pénurie en génétique médicale

La démographie des personnels médicaux concourant à l'activité clinique et biologique de génétique est en décroissance à l'APHP. Sur environ 150 postes hospitaliers et hospitalo-universitaires, le renouvellement n'est pas assuré car plus de 30% des effectifs actuels ont plus de 60ans. La concurrence de recrutement est forte avec le secteur privé, qui attire les personnels biologiques.

Pyramide des âges des praticiens APHP au sein de la collégiale de génétique



Les entrants sont peu nombreux car peu d'internes choisissent la génétique médicale : il s'agit d'une spécialité qui ne permet pas l'ensemble des modes d'exercice (libéral, structures publiques et privées) et qui est donc perçue comme restreignant leurs choix pour l'avenir.

Au niveau national il y a environ 25 internes en génétique clinique par an. En Ile de France, il y a 5 postes par an ouverts par l'ARS malgré une plus d'une trentaine de postes pouvant valider le cursus. Le déficit est partiellement comblé par des internes hors CHU qui font des semestres à l'APHP et par les DFMS c'est-à-dire les médecins à diplôme étranger. Côté génétique biologique, il y a environ 5 postes d'internes par an dans le DES de biologique médicale option génétique et médecine moléculaire bioclinique.

C'est une carrière qui est exigeante : elle implique une évolution permanente des connaissances en génétique, la fusion de la cytogénétique et de la génétique moléculaire, la nécessité de se former à la médecine génomique et aux outils d'analyse bio-informatique et le fait de passer un temps considérable passé à interpréter des tests génomiques. La qualité du travail des généticiens est conditionnée à une masse critique suffisante (d'effectifs et d'activité) et à la possibilité d'avoir des activités de recherche.

L'attractivité de ces carrières médicales repose donc sur la capacité à créer un environnement favorable à l'activité, en particulier du point de vue administratif et informatique. Il faut contribuer à faciliter les échanges médicaux et l'évolution de carrière et à rompre l'isolement des petites structures, même au sein de l'APHP. L'attractivité académique reposera sur l'accès facilité à la recherche.

Changement d'activité pour les techniciens de laboratoire

Il y a actuellement environ 325 postes de techniciens de laboratoire sur l'ensemble des laboratoires de génétique de l'APHP. Il s'agit actuellement d'un travail spécifique, peu transversal avec les autres spécialités – sauf dans le cas d'un plateau technique de séquençage. L'attractivité est liée au sens du travail sur familles et au partage d'interprétation avec biologistes.

Dans l'activité du métier des techniciens dans les laboratoires de génétique on peut considérer les proportions actuelles dans les différentes phases de l'activité biologique :

- 30% de l'activité est concentrée sur le pré-analytique et sur l'analytique
- 10 à 15% sur le transfert de données
- 10 à 15% sur l'interprétation

L'évolution à venir des carrières implique des besoins en formation : pour tenir compte de l'évolution des connaissances en biologie et en bio-informatique, il faut se former à la médecine génomique et à l'accès aux outils d'analyse, l'activité biologique génomique comportant moins de techniciens de routine mais davantage de techniciens spécialisés et d'ingénieurs.

Pour que les carrières soient attractives au sein de l'APHP, il faut une visibilité sur les possibilités d'évolution et les plans de carrière. Il faut également rompre l'isolement des petites structures, permettre une revalorisation salariale en fonction de l'évolution des missions et enfin permettre la participation à des projets de recherche.

[La progression d'une nouvelle profession : les conseillers en génétique](#)

En dehors des activités de procréation médicale assistée (PMA) qui font également appel à ce métier spécialisé, il y a actuellement 33 ETP de conseillers en génétique à l'APHP dont 23 en génétique des maladies rares et 10 en oncogénétique. Ils ont un statut variable : 9 sont ingénieurs, 21 sont en CDI et 3 en CDD. Leurs missions sont de faire du conseil génétique, de préparer les réunions de concertation pluridisciplinaire, d'aider à la prescription pour le laboratoire SeqOIA ou d'occuper des missions d'attachés de recherche clinique (ARC).

Cette profession est désormais « alimentée » en nouveaux diplômés du master de conseiller en génétique de l'université Paris Cité, avec des promotions de 15 à 20 personnes par an. L'APHP a accordé la possibilité d'une gratification en fin de stage de master 2, et bénéficie d'un certain attrait en raison de la spécialisation de ses activités de génétique. Avec l'ouverture de concours de titularisation réguliers, tous les deux ans, ces personnels ont vocation à occuper des postes statutaires d'ingénieurs.

Dans les 5 prochaines années, il faut prévoir une augmentation de 50 emplois supplémentaires d'ici 5 ans, pour atteindre un total moyen de 80 ETP. Une homogénéisation des statuts et des niveaux de salaires est souhaitable afin d'éviter la concurrence entre établissements de l'APHP.

C. Les enjeux médico-économiques

[Le RIHN](#)

Créé en 2015, le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN), est un mécanisme de prise en charge conditionnelle, conditionné à la réalisation d'un recueil prospectif et comparatif de données pour valider l'efficacité clinique et l'utilité clinique et médico-économique de ces actes innovants. Ces données doivent faire l'objet d'une évaluation par la haute autorité de santé (HAS), en vue d'une prise en charge par la collectivité, qu'elle soit de ville (NABM, CCAM) ou hospitalière.

Il s'agit d'une enveloppe « fermée » au niveau national, ce qui implique que l'augmentation des activités se fait au détriment du coût unitaire de chaque acte, ce qui n'empêche une évolution éventuellement positive en fonction de l'augmentation des activités particulière à un laboratoire de production. Pour leur quasi-totalité, les actes de génétique moléculaire sont cotés sous forme d'actes

de biologie hors nomenclature (BHN), eux-mêmes inclus dans le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN), mis en place par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) dans le cadre du développement de l'innovation en santé. Ce « pilier de soutien à l'innovation » permet une prise en charge précoce et transitoire d'actes innovants de biologie médicale et d'anatomopathologie.

L'AP-HP réalise environ 8% des actes BHN (sur les listes financées par la DGOS) pour le compte d'autres établissements (et donc 82% pour les patients de l'AP-HP). Toutefois ce sont des actes qui sont bien valorisés et en équivalents B (de l'ordre de 200 M€), l'activité externe représentait 18% de l'activité totale de l'AP-HP en 2022 (45 M€)

Une nouvelle version du RIHN, RIHN 2.0 est annoncée pour septembre 2024. Jusqu'en 2023, le dispositif reposait sur une simple instruction ministérielle. L'objectif déclaré du RIHN 2.0 est de redynamiser le RIHN pour le rendre plus fluide et réactif, centré sur l'innovation (et pas recherche) et la mise à la nomenclature en cas de validation.

En aout 2024, est sortie un décret mettant à la nomenclature une 1^o vague de tests NSG compagnons sur les cancers poumon, cancers digestifs, et cutanés. Une 2^o vague est prévue avec portant sur l'ADNtc dans le cancer poumon, sarcomes, GISTs, myélomes. Cette évolution a des conséquences directes financières sur le remboursement de nos activités biologiques selon qu'on les intègre à la T2A au cours des hospitalisations.

[Financement des activités de type « exome entier », « génome entier »](#)

Le PFMG est depuis 2017 financé exclusivement par des crédits MIGAC, visant à accompagner la montée en charge de l'activité des laboratoires SeqOIA et AURAgen. Une évaluation médico-économique est prévue ("Seqogen") pour évaluer le coût de cette activité, avec l'implication de la HAS pour l'impact médical, afin de déterminer in fine un modèle de financement pour le séquençage du génome, qui pourrait être à l'activité.

Toutefois, dans l'hypothèse où certaines activités actuelles seraient intégrées à la nomenclature des actes de biologie, comme l'exome et le génome, il faut tenir compte du positionnement des laboratoires privés avec une activité de séquençage (Eurofins Biomnis, Cerba etc.) sur ces activités : actuellement ces laboratoires sont positionnés sur les activités à la nomenclature, notamment les séquençages de panels et d'exomes. Un certain nombre de laboratoires internes à l'APHP externalisent une partie de leur activité à des prestataires privés (séquençage d'exomes en néphrologie GHU Sorbonne ou pour le CPDPN d'Antoine Béclère par exemple). Les laboratoires facturent actuellement le séquençage de l'exome sur le forfait RIHN du grand panel

[D. Les enjeux technologiques sur le séquençage](#)

[Evolution des acteurs du marché : des acteurs concurrentiels](#)

A côté de l'acteur majeur sur le séquençage NGS, viennent maintenant se positionner d'autres industriels proposant des technologies nouvelles de séquençage NGS « short-reads » à coût plus bas, tant pour l'achat d'appareils que celui de consommables. C'est le cas de la société MGI (Making Great

Innovation <https://en.mgi-tech.com/>) d'origine chinoise, dont l'offre va de robots préparateurs de bibliothèques à la fourniture de plusieurs niveaux de séquenceurs allant jusqu'au très haut débit, avec une technologie de séquençage simple brin performante et de haute-fidélité, et des applications allant de la génomique humaine, à la métagénomique et la transcriptomique « single cell ».

La société Thermo Fisher (<https://www.thermofisher.com/>) se positionne quant à elle sur l'oncologie, avec des solutions intégrées allant des appareils pré-analytiques aux appareils permettant un « Rapid NGS testing » sur des panels ciblés sur différents types de tumeurs solides et en oncohématologie (Genexus Seq).

Le séquençage « longs fragments » ou de troisième génération

Porté par les technologies Oxford Nanopore Technologies (UK) et Pacific Biosciences (PacBio, USA) cette 3^{ème} génération permet le séquençage de longs fragments d'ADN ou d'ARN (de l'ordre de 10 à 100 000 pb pour PacBio, pouvant aller jusqu'à 1 million pb pour NanoPore) alors que les technologies courts fragments limitent la lecture à des fragments de taille de l'ordre de 100 à 300 pb. Ceci ouvre des possibilités permettant le séquençage des génomes avec une qualité sans précédent.

