



**Institut des sciences
du calcul et des données**
SORBONNE UNIVERSITÉ



**MÉDECINE
SORBONNE
UNIVERSITÉ**

Les difficultés du diagnostic génétique en 2023

Pr Laurent Mesnard

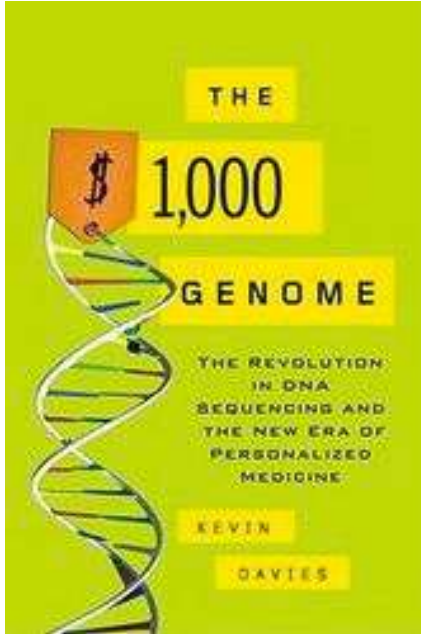
Service des soins intensifs Néphrologiques et Rein Aigu (SinRa)

Centre Maladies Rares - Maladies Rénales Héritaires de l'Enfant et de l'Adulte (MAHREA)

INSERM UMR1155

Hôpital Tenon - APHP Sorbonne Université Paris

The 1 000 dollars genome quest for sequencing vs bioinformatics cost



2010



2019

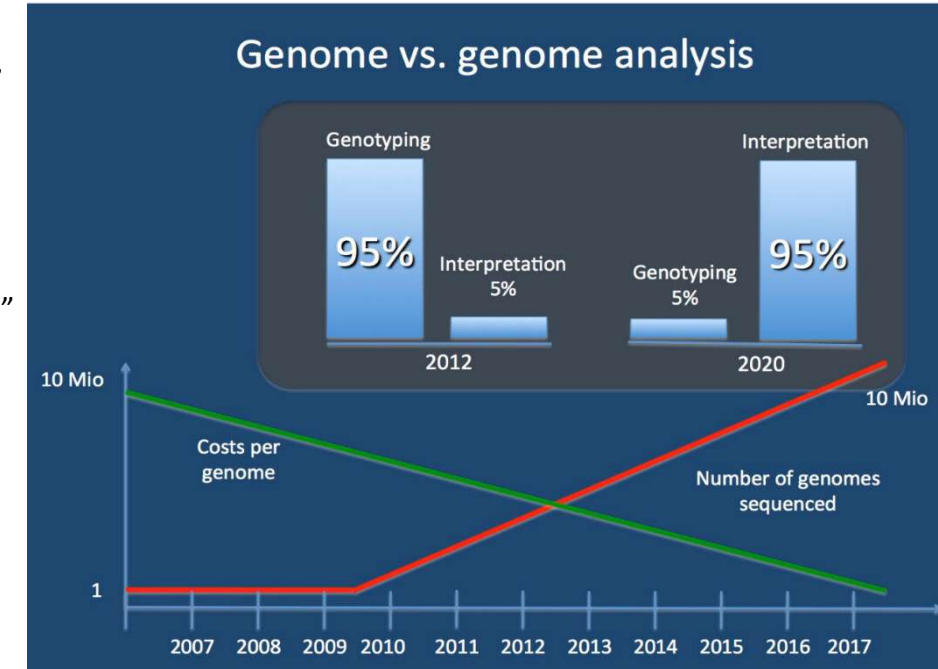
2014 : Hi-seq-X-ten “1000 \$ genome ?”

- 1.8 T of sequences
- 1,6 genomes in 3 days...

2018 : Novaseq 6000 “800 \$ genome ?”

- 12 T of sequences
- 48 genomes in 2 days...

2022 : Novaseq X “200 \$ genome ?”



Last ESHG meeting June 2023 Glasgow : 10 dollars genome !