En génétique humaine, cette technologie permet de mieux résoudre l'analyse des régions répétées et de faciliter l'assemblage des génomes, de détecter les variants structuraux de grande taille, de faciliter les analyses de transcriptomiques et d'épigénétiques et de façon générale de caractériser les génomes avec plus de précision et de résolution que le « courts fragments ». Il est aussi possible de combiner de lectures de courts et longs fragments pour obtenir des assemblages *de novo* complets et très précis.

Les problématiques actuelles de ce type de séquençage reposent sur leur coût plus élevé et la génération de quantités massives de données de séquençage et donc de fichiers informatiques de très gros volume, nécessitant un traitement particulier. Ces technologies ne sont pas encore validées dans le soin.

V. PROPOSITION D'UN PLAN MEDECINE GENOMIQUE 2030 >>

A. Objectifs principaux

Le projet proposé repose sur un pilotage institutionnel et plusieurs principes de base : ambition, innovation, adaptabilité, équité, structuration, efficience.

L'ambition doit être avant tout médicale avec une médecine génomique au cœur du parcours de soin avec plusieurs objectifs clairs qui devraient l'objet d'indicateurs de suivi à 5 ans.

Pour les maladies rares, les objectifs suivants semblent pertinents :

- Consultation ou conseil génétique pour tout patient
- Accès à un test génétique ou génomique dans les 3 mois
- Si nécessaire, génome entier en première ou deuxième intention

Pour les cancers solides et l'onco-hématologie

- Consultation ou conseil génétique pour toute suspicion de cancer héréditaire
- Séquençage tumoral de toute tumeur dans les 2-4 semaines (panel ou RNAseq)
- Séquençage constitutionnel (exome) comparatif
- Si nécessaire, génome entier en première ou deuxième intention

Pour le diagnostic prénatal et la foetopathologie

- Consultation multidisciplinaire accessible
- Techniques usuelles (caryotype, ACPA) complétées par analyse du génome entier

Pour les pathologies rares non résolues

- Consultation ou conseil génétique
- Génome entier en première ou deuxième intention

L'ambition est aussi technologique avec une médecine génomique nécessitant des investissements sur le plan informatique et bio-informatique que matériel de séquençage, investissements indispensables pour la faisabilité du projet.

Une médecine génomique équitable devrait reposer sur :

- La disponibilité des généticiens cliniciens et des conseillers en génétique et une relation clinico-biologique optimale
- Une standardisation des équipements et des procédures (Test spécifique -> Génome entier)
- Des tests génétiques et génomiques similaires sur l'ensemble de l'APHP et donc des échanges facilités entre laboratoires de l'APHP
- Des tests génétiques disponibles pour les patients APHP et hors APHP (Conventions entre GH, et conventions avec structures de soins hors APHP)

Une médecine génomique biologique structurée devrait reposer sur une gouvernance centralisée représentative de l'administration et des différentes composantes médicales et des GH avec un

comité de pilotage et des comités thématiques ainsi qu'une réorganisation des activités biologiques et cliniques. Cette restructuration de l'offre devra permettre une efficacité optimale des activités et une politique visible et cohérente de soins, formation, recherche et satisfaire à une projection médico-économique vertueuse à moyen terme, avec la possibilité d'offre de tests génétiques ou d'interprétation pour des structures extérieures publiques ou privées.

Une médecine génomique cohérente et responsable devrait être basée sur une juste prescription et la complémentarité avec les activités de génétique clinique : CRMR, Centres labellisés INCa ; être cohérente avec la politique nationale de soins et le PFMG, être respectueuse des considérations éthiques, et s'adapter aux transformations métiers (évolution et répartition des effectifs, plans de formation et de carrière).

Une médecine génomique évolutive innovante et évolutive, nécessite l'adaptation continue des équipements de production de séquences et des équipements informatiques et des logiciels associés. Pour rester attractive et au plus haut niveau du soin et de la recherche, la génétique de l'APHP soit permettre d'intégrer les innovations techniques et bio-informatiques dans ses organisations de façon continue. Les innovations fonctionnelles ainsi que des projets transversaux de recherche pourront être travaillées avec les IHU, afin de faciliter la recherche, les découvertes et leur valorisation.

[Le Plan France Médecine Génomique APHP 2030](#)

Fruit des constatations, enjeux et objectifs décrits ci-dessus, nous proposons un plan sur 5 ans de 2025 à 2030, intitulé « Plan Médecine Génomique APHP 2030 » avec 3 axes de travail et 13 mesures. L'idée principale est d'établir un pilotage de l'ensemble de l'activité des activités de génétique humaine qui permette d'atteindre des objectifs médicaux ambitieux à l'aide d'une transformation significative des activités biologiques mais aussi cliniques.

Ce plan doit donner une vision et une visibilité de la génétique à l'APHP, s'appuyer sur une implication forte et continue de l'établissement, embarquer l'ensemble des professionnels impliqués des GH, démontrer sa performance médicale et économique d'une activité pilotée en s'appuyant sur des indicateurs d'activités et de suivi régulièrement mis à jour.

Sa faisabilité doit être progressive mais surtout effective, sans perte de charge pendant le temps de sa mise en place. Ses étapes successives doivent être séquencées : structuration d'un laboratoire THD, investissements sur les appareils de séquençage, investissements informatiques et bio-informatiques, transformation des métiers et accompagnement des services des ressources humaines et de la formation, structuration des activités et accompagnement des services financiers, aide à la recherche et accompagnement de la direction de la recherche clinique. Il est donc essentiel que l'ensemble des directions du siège de l'APHP et des directions de GHU participent à l'élaboration, la mise en œuvre et au suivi de ce plan.

Comme nous en avons proposé quelques exemples plus haut, les perspectives médicales doivent être attractives et claires, gage d'un projet accepté par les professionnels, en particulier les responsables de laboratoire et de plateforme génétique des GHU.

Le projet doit permettre des améliorations substantielles dans la fluidité et la qualité du travail, tout en facilitant la transformation des pratiques. Les projets de soins et les projets académiques qui y seront menés doivent être un argument pour choisir d'exercer ou de passer par l'APHP plutôt que dans d'autres structures, en particulier privées : qualité et fluidité des données, accès aux données, prise en charge des patients, utilisation d'équipements et d'outils performants.

B. Axe 1 : structuration efficiente de la production des tests

Comme nous l'avons vu, les progrès technologiques incessants en matière de séquençage de l'ADN justifient de se doter de séquenceurs de très haut débit, au meilleur rapport coût / séquence, facilitant pour tout l'établissement l'accès aux analyses complètes, « génome entier » en particulier.

Mesure 1 : Un laboratoire génomique centralisé

Les principaux bénéfices attendus d'un laboratoire génomique centralisé plateforme sont :

- 1) L'accessibilité à l'ensemble des établissements de l'APHP ;
- 2) La mutualisation de ressources onéreuses et l'optimisation des coûts d'investissement et d'exploitation sur ce type de ressources : taux d'occupation des instruments, remises sur les instruments, réactifs et consommables, personnels spécialisés (technologies et gestion des flux), production standardisée, réactivité technologique ;
- 3) un dimensionnement informatique et bioinformatique haut-de-gamme : maintien de ressources adéquates (ressources humaines et infrastructure) et développement continu d'outils performants (prescription, validation des examens, monitoring de la production analytique) en capitalisant sur les outils, l'expérience et les savoirs faire emmagasinés à SeqOIA
- 4) une mutualisation des ressources médicales : les biologistes experts dans chacun des GH sont déjà pour la plupart des biologistes habilités à la validation des examens l'interprétation au sein du laboratoire SeqOIA
- 5) des procédures standardisées, évolutives, conformes aux recommandations ;

En s'appuyant sur l'expérience réussie du laboratoire SeqOIA, **les prérequis identifiés** pour un tel projet sont :

- 1) le développement de la e-prescription (exemple de l'outil SPICE) et du e-consentement, une interaction optimale avec le logiciel GENNO de traitement biologique des analyses génétiques, le tout permettant une plus grande fluidité du circuit des prescriptions et des échantillons;
- 2) une informatique de haut débit, notamment pour les réseaux et le stockage ainsi qu'une analyse bio-informatique performante et évolutive - voir Mesure 2 ;
- 3) une facilité d'accès aux données par les biologistes et les prescripteurs ;
- 4) un modèle équitable de répartition financière des actes effectués (entre le laboratoire génomique centralisé lui-même avec ses coûts techniques, informatiques et humains et les GH prescripteurs responsables de la validation des examens
- 5) une gouvernance simplifiée

Le concept n'est pas de développer un plateau technique centralisé qui se substitue aux plateaux techniques des GHU. C'est dans les faits impossible, compte-tenu du volume d'échantillons à traiter, de leur diversité, de leurs spécificités et contre-productif compte-tenu du savoir-faire des professionnels en place. Au contraire, cette plateforme centralisée doit être vécue comme une extension commune aux différents laboratoires des GHU, permettant un accès possible et facilité aux techniques de très haut débit (THD) standardisées, les plus performantes tant dans le soin que la recherche.

Il ne s'agit donc pas de créer un laboratoire de très grande dimension. Le projet envisagé sur le plan des espaces serait de 500 à 800 m². Pour les ressources humaines, un format de l'ordre de 10-15 personnes, environnant un espace machines THD environné lui-même d'automates de préparation des échantillons et d'une informatique et d'une bio-informatique adéquate. Il serait important que ce laboratoire soit situé dans un lieu « neutre » indépendant d'un GHU : en particulier, une localisation

proche du laboratoire actuel SeqOIA sur le site Broussais serait optimale. L'objectif serait de pouvoir générer l'analyse de 20 à 40.000 génomes / an.

Ce laboratoire génomique centralisé pour la biologie médicale devra être structuré de manière à respecter les préconisations actuelles du COFRAC concernant l'externalisation et consolider le circuit de l'analyse en raison de l'éloignement entre l'appareil de séquençage et le biologiste chargé de la validation des examens. Sur le modèle du laboratoire SeqOIA, des documents pourraient être formalisés pour que les biologistes de chaque laboratoire actuel de l'APHP puissent simultanément être habilités à valider les examens de leur laboratoire primaire et les examens du laboratoire génomique centralisé de l'APHP.

La première année du plan consistera à mettre en place ce laboratoire : mise en place de la direction, choix du lieu, acquisition des équipements, mise en œuvre informatique et bio-informatique, charte et convention d'utilisation, demande d'autorisation auprès de l'ARS, mise en place de critères qualité facilitant l'accréditation du COFRAC, mise en place des circuits de prescription, d'analyse et de rendu de résultats. Une démarche médico-économique devra être aussi mise en place, par ex. transformation d'une partie importante des actes « panels NGS » vers du très haut débit, avec un remboursement du temps consacré à l'interprétation par les biologistes sur le modèle appliqué par le PFMG.

La direction devrait être confiée à un biologiste médical, ou un médecin autorisé à exercer la biologie médicale dans le domaine de la génétique, aguerri et expérimenté dans en matière de production de séquences et dans les relations administratives et clinico-biologiques, mais aussi dans les relations partenariales industrielles. Il devrait être entouré d'au moins deux médecins biologistes à temps partiel, l'un spécialisé dans les maladies rares, l'autre dans l'oncologie. Deux ingénieurs, l'un spécialisé dans les outils de production et dans la qualité, l'autre dans la bio-informatique, dirigeront l'équipe technique (5-10 techniciens). Compte-tenu du service rendu, il est attendu que les personnels techniques soient issus des GHU.

Dans le soin, les missions du laboratoire génomique de l'APHP sont essentiellement la production de génomes, d'exomes, voire de transcriptomes :

1) dans le cadre de transformation efficiente d'activités (par ex. grands panels de gènes ou analyses cytogénétiques vs exome entier, vs génome entier), fonction du rapport coût/efficacité des techniques, de la recherche de variants structuraux inter-génique ou de remaniements complexes, de la recherche de profils de méthylation) ;

2) d'indications non couvertes par le PMFG dans sa version actuelle (par ex. dans le cadre de pathologies non résolues) ou dans le cadre de prélèvements ne satisfaisant pas à ses procédures contraignantes. Afin de faciliter la prescription, pour les laboratoires de l'APHP, il pourrait être envisagé un guichet unique pour le prescripteur biologique avec une orientation vers le laboratoire SeqOIA en cas d'adéquation avec les prescriptions PFMG.

Dans la recherche, les missions du laboratoire seront celles du développement de thématiques non couvertes par le PFMG (génomique fœtale par ex.), de la réponse à des projets collaboratifs innovants, mais aussi de la mise en œuvre centralisée de la mesure l'ADN tumoral circulant (biopsie liquide). Comme nous l'avons plus haut, il s'agit d'un type d'analyse moléculaire en plein développement en pathologie cancéreuse (détection précoce, suivi thérapeutique) qui peut faire l'objet de partenariat industriel structurant¹². L'autre mission de recherche sera celle du développement de NGS « longs fragments », dit de troisième génération, dont nous avons vu les avantages mais aussi l'absence

¹² Voir réponse à l'AAP Carnot Plateforme Technologique supra-GH porté par le Pr H Blons (GH Centre)

actuelle de stabilité technologique et les contraintes en particulier informatiques. Là aussi, des partenariats industriels doivent pouvoir être menés pour l'installation de machines de haute performance pour des recherches comparatives avec le séquençage « courts fragments ». Enfin, il faudra anticiper les liens avec d'autres techniques « omiques », en particulier la protéomique.

La troisième mission importante sera celle de la formation :

- 1) formation des biologistes à la production et surtout l'interprétation des analyses génome, exome, transcriptome. A ce titre, la présence d'un ou deux postes d'internes en biologie médicale et/ou génétique biologique sera de défendre auprès des collégiales de biochimie génétique et de génétique médicale et de l'ARS Ile de France ;
- 2) formation des techniciens à la mise en œuvre des techniques de haut débit, au formatage des données et à l'évaluation de leur qualité avant interprétation ;
- 3) formation d'ingénieurs médico-techniques sur les outils de production de séquençage THD.

Quel format administratif pour ce laboratoire ?

La première option est de créer en propre un laboratoire génomique de l'établissement de l'APHP, avec ainsi la maîtrise complète de sa mise en œuvre et de son utilisation et des partenariats possibles. Dans un paysage national dans lequel chaque grand CHU crée sa propre plateforme de génomique, il s'agit probablement de l'option la plus logique compte-tenu de l'investissement de l'APHP en matière de médecine génomique, tant sur le plan humain, informatique et technologique et l'importance de l'activité de génétique de l'APHP en comparaison d'autres CHU ou de celles des deux autres membres du GCS SeqOIA (Institut Curie et Gustave Roussy). Elle a l'intérêt de pouvoir mener des indications propres à l'APHP en soins et recherche (efficacité, innovation), de maîtriser le développement et l'utilisation des outils bio-informatiques, de préparer les interactions entre « lac de données génomiques », « entrepôt de données de santé APH », « Base Nationale de Données Maladies Rares », de pouvoir servir de duplication/sauvegarde de l'outil de production NGS THD vis-à-vis du laboratoire SeqOIA, de maîtriser des partenariats avec d'autres CHU voire avec des acteurs internationaux.

La deuxième option est de prolonger, d'étendre le laboratoire SeqOIA à un laboratoire, qui pourrait s'appeler « SeqOIA+ », sous la tutelle du GCS, ce qui a l'avantage d'être conforme au PFMG actuel et de poursuivre les liens avec les partenaires et de partager les investissements - dont les quotités seraient à discuter. Cependant, cette option a le désavantage pour l'APHP d'une moindre maîtrise de l'outil tant dans le soin que la recherche. A ce titre, il est intéressant de noter que les deux autres membres du GCS SeqOIA ont eux-mêmes leur stratégie propre de séquençage (plateforme de séquençage dans les établissements, partenariat propre Gustave Roussy-Roche pour le séquençage et la biopsie liquide). La stratégie finalement adoptée sera à discuter avec les partenaires du GCS SeqOIA, tant elle sera importante pour le devenir de cette structure et pour le lien avec le futur PFMG 2030.

Mesure 2 : Renforcer la structure bio-informatique pour le stockage et l'analyse de données, l'interopérabilité avec le dossier patient informatisé (ORBIS) et les systèmes de gestion de laboratoire (GLIMS, GENNO)

Comme nous l'avons vu plus haut, les verrous technologiques du séquençage THD ne résident plus tant dans la production massive de séquences à bas coût que dans la gestion des fichiers informatiques générés, leur transformation, leur stockage, leur analyse, leur transfert vers le lieu d'interprétation.

La cible d'une bio-informatique centralisée pour toute l'APHP avait déjà été identifiée en 2016 suite à un travail sur la stratégie génétique de l'APHP, ce qui avait abouti à la création de l'équipe MOABI. Aujourd'hui, cette équipe est structurée, organisée et connue, mais elle ne parvient pas à répondre aux demandes de tous les utilisateurs en raison d'une trop grande dispersion des activités et des structures. Parallèlement, les développements bio-informatiques effectués en lien avec SeqOIA pour des analyses beaucoup plus standardisées ont été un succès (gLeaves, SPICE). Pour standardiser les pratiques et en réorganiser les lieux de séquençage, il faut offrir aux utilisateurs des outils bio-informatiques fonctionnels qui répondent à leurs besoins, en renforçant notre offre.

Il est donc nécessaire, vital d'investir dans l'outil informatique et bio-informatique associé à la production de séquençage THD et permettre une analyse de haut niveau en termes de délais, de qualité et de fluidité.

Des investissements en personnel ont été décrits dans le rapport Médecine Génomique 3.0 rédigé par Alban Lermine¹³. Une augmentation des effectifs de MOABI y est décrite, à hauteur de 20 ETP (n=13 actuellement), l'affectation d'une quote-part minimum de temps en central pour les personnels ingénieurs informatiques des différents GH (de l'ordre de 20%). Environ 10 ETP en bio-informatique supplémentaires sont évalués pour répondre aux besoins d'une plateforme centralisée.

Leurs missions doivent être centrées :

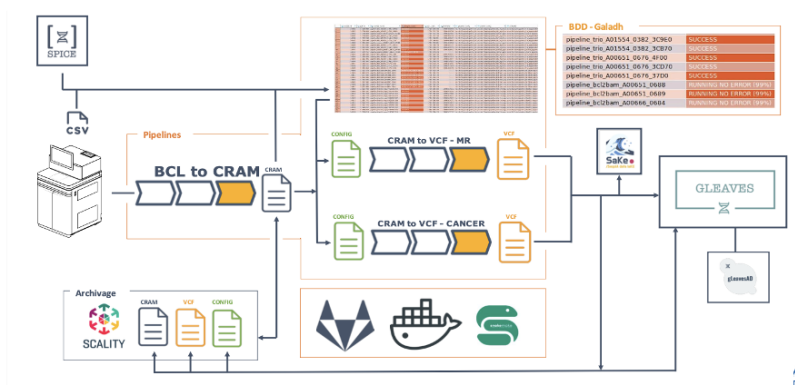
1) sur le développement d'un outil de prescription connectée, possiblement issu de SPICE, outil créé dans le cadre de SeqOIA, d'outils de gestion dynamique des consentements (e-consentement), brique logicielle à développer et à rapprocher de ORBIS et de GENNO. Cet outil informatique permettrait une meilleure visibilité pour les patients sur les réutilisations de leurs données et d'ainsi mieux leur permettre d'exercer leur droit de retrait le cas échéant. Du point de vue de l'AP-HP, ce même outil simplifierait les différentes démarches réglementaires en assurant à la CNIL un contrôle optimal des droits des usagers ;

2) sur le développement de logiciels d'aide à l'interprétation, facilitant le travail d'interprétation des biologistes. On pourra se baser sur le logiciel gLeaves, propriété de SeqOIA, très performant, déjà déployé à l'AP-HP et faisant consensus à plus large échelle au niveau national et même proposé à l'international. Un des avantages de ce logiciel est de permettre secondairement (et automatiquement) de constituer une base d'agrégation accessible en web (gLeavesAD) et pour les data-scientists (data-lake) permettant d'améliorer très directement les chances de diagnostic (notion d'interprétation perpétuelle déjà en place sur SeqOIA) et par ailleurs une fouille exhaustive et transversale des données collectées. Les principaux axes d'amélioration de la solution gLeaves sont la mise à disposition de nouvelles fonctionnalités (notamment en lien avec les séquenceurs ADN de type « long reads », travaux en cours en 2024) et l'intégration progressive d'aide par l'intelligence artificielle afin d'accélérer encore le processus d'interprétation contextuelle des examens.