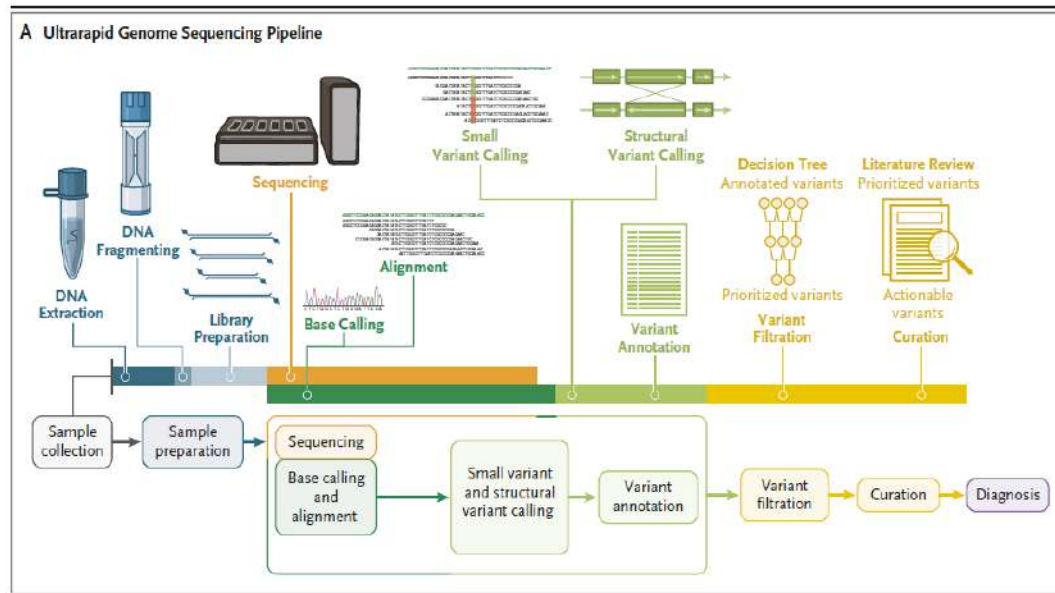
Les coûts du test ne font que baisser.

Nouvelles technologies, plus de précision et de versatilité à moindre coût



In 2022 nanopore demonstrated that we can fall below 8 hours for human whole genome analysis

Ultrarapid Nanopore Genome Sequencing in a Critical Care Setting



B Performance of the Ultrarapid Genome Sequencing Pipeline

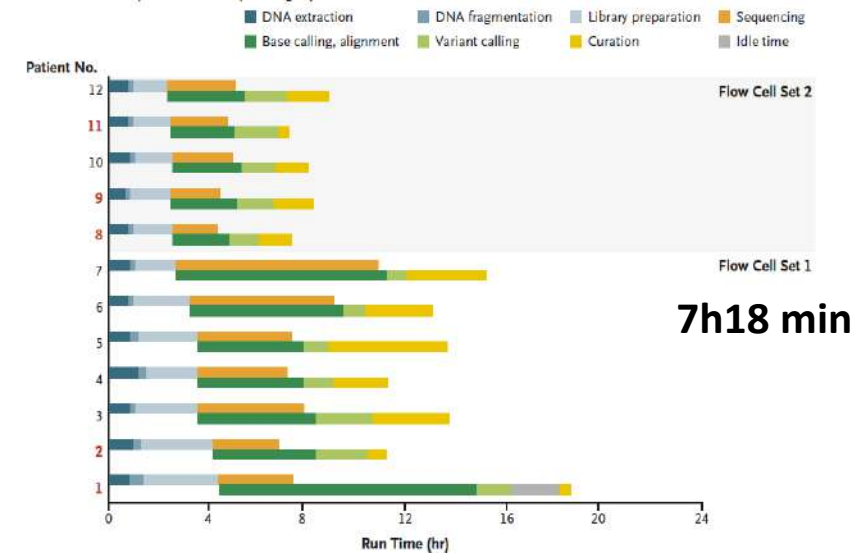
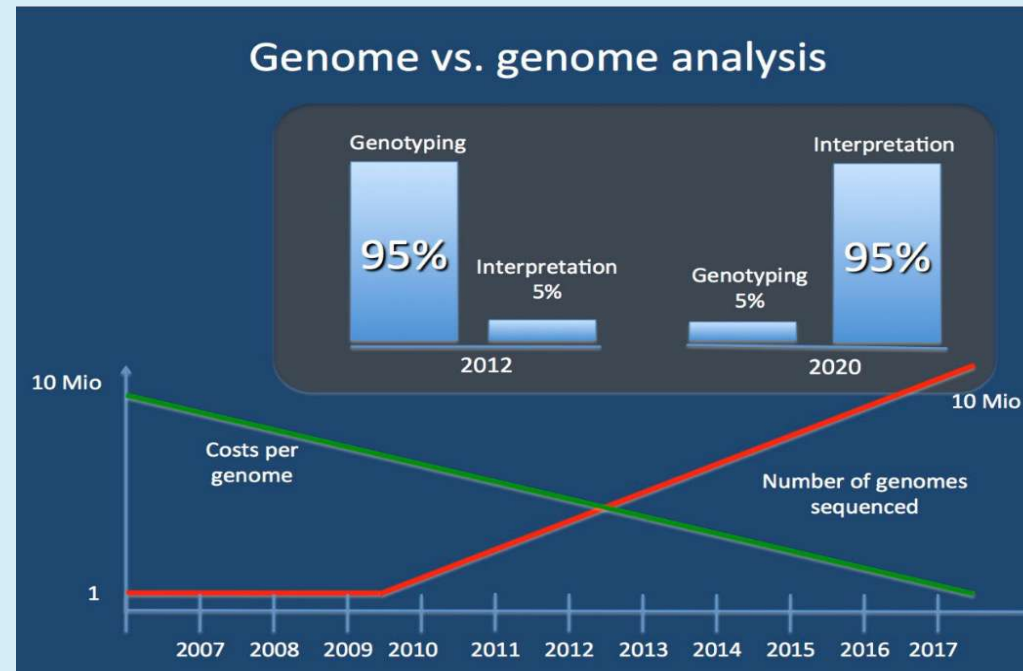