3) sur un travail d'interopérabilité avec le Dossier Patient Informatisé (DPI) - ORBIS qui devra être interopérable avec l'outil de prescription connectée, selon un flux descendant (transmission des identités (déjà en place à SeqOIA) et de données cliniques minimum) et un flux ascendant (transmission des résultats) et avec Les Systèmes de Gestion Laboratoire (SGL) - GENNO et GLIMS qui devront être interopérables avec l'outil de prescription connectée, strictement selon un flux descendant (transmission des examens à réaliser aux laboratoires).

¹³ Voir Rapport Bio Info Médecine Génomique 3.0, Alban Lermine, 2024

Figure : Organisation des pipelines bio-informatiques De la e-prescription et du e-consentement à l'interprétation et l'accessibilité au stockage dans un lac de données évolutif et interrogeable à la réinterprétation automatisée



Des investissements en infrastructure sont aussi indispensables. Ils concernent le stockage des données sur serveurs de l'APHP. Pour 20 000 génomes, un investissement initial de l'ordre de 2 millions d'euros est projeté puis 600 K€ par tranche de 20 000 génomes supplémentaires. Ils concernent aussi les capacités de calcul (investissement CPU/GPU) pour l'analyse bio-informatique des données, avec un investissement initial de l'ordre de 500 K€ pour une production de 20,000 génomes, puis 600 K€ par tranche de 20,000 génomes supplémentaires. Ils concernent enfin la mise à jour des capacités réseau pour le transfert et l'analyse des données avec possiblement augmentation du réseau pour un débit à 5G, soit 250 K€ par site disposant d'un séquenceur de très haute capacité. A terme, un débit de l'ordre de 40 000 génomes par an, représenterait un effort total d'investissement de l'ordre de 5 M€, dont 1M€ en dépenses de personnels.

Mesure 3 : Accompagner les GHU pour développer des activités spécialisées pré et post-génome

Comme indiqué plus haut, le laboratoire centralisé THD n'a pas vocation à se substituer aux laboratoires des GHU de l'APHP, mais bien d'étendre et de compléter l'offre des techniques possibles vers le génome entier et d'autres techniques innovantes de haut débit nécessitant des investissements matériels, techniques et humains peu compatibles avec des investissements propres à chacun des GHU.

Pour des raisons d'efficacité, les mouvements actuels de regroupement des plateaux techniques de chacun des GHU devraient être soutenus tant dans leurs investissements immobiliers et d'équipements que dans la mise à jour des capacités de réseau et de stockage informatique et les interfaces clinico-biologiques (ORBIS, GENNO, BNDMR, e-Préscription, e-consentement) déjà évoquées.

Les bénéfices attendus de ces regroupements sont multiples : facilitation du renouvellement vers des appareils moins nombreux, plus efficaces ; facilitation des processus pré- et post-analytiques ; moindre diversité et standardisation des procédures ; regroupement des compétences biologiques (PM, PNM) ; efficacité médico-économique ; masse critique pour les projets de recherche.

Le maintien de plateaux techniques forts sur les GHU permet de plus une complémentarité avec les activités de génétique clinique ; une proximité avec les services prescripteurs (CRMR, services de spécialité) ; la facilitation de l'interface clinico-biologique et d'une juste prescription ; la facilitation des

procédures d'accréditation et de labélisation ; le respect des spécificités thématiques de site et des programmes de recherche de chaque site.

De façon générale, il est attendu que les activités développées sur chacun des GHU correspondent :

- 1) à des actes spécifiques à certaines maladies rares : tests ciblés (première ou deuxième intention) à l'aide de petits panels NGS dédiés « efficaces », ou des tests dédiés ;
- 2) à des actes spécifiques aux cancers standardisés éligibles au financement RIHN 2.0 ou récemment mis à la nomenclature (voir décrets été 2024 sur les tests compagnons sur cancers poumons, digestifs, peau) ;
- 3) à des tests NGS théranostiques somatiques nécessitant des réponses rapides voire des dosages standardisés de cellules tumorales circulantes avec dosages itératifs. Pour des raisons de coût/efficacité, les activités sur grands panels devraient bénéficier d'approche exome entier ou génome entier pour lesquelles l'interaction avec la plateforme THD APHP et l'appui informatique devraient être efficaces.

Surtout, les plateformes des GHU devraient développer ce qui n'est pas du haut débit facilement standardisable, à savoir les tests fonctionnels sur variants génétiques et de façon générale les activités dites « post-génome » : évaluation de la fonctionnalité de variants introniques par techniques Minigène, évaluation des conséquences protéiques (Wblot par exemple), analyse focalisée de transcrits, analyse de la méthylation de certaines séquences cibles, etc. L'intérêt de ces plateformes est aussi la possibilité de collaborations avec les autres spécialités biologiques (biochimie, pathologie, immunologie, hématologie, etc.) permettant une synergie de site sur l'analyse fonctionnelle des variations génétiques retrouvées en séquençage, alimentant ainsi

Les verrous techniques à ce repositionnement de l'activité des laboratoires sont l'appréhension de nouvelles techniques/appareils et la faible mutualisation actuelle des appareillages et des expertises.

Mesure 4 : Définir une nouvelle politique de standardisation et renouvellement des équipements

Nous avons vu précédemment la nature très évolutive des appareils de séquençage et la diversité et parfois l'obsolescence des appareils en place sur les sites de l'APHP. Les renouvellements sont aléatoires, fonction de la priorisation de la campagne de renouvellement de l'ensemble des équipements dans chacun des GH, les appels à candidature pour de nouveaux appareils proposés par l'AGEPS étant eux-mêmes peu fréquents.

Une modernisation du parc des séquenceurs est devenue indispensable avec une standardisation du renouvellement des équipements afin d'obtenir : un meilleur rapport coût-efficacité dans la production de séquences, une standardisation des procédures entre les laboratoires, une maintenance pilotée et systématisée, une anticipation des renouvellements pour éviter la vétusté.

Figure : exemple théorique d'évolution du parc de séquenceurs Illumina

-----2024-----					-----2026-8-----				
Appareils	N	Coût Seq /Gb	Taux d'utilisation	Coût Maintenance	Dépenses Réactifs pour 129,4 Tb	N	Investissement de novo	Coût Maintenance	Dépenses Réactifs pour 100 Tb +936 Tb
MiSeq	30	77 €	44%	330 K€		15	0,5 M€ (n=7)	165 K€	
NextSeq500	14	29 €	52%	350 K€		7	1,1 M€ (n=7)	175 K€	
NextSeq 2000	5	15 €	47%	130 K€		7	0,8 M€ (n=2)	360 K€	
NovaSeq6000	1	4 €	30%	130 K€		2 (1 SeqX)	0,9 M€ (n=1)	130 + 190 K€	1 980 K€
TOTAL				954 K€	5400 K€		3,3 M€	1090 K€	5 000 K€

On notera dans l'exemple théorique montré ci-dessus, dans le cadre d'un upgrade de séquenceurs et une diminution de 50% des séquenceurs petit débit, avec une même dépense de réactifs et de maintenance, une capacité de séquences générées multipliée par un facteur 10.

Quelle méthode devrait employer l'AGEBS pour ce renouvellement ?

Plusieurs techniques de gestion des équipements pourraient être envisagées :

- Les procédures classiques de marché public, qui nécessitent de figer les besoins d'achat pour plusieurs années
- La méthode du dialogue compétitif: elle permet d'envisager de contractualiser avec une société pour travailler ensemble à affiner le besoin, avant dans un second temps d'envisager les achats y répondant. Elle est assez redoutée par les industriels du fait de sa longueur et exigence de suivi et de pilotage.
- Le dispositif de « gestion de parc », recommandé par plusieurs acteurs rencontrés. Testé récemment par certains établissements pour les endoscopes, il permet de contractualiser avec les industriels sur un niveau d'activité et de performance attendues, charge à la société de proposer et de maintenir les appareils permettant de répondre à ce volume d'activité. Il permet de ne pas acheter et donc de supporter le risque d'avoir du matériel vétuste ou mal entretenu. Il pourrait également permettre d'accompagner progressivement des restructurations d'activités de séquençage. De façon intéressante, c'est la méthode choisie au CHU de Bordeaux, dans laquelle la prestation de l'industriel va jusqu'à la production de séquences par ses propres techniciens qui valident la qualité des runs obtenus, laissant au CHU la responsabilité de la validation et de l'interprétation biologique.

Quelle que soit la méthode choisie, il est indispensable que les choix soient fait par un comité d'experts, sur une durée limitée (3 à 5 ans) pour permettre la compétition et le renouvellement sur un marché qui évolue rapidement, en gardant la possibilité d'acheter des équipements spécifiques et d'avoir des mises à disposition d'équipements pour la recherche et le développement.

C. Axe 2 : mise en œuvre opérationnelle

Mesure 5 : Assurer l'accès au laboratoire centralisé THD

Comme nous l'avons vu, il est essentiel que les laboratoires de génétique des GH voient celui-ci comme une extension de leur propre laboratoire, avec l'avantage d'une extériorisation performante et partagée de leurs activités de séquençage de très haut débit.

Ceci nécessite de définir les indications médicales justifiant le recours au laboratoire THD :

- 1) activité de soins « génome entier », hors indication PMFG : substitution grands panels, panels avec faible rendement ; remplacement de l'ACPA en cytogénétique ; génome foetal ; RNASeq en particulier en oncologie des tumeurs solides et en onco-hématologie, analyses épigénétiques (cancers, maladies rares) etc.
- 2) Activités de recherche sur cohortes, projets fédératifs avec les IHU, projets pilotes de séquençage ; Long-Read (méthylome, variants structuraux ..) etc.

Ceci nécessite aussi des procédures d'accès sur projets avec validation au fil de l'eau par un comité de liaison pour les projets de soin et un comité scientifique pour les projets de recherche. Un des points à discuter sera le mode d'entrée dans la plateforme THD de l'APHP vs le laboratoire SeqOIA. On peut imaginer un envoi dans l'une ou l'autre structure par le prescripteur si la séparation des indications est claire et les procédures suivies, ou bien un guichet unique qui répartisse les activités.

Cet accès au laboratoire THD nécessite aussi qu'un certain nombre de pré-requis techniques soient satisfaits :

- 1) possibilité de e-prescription et e-consentement, via Orbis ;
- 2) extraction et codage ADN sur labo GH prescripteur ;
- 3) Circuit informatique adhoc ;
- 4) analyse bio-informatique validante sur site prescripteur ;
- 5) validation d'un modèle de valorisation des activités

Mesure 6 : Définir la valorisation des actes de soins et des données génomiques APHP

Des travaux doivent être menés en comptabilité analytique pour parvenir à distinguer les parts respectives de la biologie, de la bio-informatique et de l'interprétation dans le total des coûts du diagnostic génétique faisant appel au séquençage à très haut débit. Actuellement, les derniers modèles existants sont ceux du référentiel RIHN datant de 2018, pour lesquels 3 forfaits de séquençage à haut débit ont été définis en les divisant en plusieurs compartiments, mais les technologies et les coûts du séquençage ont tellement évolué depuis que ces modèles sont obsolètes. D'autres actes du référentiel RIHN couvrent certains panels spécifiques, notamment pour l'oncogénétique.

Le modèle de suivi des coûts et de la facturation doit tenir compte de la distinction entre des tests diagnostiques à très haut débit (tels que le séquençage de l'exome, du génome, ou d'un panel de gène standardisé à fort rendement diagnostique) et des tests fonctionnels. Ces derniers, positionnés en aval du séquençage THD et mobilisés dans le cas d'identification d'un variant génétique dit « de signification inconnue » (VSI) visent à qualifier le rôle du variant identifié, et donc à affiner le diagnostic. Ils nécessitent un travail de mise au point davantage consommateur de ressources. La

complexité des tests effectués en tests fonctionnels doit être prise en compte, dès lors que ces tests fonctionnels sont réalisés en aval de tests génomiques à fort rendement diagnostique.

Fort de sa stratégie de pilotage institutionnel, l'APHP devra s'impliquer dans les réflexions nationales (HAS, CNAM) sur l'évolution des facturations. Le développement d'un catalogue de prestations génomiques unifié pour l'institution et d'une politique de facturation pour l'activité de génomique pourra être source d'attractivité vis-à-vis de structures de soins par rapport à la concurrence de laboratoires de biologie médicale privés.

Mesure 7 : Faciliter l'accès aux données et aux projets de recherche

L'accès aux données de séquençage et notamment aux génomes entiers pour des patients prescrits par des praticiens de l'APHP doit être facilité pour projets de recherche. Dans le cadre du soin, l'accès aux génomes entiers faits à l'APHP pourrait permettre par ex. une réanalyse de données, par individu/laboratoire/projet collaboratif, une réinterprétation sur variants ponctuels, structurants et le lien avec les données cliniques du ou des patients concernés.

Le système de demande d'accès à ces données pourrait utiliser le même circuit que les demandes de projets de recherche en lien l'entrepôt de données de santé de l'APHP, mais aussi d'autres bases de données de santé telles la BNDMR – lien facilité par la direction de Alban Lermine – ou au système national des données de santé (SNDS, <https://www.snds.gouv.fr/>). Par exemple, des projets d'envergure ont été discutés avec la Prof S. Debette, nouvelle directrice de l'IHU ICM¹⁴

Les IHU pourront être aussi impliqués dans les projets de R&D en s'appuyant sur leurs compétences bio-informatiques, leurs capacités de séquençage et leurs thématiques de recherche spécialisées.

Mesure 8 : Assurer la transformation RH à la médecine génomique (formation et recrutement)

Un plan de gestion des ressources humaines sur 5 ans est à développer pour s'adapter à l'évolutivité des structures et des activités. Plusieurs pistes sont proposées, fort des constats et des enjeux décrits en amont dans ce rapport.

Techniciens de laboratoire en biologie moléculaire

La mise en place de plateformes centralisées de séquençage va conduire à la diminution des activités de routine et à l'augmentation des activités spécialisées. Cela impliquera pour les effectifs actuels de techniciens un plan de formation à la génétique et à la médecine génomique, afin notamment d'offrir des possibilités de progression de carrière vers des métiers d'ingénieurs ou de gestion du changement, via des postes de conseillers en génétique ou d'encadrement.

Les effectifs actuels de techniciens de laboratoire en biologie moléculaire sont estimés à environ 325 ETP en 2024. Il faudra accompagner une baisse progressive (10% ?) des effectifs de techniciens au fur et à mesure des opérations de standardisation de séquençage haut débit dans les GHU et de

¹⁴ Intérêt du Pr S Debette, nouvelle directrice de l'IHU ICM, pour des projets d'épidémiologie génétique rattachés à des entrepôts de données de santé et à des biobanques, tel le projet « "Mount Sinai Million", (<https://icahn.mssm.edu/research/jpm/programs/mount-sinai-million>) prévoyant d'inclure 1 million de patients en 5 ans.

centralisation des activités de séquençage. Il serait aussi logique qu'une partie de ces effectifs (de l'ordre de n=10) puisse évoluer en allant sur la plateforme centralisée THD de l'APHP.

Conseillers en génétique

Prenant le nombre de test effectués en génétique constitutionnelle par environ (environ 50.000 patients pour les maladies rares, environ 10.000 patients par an pour les cancers), la nécessité d'au moins une consultation pré-test et d'une consultation post-test (n=120.000), la pénurie du nombre de généticiens cliniciens, le nombre de consultations attendues/an (n=1500 / an) par professionnel, on peut estimer très grossièrement le besoin à environ n=80 consultants. Les effectifs actuels de conseillers en génétique sont de n=33 à l'APHP. Ils nécessiteront une augmentation importante du nombre de l'ordre de +50 ETP à 5 ans. Les jeunes diplômés actuels sortent des masters de Paris (nouveau master de Paris Cité) et de Lyon-Marseille. L'homogénéisation de leur statut au sein de l'APHP est en cours avec l'ouverture de places régulières prévues concours d'ingénieur tous les 2 ans.

La centralisation du pilotage pourra utilement structurer le rattachement de ces personnels auprès des services ou structures de génétique médicale, dans la mesure où ils peuvent sous délégation réaliser des consultations de génétique et des prescriptions. Il faudra pour cela préciser leurs missions, en particulier vis-à-vis des prescriptions génome entier, et assurer des plans de formation. Comme nous l'avons vu dans le défi financier porté par l'évolution du remboursement des tests génétiques, il est possible que ces recrutements soient extrêmement rentables permettant des consultations externes hors T2A pour les tests prescrits.

Ingénieurs en informatique, bio-informaticiens et analystes de données de santé

Le renforcement de ces compétences est indispensable pour accompagner l'augmentation des activités de génomique. Ce renfort permettra de développer une activité de « support client » auprès des utilisateurs de l'APHP, ce que MOABI n'est actuellement pas en capacité de faire faute d'effectifs. Afin de résoudre ces difficultés, la standardisation des pipelines et donc la diminution du nombre de pipelines simultanées en production par l'équipe MOABI devrait permettre, à l'instar du modèle bio-informatique de SeqOIA, de redonner du temps pour l'accompagnement des utilisateurs et le dialogue sur l'amélioration des fonctionnalités et l'implémentation des innovations.

Il sera nécessaire de développer des interfaces avec des bases de données, la e-prescription pour l'ensemble des tests génomiques de l'APHP mais aussi des outils d'exploitation des données de santé (dossiers médicaux, objets connectés, essais cliniques etc.). Ceci pourrait être fait en grande partie par l'augmentation des effectifs (n=10) sur la plateforme bio-informatique centralisée.

L'évaluation quantitative du besoin sur les GHU est difficile et mérite une étude plus fine du fonctionnement des laboratoires des GH et du laboratoire THD de l'APHP à moyen terme. Un effectif de l'ordre de n=2 / laboratoire de GH, soit environ 10 ETP est une première approximation raisonnable. On peut y voir ici un lien de substitution / d'évolution avec une partie des techniciens de biologie moléculaire.

Personnel médical : cliniciens et biologistes

Pour développer le vivier de généticiens cliniques et biologiques, la politique de recrutement et de promotion de la discipline doit se faire en lien avec les universités, les collégiales et l'ARS IdF.