Figure 1. Workflow and Performance of Ultrarapid Nanopore Genome Sequencing.

The rapid genome : from Billion to a few dollars to sequence



Human genome Project
Science, Nature
2001



Cost ↓↓
Accuracy ↑
Speed ↑

Exemple en néphrologie : éloigner ou éviter la dialyse, proposer des mesures de dépistage et de prévention

Estimating the Time to Kidney Failure

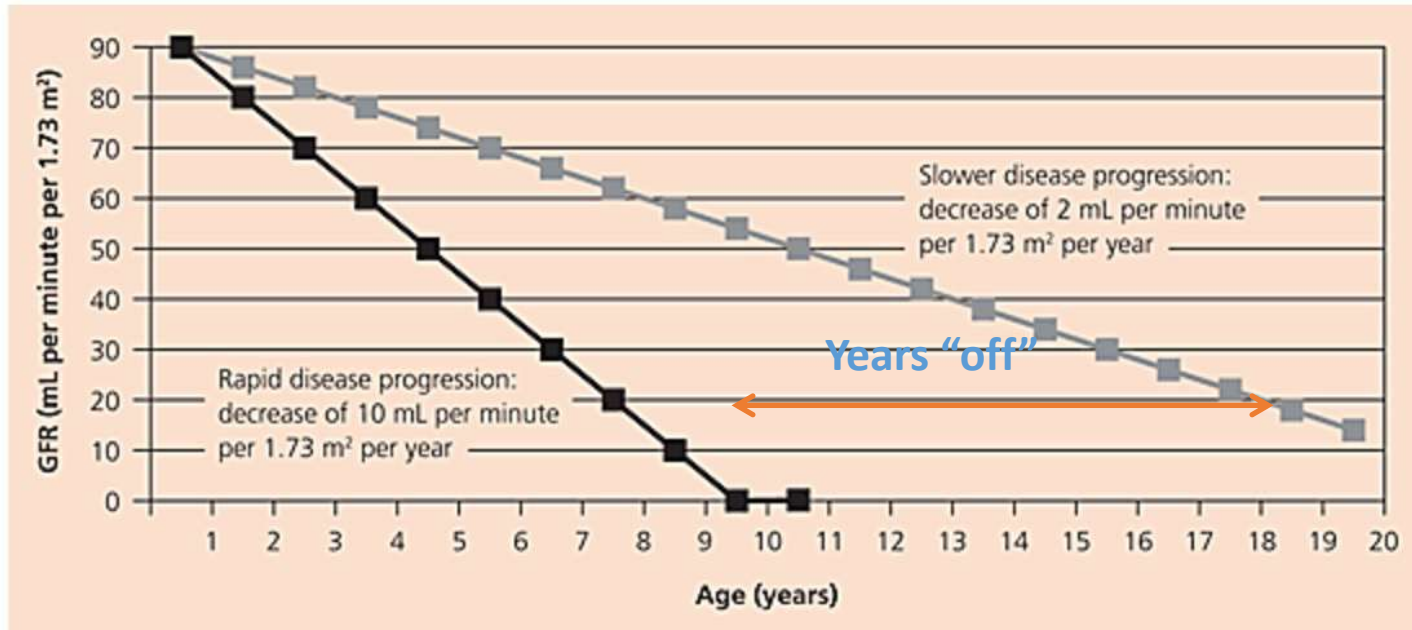


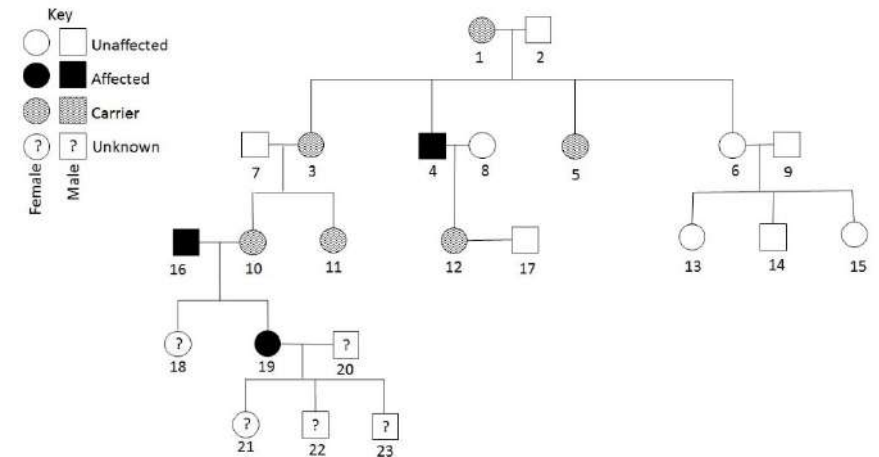
Figure 2.

Estimating the progression of chronic kidney disease. A plot of the glomerular filtration rate (GFR) over time can be used to predict the time to end-stage renal disease.

Bras de leviers du coût pour la société ----- 1 année sans dialyse= 45-80 000 euros

From S, Snyder *Am Fam Physician*. 2005

Détection précoce (étude des familles)



Prevention ++++

- Le coût est marginal en regard de l'impact
- On ne mobilise plus un laboratoire entier pour un "exon"
- L'innovation technologique est forte, données massives

Question :

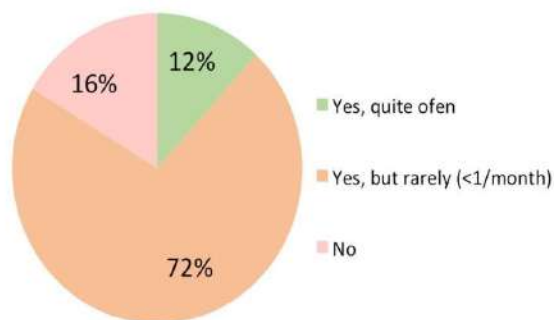
Pourquoi attendre plusieurs mois pour un résultat ?

R1- Le génome en première intention nécessite la formation des prescripteurs

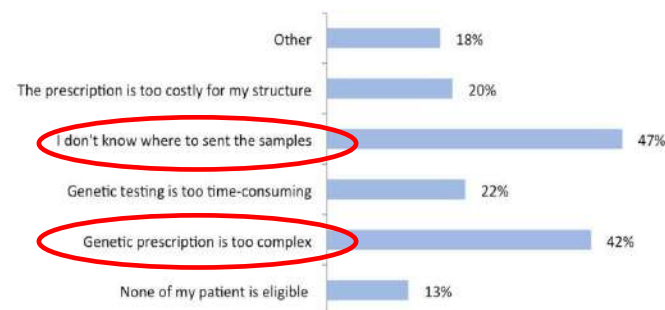


La prescription et la formation des néphrologues sont des facteurs empêchant l'essor de la génétique