Il faudra mieux définir les missions entre personnels hospitaliers et hospitalo-universitaires, et renforcer l'attractivité de recherche en donnant accès à l'exploitation des données clinico-biologiques dans des projets de recherche.

La structuration d'une communauté médicale de génétique de l'APHP sera aussi un levier d'attractivité (voir infra).

D. Axe 3 : mise en œuvre du pilotage et du suivi

Mesure 9 : une gouvernance centralisée

Afin de piloter l'activité de médecine génomique et son évolution, il est impératif de mettre en place une gouvernance centralisée, représentative des GH et des spécialités médicales, partageant ainsi une vision et des objectifs communs

Un comité de pilotage et de suivi est proposé avec la mise en place et le suivi des actions décrites ci-dessus dans les mesures 1-8. En outre, ses missions seront de définir une politique cohérente avec le PFMG, PNMR4, UNICANCER, l'INCA et l'INSERM, d'établir des liens avec la BNDMR (hébergée à l'APHP), France-COHORTES (Inserm), les CRB et le Plan BioBanques 2023 ; d'être une instance en lien avec la DGOS, la CNAM, l'ABM et l'ARS, pour représenter l'APHP à tous les niveaux, porter les intérêts des patients et la vision de l'institution

La composition suggérée pourrait être d'une part des membres de la direction de l'APHP (DSI, DRH, DEFIP, DST, DRCI et DSN), deux membres pour chaque GHU, idéalement l'un du service de génétique et l'autre du DMU comportant les activités de génétique, médicaux et/ou administratif ; le directeur du laboratoire THD ; un membre du GCS SeqOIA ; 2 représentants des IHU parisiens, des membres extérieurs à définir ensemble

Ce comité dirigerait plusieurs groupes de travail thématiques :

- les structures cliniques et biologiques ayant une activité de génomique : pour donner de la visibilité à l'offre de l'APHP entre les GHU et à l'extérieur
- les équipements : pour accompagner l'évolution du parc vers des appareils plus récents et plus performants
- les ressources humaines médicales et paramédicales
- la bio-informatique
- le suivi médico-économique
- l'éthique et la réglementation
- la formation
- la communication

Mesure 10 : Mobiliser les acteurs par la création d'une communauté génétique de l'APHP

Il semble indispensable de renforcer et de développer un sentiment d'appartenance à une communauté d'experts et de solidarité institutionnelle. Ceci permettrait d'améliorer les relations entre les GH et les professionnels, à l'image des biologistes habilités à l'interprétation du laboratoire SeqOIA qui construisent des liens en participant aux webinaires de formation ainsi qu'aux réunions d'interprétation clinico-biologistes entre spécialistes. La création de cette communauté permettrait

aussi d'augmenter l'adhésion et la participation au Plan, de stimuler des initiatives de soin et de recherche et d'augmenter la visibilité de cette communauté à l'extérieur de l'APHP.

Un comité « Génétique à l'APHP » pourrait ainsi être créé, mêlant cliniciens, biologistes, ingénieurs, techniciens. Sa composition devrait refléter ce pluralisme avec des représentants des :

- Collégiale de Génétique Médicale et de Biologie
- Collège National des Praticiens de Génétique Moléculaire
- Association Française des Conseillers en Génétique - IdF
- Association des Techniciens de Cytogénétique (et Génétique Moléculaire)
- Association Française des Ingénieurs Biomédicaux

Les échanges clinico-biologiques seront ainsi encouragés et facilités, avec la structuration de réunion et d'espace de dialogue ainsi que la participation à des congrès annuels. Le développement de la communauté génétique peut aussi passer par des outils de communications, de partage des publications et des actions diverses, à l'aide d'outils internes à l'AP mais aussi à destination de l'extérieur.

Mesure 11 : Mettre en place un programme de suivi médico-économique

1. Analyse des performances médicales

- Qualité et délai de rendu des résultats
- Volume d'activité : (remontées DMU/GHU; ABM)

2. Gestion des ressources

- Ressources humaines : suivi programme de transformation RH, formation, compétences
- Matériel et réactifs : Upgrade des séquenceurs, suivi coûts réactifs

3. Analyse des coûts

- Coût par analyse et pour chaque type de test
- Comparaison des coûts entre GHU et extérieurs à l'APHP

4. Optimisation financière

- Tarifcation : comparaison coûts réels et tarifs remboursés RIHN
- Facturation : Améliorer les process facturation pour maximiser les recouvrements.

5. Conformité réglementaire

- Réglementation : adaptation aux régulations, accréditation COFRAC
- Accréditations COFRAC : à obtenir pour le laboratoire THD, à maintenir les accréditations / GHU

6. Innovation et amélioration continue

- Technologie : Tester nouvelles technologies et méthodes
- Formation : suivi du plan de formation continue du personnel (mesure 9)

7. Suivi des indicateurs clés

- Indicateurs de performance opérationnelle et financière :
 - Mettre en place des indicateurs de performance (KPIs)
 - qualité des tests, taux d'utilisation des équipements,
 - taux de facturation, marge financière, retour sur investissement, taux de satisfaction client, nombre de non-conformités etc.
 - Tableaux de bord de visualisation des performance

Mesure 12 : Mettre en place un programme de suivi des activités de recherche

1. Définir les objectifs : activités et programmes de recherche
 - Exploitation des données génomiques, projets en lien avec EDS
 - Recherche translationnelle de soins en médecine génomique
 - Fonctionnement sur AAP
2. Gestion des projets de recherche avec la DRCI
 - Base de données des projets : nature et objectifs des projets, investigateurs, financements etc.
 - Cycle de vie des projets : suivi des projets (soumission, réalisation, publication)
3. Suivi de la performance des recherches
 - indicateurs : nbre et qualité des publications, taux de finalisation des projets, valorisation, communication, diffusion, congrès
 - Tableaux de bord de visualisation des projets en cours
4. Utilisation des technologies innovantes
 - Long-Read, Méthylation, etc.
 - Partage avec les GH et transfert de technologie

Mesure 13 : Assurer le lien avec le PFMG, la BNDMR et Health Data Hub, les autres CHU, UniCancer, les centres de soins externes

1. Etablir des partenariats formels
 - Accord de collaboration avec d'autres CHU, laboratoires et organismes officiels
 - Consortiums et réseaux : réseaux de cancérologie, réseaux nationaux et européens
 - Coordination et gestion de projets communs
2. Intérêt du partenariat
 - Avec la BNDMR pour l'exploitation des données maladies rares
 - Avec UniCancer pour l'exploitation de cohortes sur Cancer
3. Communication et échanges d'informations
 - Réunions régulières, utilisation de plateformes numériques sécurisées
 - Définir les relations avec le Health Data Hub
 - Partage de données : Fédération CHU, CAD - PFMG
4. Financement et soutien financier
 - Demandes de financement conjoint sur projet (ANR, Agences etc.)

ANNEXES >>

Annexe 1 : lettre de mission

Annexe 2 : acronymes

Annexe 3 : données détaillées

DIRECTION
GÉNÉRALE

PRÉSIDENTE
DE LA CME

55 Boulevard Diderot
CS22305
75610 Paris Cedex 12

Paris, le 24 juillet 2023

Lettre de mission à l'attention de :

Pr Xavier Jeunemaître

Objet : Lettre de mission « Animer la réflexion collective visant à proposer une stratégie d'organisation pour la médecine génomique à l'AP-HP »

Les avancées technologiques de ces vingt dernières années ont permis de diminuer considérablement le coût du séquençage des gènes. Son utilité diagnostique se confirme chaque jour, que cela soit pour identifier les causes de maladies rares et héréditaires, les prédispositions au développement d'un cancer ou bien les virus, comme cela a été le cas depuis 2019 avec le SARS-Cov-2.

Alors que le plan France médecine génomique 2025 (PFMG), lancé en 2017, arrive à échéance, la présente mission a pour objet d'aider les instances décisionnaires de l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris à structurer le recours à la médecine génomique au sein de l'offre de soins et de recherche de l'AP-HP.

Nous vous remercions d'avoir accepté d'animer et de coordonner ces travaux avec le soutien opérationnel de la direction de la stratégie et de la transformation.

Les pistes d'organisation proposées par la mission auront pour triple objectif de faire de la génomique un facteur d'amélioration directe de la qualité des soins dispensés aux patients, de renforcer la place de l'AP-HP en tant qu'acteur incontournable de la recherche en génomique et de placer l'accès à la médecine génomique au cœur des parcours de soins.

Du fait de son rôle de centre hospitalier universitaire de l'Île-de-France, la question de l'accessibilité aux capacités génomiques de l'AP-HP devra prendre en compte le positionnement stratégique de l'AP-HP dans son territoire régional, et faire de la lisibilité de cette offre un enjeu majeur, non seulement pour les patients mais aussi pour les professionnels de santé, qu'ils exercent au sein de l'AP-HP ou non.

La mission débutera ses travaux par un état des lieux. En s'appuyant sur la littérature scientifique, un diagnostic des forces et des faiblesses de notre organisation actuelle sera rendu. Seront définis dans ce diagnostic les chantiers à traiter, ainsi que la priorisation respective de ces chantiers.