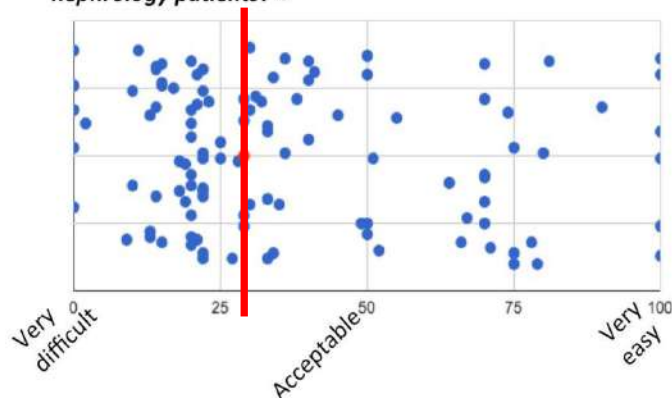
A « Do you prescribe genetic tests in adults with nephropathy? »



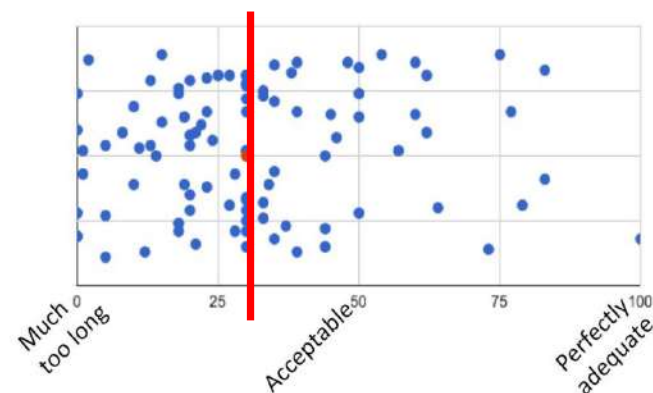
B « If you are prescribing few or no genetic test. Why? »



C « How would you rate access to genetic testing for adult nephrology patients? »



D « How would you rate the turn around time of genetic results? »

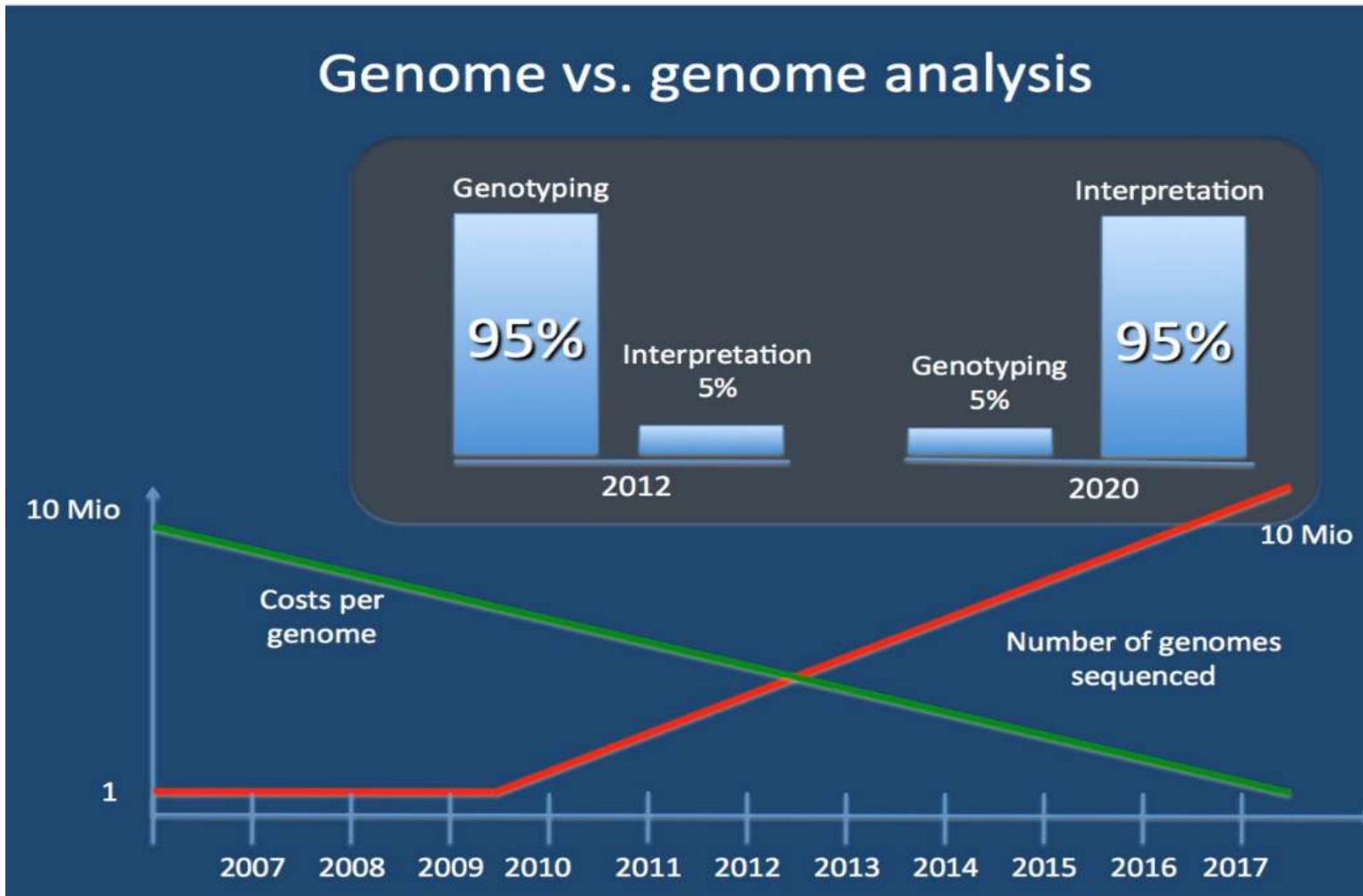


despite the cost is not an “issue” in France given the health system

R2- LABORATOIRES, problème de moyen et adaptation technologique



Les laboratoires n'ont pas réussi à s'organiser face à la vague technologique



Ressource humaine

Organisation

Automatisation

Artificial Intelligence

Flux des données

Communication

Diagnostic/recherche

3 - Le remboursement

"Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN)" 2021 (RIHN créé en 2015, 378 million d'euros)

N350	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb (cas index)	882,90 €	Comprend le forfait "accueil cas index" (BHN 370), le forfait analytique NGS < 20 kb (BHN 2000) et le forfait "interprétation" (BHN 400). Le détail de ces forfaits est précisé dans le document de l'ANPGM en Annexe du RIHN. Concerne un nombre limité de maladie héréditaires pour lesquelles cet examen est nécessaire au diagnostic (cf. arbres décisionnels de l'ANPGM)
N351	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb (cas index)	1 503,90 €	Comprend le forfait "accueil cas index" (BHN 370), le forfait analytique > 20 kb et < 100 kb (BHN 4000) et le forfait "interprétation" (BHN 1200). Le détail de ces forfaits est précisé dans le document de l'ANPGM en Annexe du RIHN. Concerne un nombre limité de maladie héréditaires pour lesquelles cet examen est nécessaire au diagnostic (cf. arbres décisionnels de l'ANPGM)
N352	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb (cas index)	2 205,90 €	Comprend le forfait "accueil cas index" (BHN 370), le forfait analytique NGS > 100 kb et < 500 kb (BHN 6000) et le forfait "interprétation" (BHN 1800). Le détail de ces forfaits est précisé dans le document de l'ANPGM en Annexe du RIHN. Concerne un nombre limité de maladie héréditaires pour lesquelles cet examen est nécessaire au diagnostic (cf. arbres décisionnels de l'ANPGM)
N353	Forfait recherche chez apparenté d'une mutation identifiée par NGS	194,40 €	Comprend le forfait "accueil apprenté" (BHN 220) et le forfait "Recherche chez un apparenté d'une mutation identifiée par NGS" (BHN 500). Le détail de ces forfaits est précisé dans le document de l'ANPGM en Annexe du RIHN. Concerne un nombre limité de maladie héréditaires pour lesquelles cet examen est nécessaire au diagnostic (cf. arbres décisionnels de l'ANPGM)

3 - Le remboursement

Le RIHN, est restée stable depuis 2015 et s'établit à 377 millions d'euros.

Les actes RIHN sont désormais partiellement remboursés **au prescripteur** et non à celui qui effectue les tests.