Les champs suivants devront être couverts dans l'état des lieux et faire l'objet de propositions argumentées :

- Le dimensionnement et le positionnement optimaux des capacités techniques de séquençage, afin de répondre à la demande actuelle, complétés par des pistes de réflexion sur la trajectoire à tenir pour anticiper les évolutions technologiques et épidémiologiques ;

DIRECTION GÉNÉRALE

PRÉSIDENTE DE LA CME

55 Boulevard Diderot
CS22305
75610 Paris Cedex 12

L'organisation des plateformes de séquençage, en intégrant aussi bien les aspects informatiques et biostatistiques pré- et post-analytiques que les aspects opérationnels tels que la gestion des échantillons biologiques ;

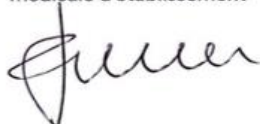
- Le dimensionnement adéquat des capacités de traitement bioinformatique et la définition d'une politique de stockage des données massives ainsi produites ;
- L'appui au diagnostic que peuvent représenter les outils d'intelligence artificielle, et leur possible intégration dans le « workflow » des généticiens ;
- La gestion prévisionnelle des métiers et des compétences associées, notamment en ce qui concerne les métiers suivants : généticiens, conseillers en génétique, techniciens de laboratoires et ingénieurs ;
- Les possibilités de substitution d'une technique de séquençage par une autre, ou le cas échéant, de complémentarité entre elles, ainsi que les relations entre laboratoires existants avec les plateformes techniques de séquençage ;
- L'articulation de ces capacités de séquençage au profit des différents champs de la génomique : constitutionnelle et somatique ;
- L'intégration de la génomique dans les parcours de soins actuels, et la préfiguration des nouveaux parcours de soins, en synergie avec les initiatives actuelles (centres de référence, centres de diagnostics rapides, lien ville-hôpital, conseil en génétique, etc.)
- Les enjeux pour la recherche clinique (cancer, maladies rares, entrepôt de données de santé) et les besoins de structuration de l'offre de l'APHP, en lien le cas échéant avec d'autres partenaires.

Une proposition de stratégie pour un projet de médecine génomique sera ensuite élaborée à l'échelle de l'AP-HP et présentée à la Commission médicale d'établissement.

Pour mener à bien cette mission, la Direction de la stratégie et de la transformation mettra à disposition ses compétences internes par le biais du département médico-technique. Il pourra être fait appel à d'autres groupes de travail en cours à l'AP-HP tels le Groupe Cancer, la Direction de la recherche clinique et de l'innovation, la Direction des ressources humaines ou la Direction des services numériques. La mission s'appuiera aussi sur des consultations internes et externes (Inserm, Universités, etc.) et des personnels experts du domaine en France voire à l'étranger.

Les travaux débiteront dès septembre 2023 pour une période de 6 mois. Un comité de pilotage associant les directions des CHU aura lieu tous les trois mois. Vous tiendrez régulièrement informés le directeur général et le président de la CME de vos travaux et un point d'avancement mensuel sera réalisé auprès du Docteur Ayden Tajahmady et du Professeur Frédéric Batteux, directeurs de la stratégie et de la transformation.

Professeur Rémi SALOMON
Président de la Commission
médicale d'établissement



Nicolas REVEL
Directeur général



ANNEXE 2 : ACRONYMES

AAP : appel à projet
ABM : Agence de Biomédecine
ARC : attaché de recherche clinique
ARS : Agence Régionale de Santé
BNDMR : Banque Nationale de Données Maladies Rares
CAD : Collecteur Analyseur de Données
CPDPN : Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal
CPU : central processing unit, soit unité centrale de calcul
CRB : centres de ressources biologiques
DES : diplôme d'études spécialisées
DFMS : diplôme de formation médicale spécialisée
DEFIP : direction économique, financière, des investissements et du patrimoine
DRH : direction des ressources humaines
DRCI : direction de la recherche clinique et de l'innovation
DSN : direction des services numériques
DST : direction de la stratégie et de la transformation
ETP : équivalent temps plein
GCS : Groupement de Coopération Sanitaire
GPU : Graphics Processing Unit, soit processeur graphique
ICAN : Fondation pour l'Innovation en Cardiométabolisme et Nutrition
ICE : Institut du cerveau et de l'enfant
ICM : Institut du cerveau et de la moelle
IHU : Institut Hospitalo-Universitaire
LBMR : laboratoire de biologie médicale de référence
NGS : Next Generation Sequencing = séquençage à haut débit
OECI : Organisation of European Cancer Institute
PFMG : Plan France Médecine Génomique
PMA : Procréation médicalement assistée
PNMR : Plan National Maladies Rares
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
SIRIC : sites de recherche intégrée sur le cancer

ANNEXE 3 : DONNEES DETAILLEES

Activité RIHN 2023 de l'APHP

Le total de l'activité RIHN de l'activité (incluant la génétique mais également tous les actes RIHN) est stable en 2023 par rapport à 2022. L'activité interne est en léger repli de -1% et l'activité externe en croissance de +8%.

Les tendances restent hétérogènes selon les GHU

Prescription (€)	2022 (M08 2023)			2023 (M04 2024)				Evolution			
	Production Interne	Activité sous traitée payée	Total activité prescrite	Production Interne	Activité sous traitée payée	Activité sous traitée corrigée	Total activité prescrite	Activité sous traitée (€)	Activité sous traitée (%)	Activité prescrite (€)	Activité prescrite (%)
CUP	56 362 581	1 056 098	57 418 679	52 833 194	1 093 832	1 093 832	53 927 026	37 734	4%	3 491 653	-6%
HMN	20 506 862	790 597	21 297 459	21 637 641	671 568	671 568	22 309 209	- 119 028	-15%	1 011 912	5%
NUP	83 696 223	388 341	84 084 564	83 262 655	263 643	263 643	83 526 298	- 124 698	-32%	558 266	-1%
UPS	40 236 538	701 706	40 938 244	42 372 077	622 037	620 731	42 992 808	- 79 668	-11%	2 054 564	5%
PSD	10 564 573	430 356	10 994 929	10 160 157	804 520	804 515	10 964 672	374 164	87%	30 257	0%
SUN	51 281 847	980 043	52 261 890	49 862 590	584 890	584 890	50 447 479	- 395 153	-40%	1 814 411	-3%
SIEGE					98 000	98 000	98 000	98 000		98 000	
Total général	262 648 625	4 347 141	266 995 604	260 128 313	4 138 491	4 137 179	264 265 493	- 208 650	-5%	2 730 111	-1,0%

L'activité prescrite donnant lieu à un financement en MIG HN est donc en léger repli de -1% soit - 2.7M€. Au taux de couverture historique de 46%, la MIG AP-HP serait en baisse de -1.3M€.

Les recettes de facturation ont-elles été en croissance en 2023 selon les déclarations FICHSUP, avec un écart de 1.7M€ entre la valorisation de l'activité produite et le montant facturé en 2023.

Production externe et facturation (€)	2022 (M08 2023)			2023 (M04 2024)			Evolution (€)			Evolution (%)		
	Production Externe	Montant facturé	Activité non facturée / remises	Production Externe	Montant facturé	Activité non facturée / remises	Production Externe	Montant facturé	Activité non facturée / remises	Production Externe	Montant facturé	Activité non facturée / remises
CUP	12 045 952	12 021 607	24 345	13 479 206	13 485 434	- 6 228	1 433 254	1 463 828	- 30 573	12%	12%	-126%
HMN	3 689 703	3 464 155	225 548	3 760 992	3 555 532	205 459	71 289	91 377	- 20 088	2%	3%	-9%
NUP	17 981 348	17 408 808	572 540	17 010 397	16 547 565	462 832	- 970 951	- 861 243	- 109 708	-5%	-5%	-19%
UPS	6 406 272	5 220 586	1 185 686	7 050 886	6 033 579	1 017 307	644 614	812 993	- 168 379	10%	16%	-14%
PSD	953 778	672 678	281 100	962 694	899 707	62 988	8 916	227 029	- 218 112	1%	34%	-78%
SUN	15 710 240	15 644 084	66 156	19 102 806	19 102 806	-	3 392 566	3 458 722	- 66 156	22%	22%	-100%
Total général	56 787 292	54 431 918	2 355 374	61 366 980	59 624 622	1 742 358	4 579 688	5 192 704	- 613 016	8%	10%	-26%

Laboratoire de biologie médicale de référence accrédités à l'APHP

Laboratoires de la première vague de labellisation, les résultats de la seconde étant en attente.

	MICROBIO	GENET CONSTIT	BIOCHIMIE - BIOLOGIE - MOLECULAIRE	HEMOSTAS E	IMMUNO	PHARMAC O - TOXICO	GENET CANCER	HEMATO	PARASITO -MYCO	CYTOGEN ETIQUE	Total
Centre	2	12	6	6	2	4	1	1		1	33
Sorbonne	10	7	8	1	2		2	1			31
Nord	9	3	3	4	4	1	2				26
Saclay	4	1	5	1		5	1			1	18
Mondor	3	2	1		3		1	3	3		16
HUPSSD	1						1	1	1		4
Total	29	25	23	12	11	10	8	6	4	2	130

Bio-informatique : les outils développés pour le laboratoire SeqOIA

Prescription



Analyse





Suivi des indicateurs
d'activité



Analyse



Lac de données



Facturation des actes hors nomenclature (RIHN)

Les actes de biologie qui ne sont pas à la nomenclature (NABM) sont listés dans deux listes mises à jour annuellement par le ministère de la santé :

- RIHN : référentiel des actes innovants hors nomenclature
- Liste complémentaire : elle contient les ajouts à cette liste RIHN

Le ministère publie un tarif théorique pour chaque acte RIHN. Néanmoins l'enveloppe nationale pour financer ces activités étant fixe et le volume cumulé de l'activité de tous les établissements étant en augmentation régulière, le « taux de couverture » pour l'APHP en 2023 n'est que de 46% → l'APHP touche seulement 46% du tarif théorique affiché sur le site de la DGOS.