Sur le terrain, nous avons été alertés sur le fait que le remboursement aux prescripteurs entraîne aujourd'hui la mise en place d'une véritable économie de marché, avec des tests qui ont tendance à être réalisés dans des laboratoires privés, le départ des tests vers des plateformes à l'étranger et une baisse d'activité des plateformes labellisées par l'Institut national du cancer. La possibilité de facturation du test de panels de gènes autour de 2 300 euros a mis en grande difficulté les établissements de recours et les prescripteurs n'exerçant pas en établissement de santé.

Une enveloppe fermée :

Les actes inscrits dans le RIHN sont pris en charge financièrement au titre de la dotation de la Mission d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) G03. Le montant des MERRI est intégré dans l'objectif national des dépenses d'assurance-maladie du secteur hospitalier, voté dans le cadre de la Loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) adoptée chaque année.

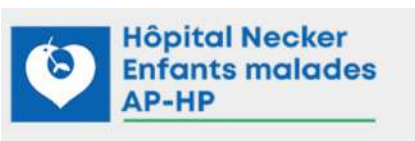


Le test ne serait financé que partiellement par le RIHN, soit entre 30 à 40 % de sa valeur (du fait de l'augmentation régulière du nombre d'actes dans une enveloppe budgétaire qui n'évolue pas).

TESTS vs COÛT défalqué : exemple en néphrologie



Pôle de Biologie Pathologie Génétique



WGS

PFMG pas de cout pour la structure prescriptrice

WES/ES
Panel in silico

N352

Coût : 2 205,90 €

Cotation :

BHN 8170 RIHN

Identifiant (NABM ou HN) :
N352

Libellé(s) NABM ou HN (RIHN ou LC) :

Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb (cas index)

Gros PANELS:

“Renome”

“Complome”

“Cillione”

N352

Coût : 2 205,90 €

Cotation :

BHN 8170 RIHN

Identifiant (NABM ou HN) :
N352

Libellé(s) NABM ou HN (RIHN ou LC) :

Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb (cas index)

Petits PANELS:

N350, N351 (882 euros, 1503 euros)



©1989-2021 APM International -

https://www.apmnews.com/story.php?objet=374970&idmail=.O.oQ4xQ03Sib7LrDKvHBQowGWbDAEwV3mBDkroERRSIs0bj9Bv1rBJwn3r00nKLNQPyJ6lRwgHjNuNab5LMKbGfXeFvQJmq6S3s7aczOXv2aFrMGlgVB_7JnZBB78MH6eWf4QOKjOon1wign6ULjTS6ojc8vY7ERF7rx1s-MKLbZvoLxjfwX4UFpkX1oczfKA8rZ2ZaGk9sQ72jWbGTA3qjDdzaNnkopdt9rp4bSAyXs.

DÉPÊCHE - Mercredi 10 novembre 2021 - 10:41

Biologie médicale: la HAS chargée de réévaluer plusieurs actes du RIHN

Sept actes doivent être évalués "en priorité" dans un délai de six mois appliqué "après une période maximale de 45 jours" au cours de laquelle la HAS est invitée à solliciter les conseils nationaux professionnels (CNP) et sociétés savantes. Il s'agit des forfaits séquençage haut débit (NGS) codés N350, N351, N352, N452, N453 et N454, ainsi que du typage d'un locus HLA de classe I ou II par séquençage haut débit (code G305).

Sept autres actes devront être évalués "si possible dans un délai maximal de 12 mois", selon la même procédure. Il s'agit des détections par "PCR classique ou temps réel qualitative multiplex" codées N131, N151, N155 et N156, des identifications des anticorps anti-HLA de classe I et de classe II (G257 et G258) et de la détection de mutations ponctuelles par Sanger (N906).

L'objectif est de permettre de faire passer les actes au service attendu le plus important du RIHN à une inscription dans le droit commun, en complément de la révision de la liste des actes et prestations remboursables engagée sous la houlette du Haut conseil des nomenclatures installé en septembre (cf [dépêche du 02/09/2021 à 15:12](#)).

Les difficultés du diagnostic génétique

- 1- Un problème du côté des prescripteurs ?
- 2- Un problème du côté des laboratoires académiques ?
- 3- Problème de circulation de l'information entre les deux ?
- 4- Problème sur le remboursement ? Le coût ?