Evolution de l'activité de biologie hors nomenclature prescrite à l'AP-HP et de son financement en MERRI RIHN entre 2019 et 2023 :

APHP	2019	2020	2021	2022	2023
<i>Année de l'activité prise en compte</i>	2018	70% 2018 et 30% 2017	2019	2021	2022
Valorisation activité interne	219,3M€	235,6M€	216,9M€	230,4M€	262,6M€
Valorisation activité sous traitée	5,1M€	1,9M€	4,4M€	4,2M€	4,3M€
TOTAL activité prescrite (€)	224,4M€	237,5M€	221,3M€	234,6M€	267,0M€
Taux de couverture	47,8%	48,6%	51,2%	55,6%	46,0%
Dotation MERRI (calcul)	107,3M€	115,4M€	113,3M€	130,5M€	122,7M€
Dotation MERRI notifiée (avec lissage)	122,6M€	115,4M€	113,3M€	130,5M€	122,7M€
Evolution MIG		-7,3M€	-2,1M€	17,2M€	-7,8M€
soit		-6%	-2%	15%	-6%
Enveloppe nationale	380,1M€	380,2M€	405,9M€	493,3M€	505,6M€
Part de marché AP-HP en MERRI	32,3%	30,3%	27,9%	26,4%	24,3%

Liste des actes pris en compte pour ces travaux

Pour ces travaux nous avons utilisé 41 actes de la NABM (facturé selon le coefficient du B de biologie) et 68 actes listés comme RIHN + liste complémentaire.

code nomenclature NABM	nom de l'acte
0040	CARYOTYPE CONSTITUTIONNEL PRENATAL AVEC INCUBATION
0041	CARYOTYPE CONSTITUTIONNEL PRENATAL AVEC CULTURE
0901	CARYOTYPE CONSTITUTIONNEL POSTNATAL SANGUIN
0902	CARYOTYPE CONSTITUTIONNEL POSTNATAL SUR FIBROBLASTES
0903	HYBRIDATION SUR CHROMOSOMES METAPHASIQUES (UNE SONDE)
0904	HYBRIDATION SUR CHROMOSOMES METAPHASIQUES (DEUX OU PLUSIEURS SONDES)
0905	HYBRIDATION SUR NOYAUX INTERPHASIQUES
0906	CARYOTYPE ONCOLOGIQUE : SANG, MOELLE OU TISSUS AVEC CELLULES HEMATOPOIETIQUES
1029	MUTATION G1691A DU GENE FACTEUR V (FACTEUR V LEIDEN)
1030	MUTATION G20210A DU GENE DE LA PROTHROMBINE
1031	MUTATIONS G1691A DU GENE DU FV (FV LEIDEN) + G20210A DU GENE DU FII
4033	DPN : C. INDEX - ET. FAMILIALE : MAL. HEREDITAIRES METABOLIQUES
4034	DPN PROPREMENT DIT : MAL. HEREDITAIRES METABOLIQUES
4041	DPN : ET. FAMILIALE : MUCOVISCIDOSE : PLUS DE 2 MUTATIONS
4042	DPN : ET. FAMILIALE : MUCOVISCIDOSE : POLYMORPHISME DE L'ADN
4044	DPN PROPREMENT DIT : MUCOVISCIDOSE : DELTA F 508
4045	DPN PROPREMENT DIT : MUCOVISCIDOSE : AUTRES MUTATIONS QUE DELTA F 508
4046	DPN PROPREMENT DIT : MUCOVISCIDOSE : POLYMORPHISME DE L'ADN
4050	DPN : ET. FAMILIALE : X FRAGILE
4051	DPN PROPREMENT DIT : X FRAGILE
4052	DPN : ET. FAMILIALE : MYOPATHIES DUCHENNE ET BECKER
4053	DPN PROPREMENT DIT : MYOPATHIES DUCHENNE ET BECKER
4054	DPN : DREPANOCYTOSE
4056	DPN : BETA THALASSEMIE MAJEURE (+ DE 2 MUTATIONS)
4057	DPN : BETA-THALASSEMIE : POLYMORPHISME DE L'ADN
4058	DPN : ALPHA-THALASSEMIE AVEC ANTECEDENTS FAMILIAUX CONNUS
4063	DPN : RECHERCHE DE L'ADN TOXOPLASMIQUE
4065	DPN : RECHERCHE DE L'ADN DU CYTOMEGALOVIRUS (CMV)
4066	DPN : RECHERCHE DE L'ADN DU VIRUS DE LA VARICELLE
4068	DPN : RUBEOLE : INTERFERON
4069	DPN : RECHERCHE DE L'ARN DU VIRUS DE LA RUBEOLE

4070	DPN : RECHERCHE DE L'ADN DU PARVOVIRUS	
4080	DPN : ET. FAMILIALE : HEMOPHILIES	
4081	DPN PROPREMENT DIT : HEMOPHILIES	
4082	DPN : ET. FAMILIALE : AUTRES AFFECTIONS GENETIQUES	
4083	DPN PROPREMENT DIT : AUTRES INFECTIONS GENETIQUES	
4084	DETERMINATION PRENATALE DU SEXE FOETAL SANG MATERNEL	
4085	DPN : DETERMINATION PRENATALE DU GENOTYPE RHD F TAL A PARTIR DU SANG MATERNEL	
4086	DPN:SECONDE DETERMINATION PRENAT. DU GENOTYPE RHD F TAL A PARTIR DU SANG MATERN	
4087	DPNI-TRI21:DEPISTAGE TRI21 F TALE PAR ANALYSE DE L'ADN LIBRE CIRCULANT DANS LE	
4088	DPNI-TRI21:SECOND DEPISTAGE TRI21 F TALE PAR ANALYSE DE L'ADN LIBRE CIRCULANT	
B034	Hybridation sur puce à ADN (sans les vérifications)	550,00 €
B049	Hybridation Génomique Comparative (CGH) sur billes	297,00 €
B050	Réinterprétation d'une puce à ADN	216,00 €
B100	Dépistage non invasif des anomalies chromosomiques par analyse de l'ADN fœtal circulant	362,88 €
B101	Clonage des points de cassures par séquençage haut débit	270,00 €
N131	PCR classique ou temps réel qualitative multiplex pour < 10 couples d'amorces (ADN/ARN)	135,00 €
N155	PCR classique ou temps réel quantitative multiplex pour < 10 couples d'amorces (ADN/ARN)	170,10 €
N156	PCR classique ou temps réel qualitative multiplex pour ≥ 10 couples d'amorces (ADN/ARN)	270,00 €
N157	PCR classique ou temps réel quantitative multiplex pour ≥ 10 couples d'amorces (ADN/ARN)	340,20 €
N314	Forfait Tests fonctionnels ex vivo imposant de recourir à la mutagénèse dirigée ou à un clonage en minigène	810,00 €
N315	Forfait Test fonctionnels ex vivo à partir de matériel issu du patient (ARN ou protéine)	135,00 €
N317	Mise au point d'une PCR quantitative à façon pour vérification d'une anomalie détectée en microarray	378,00 €
N318	Recherche de réarrangements génomiques ciblés par Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA).	234,90 €
N350	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb (cas index)	882,90 €
N351	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb (cas index)	1 503,90 €
N352	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb (cas index)	2 205,90 €
N353	Forfait recherche chez apparenté d'une mutation identifiée par NGS	194,40 €
N354	Détection de mutations par expansion de microsatellites	137,70 €

N400	Recherche de clonalité B par locus	207,90 €
N404	Recherche de clonalité T par locus	207,90 €
N408	Recherche et/ou quantification au diagnostic par locus	113,40 €
N417	Recherche ou quantification de la mutation JAK2_V617F par PCR	116,10 €
N420	Séquençage d'une cible d'immunogénétique (Ig/TCR) lors du diagnostic d'une leucémie aigue lymphoblastique ou d'un syndrome lymphoprolifératif	167,40 €
N421	Recherche de la mutation du transcrite de fusion BCR-ABL1	272,70 €
N450	Quantification d'une cible d'immunogénétique (Ig/TCR) lors du suivi d'une leucémie lymphoblastique ou d'un syndrome lymphoprolifératif (ou Maladie Résiduelle)	315,90 €
N451	Quantification d'une cible d'oncogénétique somatique lors du diagnostic ou du suivi d'une leucémie ou d'un lymphome (ou Maladie Résiduelle)	135,00 €
N452	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb	882,90 €
N453	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb	1 503,90 €
N454	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb	2 205,90 €
N455	Forfait mutationnel syndromes myéloprolifératifs	124,20 €
N456	Forfait mutationnel syndromes myélodysplasiques	124,20 €
N457	Forfait mutationnel syndromes lymphoprolifératifs et lymphomes non-Hodgkiniens	124,20 €
N458	Forfait mutationnel leucémies aigues lymphoblastiques	124,20 €
N459	Forfait mutationnel leucémies aigues myéloïdes	124,20 €
N500	Instabilité microsatellitaire	162,00 €
N501	Recherche de la mutation BRAF V600 par technique moléculaire	116,10 €
N502	Perte d'hétérozygotie, 1p19q	183,60 €
N503	Séquençage EGFR : 2 exons	180,90 €
N504	Séquençage EGFR : 4 exons	315,90 €
N506	Séquençage CTNNB1 (exon 3)	162,00 €
N508	Forfait mutationnel GIST (KIT/PDGFR)	315,90 €
N509	Transcrite de fusion, sarcome d'Ewing	162,00 €

N510	Transcrit de fusion, chondrosarcome myxoïde (3 transcrits)	297,00 €
N511	Transcrit de fusion, rhabdomyosarcome (2 transcrits)	229,50 €
N512	Transcrit de fusion, liposarcome myxoïde (3 transcrits)	297,00 €
N513	Transcrit de fusion, synovialosarcome (2 transcrits)	229,50 €
N514	Transcrit de fusion, sarcome à cellules claires (2 transcrits)	229,50 €
N515	Transcrit de fusion (RET/PTC1, RET/PTC3)	229,50 €
N516	Transcrit de fusion, tumeur desmoplastique à cellules rondes (1 transcrit)	162,00 €
N517	Transcrit de fusion, sarcome fibromyxoïde de bas grade	162,00 €
N518	Transcrit de fusion, fibrosarcome infantile (1 transcrit)	162,00 €